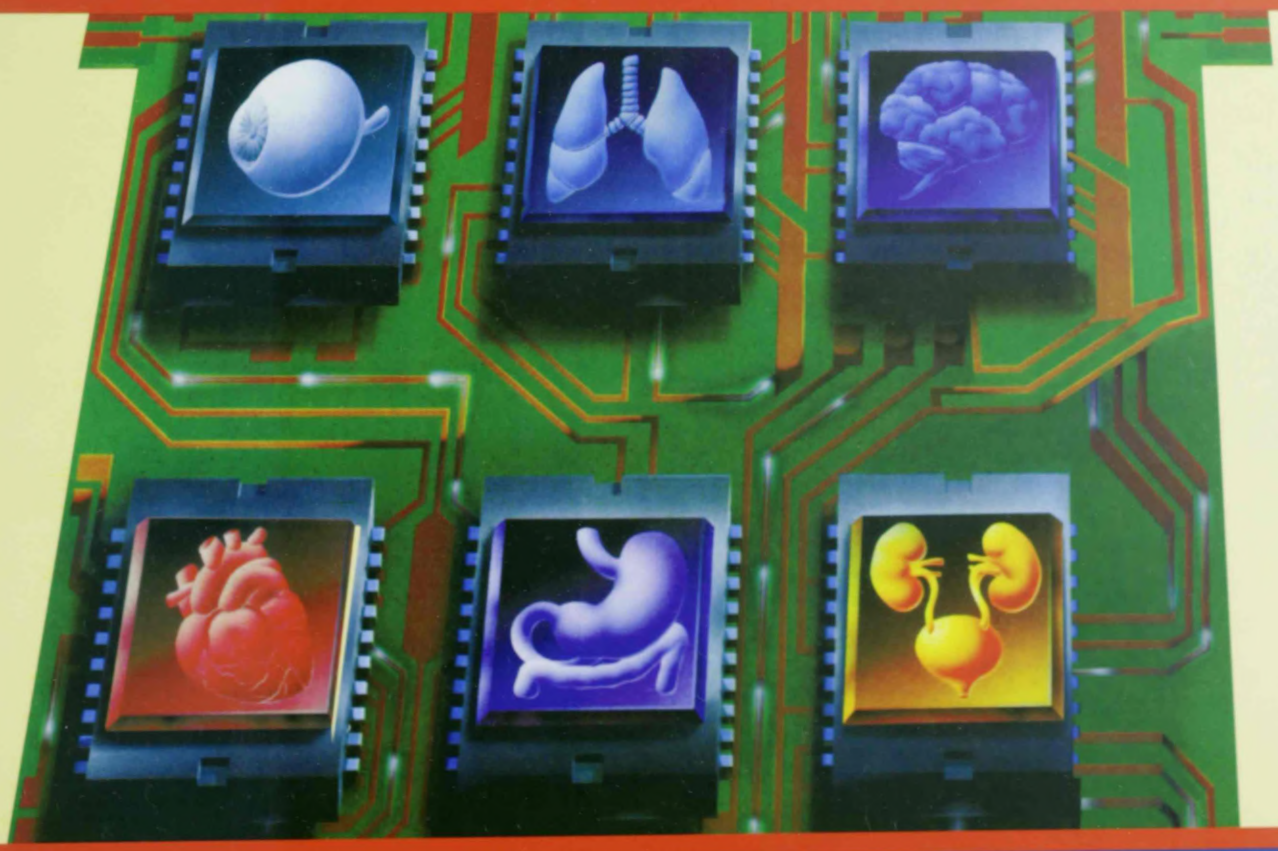
ПОД РЕДАКЦИЯТА НА Л. ВИТАНОВА И Р. ГЪРЧЕВ

III 2506! Рф

ФИЗИОЛОГИЯ НА ЧОВЕКА



Медицинско издателство
АРСО

ТРЕТО ИЗДАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ НА ЧОВЕКА

УЧЕБНИК ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

Под редакцията
на проф. Л. ВИТАНОВА и проф. Р. ГЪРЧЕВ

2020
ТРЕТО ИЗДАНИЕ

Ш 25061

Учебник за ВУЗ

ФИЗИОЛОГИЯ НА ЧОВЕКА
Учебник за студенти по медицина
Трето издание 2020
Под редакцията на Л. Витанова и Р. Гърчев
Корици по идея на Лилия Витанова

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Инв.№ .....
121900009693

© Гърчев, Радослав Александров; Витанова, Лилия Александрова; Белова, Нина Юриева; Куртев, Ангел Димитров; Йорданова-Попова, Елка Бориславова; Стоименова, Бистра Димитрова; Няголов, Юри Пенков.

© Медицинско издателство "АРСО" – АРСО-КП ЕООД
гр. София, ул. Христо Станчев 17 (книжарница) тел.: 02 / 851 81 45, 0899 139 816
Всички права запазени. Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да е форма, без изричното писмено разрешение на издателство "АРСО" – АРСО-КП ЕООД

ISBN: 978 - 619 - 197 - 044 - 5

АВТОРИ

ГЪРЧЕВ, Радослав Александров – проф., дм, дмн

ВИТАНОВА, Лилия Александрова – проф., дм, дмн

БЕЛОВА, Нина Юриева – доц., дм

КУРТЕВ, Ангел Димитров – доц., дм

ЙОРДАНОВА-ПОПОВА, Елка Бориславова – доц., дм

СТОИМЕНОВА, Бистра Димитрова – доц., дм

НЯГОЛОВ, Юри Пенков – доц., дм

ЧЕСТО СРЕЩАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Често срещани съкращения на кирилица

2,3-ДФГ	2,3-дифосфоглицерат
АВ	алвеоларна вентилация
АДХ	антидиуретичен хормон
АК	аминокиселини
АКЕ	ангиотензин-конвертиращ ензим
АКТХ	адренокортикотропен хормон
АМФ	аденозин монофосфат
АНП	атриален натриуретичен пептид
АРП	абсолютен рефрактерен период
АТ	ангиотензинов рецептор
АТФ	аденозинтрифосфат
БРЧ	барорефлексна чуствителност
В : П	отношение вентилация: перфузия
ВЕК	вентилаторен еквивалент на кислорода
ВИП	вазоактивен интестинален пептид
ВИП	вазоактивен интестинален полипептид
ВК	витален капацитет
ВнПАН	външен първичен аферентен неврон
ВНС	вегетативна нервна система
ВрПАН	вътрешен първичен аферентен неврон
ВПСП	възбуден постсинаптичен потенциал
ВРГ	вентрална респираторна група
ГАМК	Гама-аминомаслена киселина
ГДФ	гуанозиндифосфат
ГИП	гастро-инхибиращ пептид
ГЛП	глюкозен преносител
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ГФ	гломерулна филтрация
ДАГ	диацилглицерол
ДО	дихателен обем
ДОО	дихателно обменно отношение
ДРГ	дорзална респираторна група
ДХЕА	дехидроепиандростерон
ДЧ	дихателна честота
ЕЕК	енергиен еквивалент на кислорода
ЕКГ	електрокардиограма
$E_{кр}$	критично ниво на деполяризация
ЕМГ	електромиограма
ЕНС	ентерална нервна система
E_o	мембранен потенциал на покой
ЕРГ	електроретинограма
ЕРО	експираторен резервен обем
ЕРП	ефективен рефрактерен период
ЕТ	ендотелин
ET_A, ET_B	ендотелинови рецептори от тип А и В
ЕФН	ефективно филтрационно налягане
ЕЦТ	екстрацелуларна течност
ЗПСП	задръжни постсинаптични потенциали
ИК	инспираторен капацитет
ИКК	интестинални клетки на Кахал
ИРО	инспираторен резервен обем
ИРФ	инсулиноподобен растежен фактор
ИТМ	индекс на телесната маса
ИТФ	инозитолтрифосфат
ИЦТ	интрацелуларна течност
КА	карбоанхидраза
КДО	краен диастолен обем
КИХ	кортикотропин-инхибиращ хормон
КК	кислородна консумация
КК	кислородна консумация
КОМТ	катехол-орто-метилтрансфераза
КОН	колоидо-осмотично налягане
КОХ	кортикотропин-освобождаващ хормон
КСО	краен систолен обем
КФ	креатинфосфат
ЛПВП	липопротеини с висока плътност
ЛПМНП	липопротеини с много ниска плътност
ЛПНП	липопротеини с ниска плътност
ЛС	лимбична система
ЛХ	лутеинизиращ хормон
МАО	моноаминооксидаза
МДО	минутен дихателен обем
МК	мастни киселини
ММК	мигриращ миоелектричен комплекс
МО(С)	минутен обем
МОС	минутен обем на сърцето
МП	мъртво пространство
МСХ	меланоцитостимулиращ хормон
НАДН	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФН	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОДФ	остеокласт-диференциращ фактор
ОО	остатъчен обем

ОРП	относителен рефрактерен период
ПОМК	проопиомеланокортин
ППАР	рецептори, активиращи пероксизомния пролифератор
ПТХ	паратхормон
РАС	ретикуларна активираща система
РК	респираторен квотиент
РТПКФ	регулатор на трансмембранната проводимост при кистичната фиброза
$C_{бл}$	къмплайънс на белите дробове
С-пептид	свързващ пептид
СТ-ОХ	соматотропин-освобождаващ хормон
СТХ	соматотропен хормон
ТБК	тотален белодробен капацитет
ТНФ-α	туморен некротизиращ фактор-α
ТСХ	тиреостимулиращ хормон
ТТХ	тиреотропен хормон
УО	ударен обем
ФВК	форсиран витален капацитет
$ФЕО_1$	форсиран експираторен обем за 1 s
ФОК	функционален остатъчен капацитет
ФСХ	фоликулостимулиращ хормон
ХЦК	холецистокинин
цАМФ	цикличен аденозинмонофосфат
ЦВН	централно венозно налягане
цГМФ	цикличен гуанозинмонофосфат
ЦНС	централна нервна система
ЦСТ	цереброспинална течност
ЮГА	юкстагломеруларен апарат

Често срещани съкращения на латиница

5HT	5-хидрокситриптамин (серотонин)
AMPA	α-амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-пропионат (глутаматен рецептор)
CaM - кинази	Ca^{2+}-калмодулин-зависими протеинкинази
g	земно ускорение
G -протеин	ГТФ-свързващ протеин
GABA	γ-аминомаслена киселина
Gi	инхибиращ G протеин
GIP	гастрин инхибиращ пептид
Gs	стимулиращ (активиращ) G-протеин
Hb	хемоглобин
HDL	липопротеини с висока плътност (High density lipoproteins)
LDL	липопротеини с ниска плътност (Low density lipoproteins)
MAP	митоген активируема протеинкиназа
NMDA	N-метил-D-аспартат (глутаматен рецептор)
NO	азотен оксид
NOS	азотен оксид синтаза
P_{CO2}	парциално налягане на CO_2
P_{N2}	парциално налягане на N_2
P_{O2}	парциално налягане на O_2
$P_{атм}$	атмосферно налягане
rT_3	„Обърнат" трийодтиронин
S_a	кислородна сатурация на Hb
VIP	вазоактивен интестинален невропептид
VLDL	липопротеини с много висока плътност (Very low density lipoproteins)
VO_{2max}	максимална кислородна консумация
Z	мембрана
P_vo_2	парциално налягане на O_2 във венозната кръв
P_vco_2	парциално налягане на CO_2 във венозната кръв
P_A	алвеоларно налягане
P_Ao_2	парциално налягане на O_2 в алвеоларния въздух
P_ao_2	парциално налягане на O_2 в артериалната кръв
P_Aco_2	парциално налягане на CO_2 в алвеоларния въздух
P_aco_2	парциално налягане на CO_2 в артериалната кръв
$P_{бр}$	бронхиално налягане
$P_{тр}$	трансгръдно налягане
$P_{ел}$	еластично налягане
$P_{пл}$	плеврално налягане
$P_{тп}$	транспулмонално налягане
$P_{тр}$	трансреспираторно налягане
T_3	Трийодтиронин
T_4	Тироксин (тетраийодтиронин)

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ПРЕДМЕТ И ЗНАЧЕНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЯТА 15

2. ФИЗИОЛОГИЯ НА КЛЕТКАТА - *Л. Куртев, Л. Витанова* 16

Състав и структура на клетъчната мембрана - А. Куртев 16

Мембранни липиди 16

Мембранни белтъци 17

Транспорт през клетъчната мембрана 18

Обща характеристика на транспортните процеси 18

Пасивен транспорт 20

Активен транспорт 20

Осмоза и регулация на клетъчния обем 22

Транспорт на макромолекули и частици 23

Транспорт през клетъчни слоеве 24

Механизми на междуклетъчна сигнализация - Л. Витанова 25

Обща характеристика на механизмите на междуклетъчна сигнализация 25

G-протеини (G- белтъци) 27

Втори посредници 27

Протеинкинази 29

Обобщение 30

Литература 31

3. ХОМЕОСТАЗА И ХОМЕОСТАТИЧНА РЕГУЛАЦИЯ - *Р. Гърчев* 32

Понятие за хомеостаза 32

Принципи на хомеостатичната регулация 33

Видове регулаторни системи 33

Характеристики на регулацията с отрицателна обратна връзка 34

Изпреварваща регулация 35

Предвиждаща регулация 36

Положителна обратна връзка 36

Нива на физиологична регулация 37

Обобщение 38

Литература 38

4. ФИЗИОЛОГИЯ НА ВЪЗБУДИМИТЕ ТЪКАНИ - *А. Куртев, Л. Витанова* 39

Мембранен потенциал - А. Куртев 39

Равновесен потенциал 39

Потенциал на покой 40

Електротонични потенциали 43

Локален отговор 44

Акционен потенциал 44

Йонни механизми на акционния потенциал 45

Закон за всичко или нищо 46

Възбудимост и възбуждане 46

Промени във възбудимостта по време на възбуждане 48

Особености в различните възбудими тъкани 48

Провеждане на възбуждането 49

Класификация на нервните влакна 51

Физиология на синапса - Л. Витанова 51

Видове синапси 51

Отделяне на медиатор от пресинаптичното окончание 53

Взаимодействие на медиатора с постсинаптичната мембрана. Видове постсинаптични рецептори 54

Характеристика на йонните канали в постсинаптичната мембрана 56

Постсинаптични потенциали 56

Видове медиатори 59

Нискомолекулни медиаторни съединения 59
Невропептидни медиатори 63
Обобщение 63
Литература 64

5. ФИЗИОЛОГИЯ НА МУСКУЛИТЕ - *А. Куртев* 65
Скелетни мускули 65
Функционално устройство 65
Микроскопски строеж на мускулната клетка 65
Механизъм на мускулното съкращение 67
Възбуждане и съкращение в мускулната клетка 68
Електромиография 71
Видове мускулни съкращения 71
Регулиране силата на мускулното съкращение 74
Енергиен метаболизъм на мускулното съкращение 75
Видове мускулни влакна 75
Мускулна работа и умора на мускула 76
Гладки мускули 77
Морфологични особености на гладките мускули 77
Възбуждане и електрофизиологична характеристика на гладките мускули 78
Механизъм на съкращението при гладките мускули 79
Сърдечен мускул 81
Обобщение 81
Литература 82

6. ФИЗИОЛОГИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФАТА- *Ю. Няголов* 83
Кръвна плазма 83
Плазмени белтъци 84
Липопротеини 84
Клетъчни микрочастици 85
Клетки на кръвта 85
Червени кръвни клетки - еритроцити 85
Хемоглобин 87
Кръвни групи 88
Бели кръвни клетки - левкоцити 90
Хемопоеза 92
Лимфна система 94
Лимфа 94
Слезка 95
Тимус 95
Имунитет 96
Тромбоцити 100
Хемостаза 101
Хемокоагулация (кръвосъсирване) 102
Антикоагулация. 104
Фибринолиза 105
Литература 106

7. СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА - *Н. Белова* 107
Обща характеристика 107
Физиология на сърдечния мускул 108
Сърдечен цикъл 120
Регулация на миокардната функция 122
Физиология на съдовата система 129
Принципи на хемодинамиката 129
Артериално налягане 135
Микроциркулация 137
Лимфна система 139
Движение на кръвта във вените 140

Регулация на кръвния поток в съдовата система **143**
Регулация на артериалното налягане **146**
Обобщена схемана кръвообращението **151**
Особености на кръвообращението в някои съдови области **153**
Обобщение върху сърдечно-съдова система **157**
Литература 159

8. ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА - *Е. Попова* **160**
Функции на дихателната система **160**
Общо устройство на дихателната система **160**
Устройство и функция на белите дробове 161
Белодробна вентилация **166**
Механизъм на вдишване и издишване 166
Белодробни обеми и капацитети 168
Минутен дихателен обем и алвеоларна вентилация 169
Механични фактори при дишане 170
Газова дифузия **180**
Физични закономерности на газовата дифузия 180
Състав на атмосферен, вдишан, алвеоларен и издишан въздух 180
Газова дифузия в белите дробове 181
Газова дифузия в тъканите 182
Отношение вентилация: перфузия ***183***
Отношение вентилация : перфузия при нормални условия 183
Отношение вентилация : перфузия при патологични условия 184
Компенсаторни промени при променено отношение В : П 185
Транспорт на кислород и въглероден диоксид в кръвта **186**
Транспорт на кислород в кръвта 186
Транспорт на въглероден диоксид в кръвта 189
Регулация на дишането **190**
Медуларен дихателен център 191
Влияния на централната нервна система върху медуларния дихателен център 193
Химична регулация на дишането 194
Рефлексна регулация на дишането 197
Нарушения в регулацията на дишането 199
Обобщение **200**
Литература 201

9. ФИЗИОЛОГИЯ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА - Б. Стоименова **202**
Функционална морфология на храносмилателната система **202**
Обща характеристика на храносмилателната система 202
Функционална морфология на стената на храносмилателния тракт 203
Инервация на храносмилателната система 205
Кръвоснабдяване на храносмилателната система 207
Бактериална флора и имунни функции на храносмилателната система 208
Двигателна активност на храносмилателната система **209**
Функционално-морфологична характеристика на мускулния апарат на храносмилателната система 210
Видове движения в храносмилателната система 211
Специфична двигателна активност на храносмилателните органи 213
Секреторна активност на храносмилателната система **218**
Механизми на секреция в храносмилателната система 218
Секреция на храносмилателни сокове 222
Смилане и резорбция в храносмилателната система **230**
Смилане на хранителните вещества 230
Резорбция в храносмилателната система 233
Физиология на черен дроб **240**
Функционална морфология на черния дроб 240
Функции на черния дроб 241
Обобщение **244**
Литература: 245

10. ОБМЯНА НА ВЕЩЕСТВАТА И ЕНЕРГИЯТА- *Н. Белова, Е. Попова* 246
Обмяна на веществата - Н. Белова 246
Обща характеристика 246
Обмяна на въглехидратите 247
Обмяна на белтъците 249
Обмяна на липидите 251
Регулация на обмяната на веществата в зависимост от притока на хранителни вещества 255
Обобщение 256
Литература: 257
Обмяна на енергията - Е. Попова 257
Доставяне и освобождаване на енергия в организма 257
Складиране на енергията 258
Изразходване на енергия 259
Методи за определянена енергоразхода 260
Поддържане постоянна телесна маса 261
Обобщение 262
Литература 262

11. ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ХРАНЕНЕТО - *Б. Стоименова* 263
Основни принципи за определяне на нормите за физиологично хранене 263
Основни хранителни вещества 263
Белтъци 263
Въглехидрати 264
Мазнини 265
Функционално активни вещества 265
Витамини 265
Неорганични вещества 269
Определяне на хранителен прием 271
Обобщение 272
Литература 272

12. ТЕРМОРЕГУЛАЦИЯ- *А. Куртев* 273
Телесна температура 273
Топлинен баланс 273
Регулация на телесната температура 274
Терморегулационни механизми 275
Обща схема на терморегулацията 278
Терморегулация при различна околна температура 279
Терморегулация при топло 280
Терморегулация при студено 281
Терморегулационни промени при аклиматизация 282
Терморегулационни промени при треска 282
Обобщение 283
Литература 283

13. ФИЗИОЛОГИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ- *Р. Гърчев* 284
Функции на бъбреците 284
Функционална анатомия на бъбреците 284
Кръвоснабдяване на бъбреците 287
Основни процеси, чрез които се образува урината 287
Гломерулна филтрация 287
Тубулни транспортни процеси 289
Секреция на вещества в бъбречните тубули 293
Реабсорбция и секрецияна някои вещества 293
Екскреция на екзогенни вещества 296
Концентриране и разреждане на урината 297
Обем и състав на крайната урина 300

Отделяне на урината от организма 300
Клирънс 301
Ендокринна функция на бъбреците 303
Регулация на бъбречните функции 305
Вътребъбречни регулаторни механизми 305
Хормонална регулация на бъбречните функции 305
Нервна регулация на бъбречните функции 306
Бъбречен контрол на артериалното налягане 307
Диуретици 308
Обобщение 308
Литература: 309

14. ФИЗИОЛОГИЯ НА КОЖАТА - *Р. Гърчев* 310
Функционална морфология 310
Функции на кожата 312

15. ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТНО И АЛКАЛНО-КИСЕЛИННО РАВНОВЕСИЕ НА ОРГАНИЗМА - *Р. Гърчев* 314
Обем и състав на телесните течности 314
Воден баланс 314
Състав на телесните течности 316
Значение и баланс на основните електролити 316
Калциево-фосфатна обмяна 317
Разпределение и значение на калцияи фосфатите в организм 317
Обмяна на калция и фосфатите в организма 318
Костна тъкан 318
Регулация на калциево-фосфатната обмяна 320
Динамика на обема и осмолалитета на телесните течности 323
Регулация на водно-солеватахомеостаза 325
Регулация на обема на ЕЦТ 325
Регулация на осмолалитета на ЕЦТ 327
Регулация на алкално- киселинното равновесие 328
Буферни системи на телесните течности 330
Дихателна регулация на pH 332
Бъбречна регулация на pH 333
Отклонения в алкално-киселинното равновесие 336
Обобщение 338
Литература: 340

16. ЕНДОКРИННА СИСТЕМА- *Н. Белова* 341
Общи принципи на ендокринната регулация 341
Хипоталамо-хипофизна система 344
Хормони на неврохипофизата 345
Хормони на аденохипофизата 347
Щитовидна жлеза 351
Хормони на щитовидната жлеза 351
Надбъбречни жлези 355
Надбъбречна кора 355
Надбъбречна сърцевина 361
Хормонина задстомашната жлеза 362
Инсулин 362
Глюкагон 366
Паращитовидни жлези 367
Хормони и паракринни регулатори, произвеждани от органи с неендокринна функция (тъканни хормони) 369
Обобщение върху ендокринна система 372
Литература: 374

17. РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА- *Р. Гърчев* 375
Мъжка репродуктивнасистема 376
Полов акт при мъжа 378
Хормонална функция на тестисите 378
Женска репродуктивнасистема 380
Циклични промени в яйчниците 381
Хормонална функция на яйчниците 382
Циклични промени в матката 384
Полов акт при жената 385
Бременност и раждане 385
Промени в организма на майката по време на бременността 388
Раждане 388
Развитие на млечните жлези. 389
Лактация 389
Менопауза 391
Обобщение 392
Литература: 393

18. ОБЩА ФИЗИОЛОГИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА - *Л. Витанова* 394
Общ преглед на функциите на нервната система 394
Функционална морфология на нервната система 394
Физиология на неврона 396
Функционална морфология на неврона и видове неврони 396
Преработка на информацията в неврона: амплитудно и честотно кодиране 397
Аксонален транспорт 398
Глия и значението за функционирането на нервната система 400
Рефлексна дейност на нервната система 401
Организация на невроните в нервни мрежи. 403
Принципи на обработка на информацията в нервните мрежи 403
Конвергенция 403
Дивергенция 403
Осцилиращи (реверберираци) кръгове 404
Задържане в централната нервна система. Видове задържане 404
Обобщение 405
Литература 406

19. СЕТИВНИ СИСТЕМИ - *Л. Витанова* 407
Основни принципи на обработка на сетивната информация 407
Функционална морфология на сетивните системи 407
Обработка на информацията в сетивните системи 409
Соматосетивна система 411
Механорецептори 412
Терморецептори 414
Болкови рецептори 415
Аферентни пътища и централни звена на соматосетивната система 416
Физиология на болката 420
Слухова сетивна система 423
Характеристика на звука 424
Функционална морфология на ухото 424
Разпространение на звука във вътрешното ухо 427
Преобразуване на звуковия сигнал 428
Централна обработка на слуховата информация 429
Кодиране на слуховата информация 430
Зрителна сетивна система 432
Функционална морфология на окото 433
Формиране на зрителния образ - оптичен апарат на окото, механизъм на акомодация, оптични аномалии 433
Фоторецептори. 434
Преобразуване на светлинното дразнене 434

Организация на нервната мрежа в ретината ... 436
Централна обработка на зрителната информация ... 439
Светлинна адаптация ... 443
Зрителна острота ... 444
Цветно зрение ... 445
Очни движения и стереоскопично зрение ... 447
Обонятелна и вкусова сетивни системи ... 449
Обонятелна система ... 449
Вкусова система ... 452
Обобщение ... 457
Литература ... 458

20. РЕГУЛАЦИЯ НА ДВИЖЕНИЯТА - *А. Куртев* ... 459
Обща схема на регулацията на движенията ... 459
Спинална регулация на движенията ... 461
Миотатичен рефлекс ... 461
Обратен миотатичен рефлекс ... 463
Полисинаптични рефлекси ... 464
Вестибуларен апарат ... 465
Функционална анатомия ... 466
Функции на макулите ... 466
Функции на полуокръжните канали ... 467
Централна организация на вестибуларната система ... 467
Регулация на движенията от мозъчния ствол ... 468
Функционална организация и низходящи пътища на мозъчния ствол ... 468
Регулация на мускулния тонус ... 469
Регулация на позата ... 469
Участие на мозъчния ствол в регулацията на фините дистални движения ... 471
Двигателни функции на мозъчната кора ... 471
Функционална организация на двигателната кора ... 471
Обща схема на регулацията на движенията от мозъчната кора ... 472
Регулация на движенията от малкия мозък ... 473
Функционално устройство ... 473
Функции на малкия мозък ... 475
Промени в регулацията на движенията при увреждане на малкия мозък ... 477
Регулация на движенията от базалните ядра ... 477
Функционално устройство ... 477
Функции на базалните ядра ... 478
Промени в двигателната регулация при увреждане на базалните ядра ... 479
Обобщение ... 479
Литература ... 480

21. БОДЪРСТВУВАНЕ И СЪН- *А. Куртев* ... 481
Биоелектрична активност на мозъка ... 481
Ретикуларна формация – възходящи и низходящи влияния ... 483
Състояние на сън ... 484
Регулиране на състоянието на бодърстуваване и сън ... 485
Биологични ритми ... 488
Обобщение ... 489
Литература ... 490

22. ВЕГЕТАТИВНИ ФУНКЦИИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА - *Р. Гърчев* ... 491
Вегетативна нервна система ... 491
Функционална анатомия на вегетативната нервна система ... 491
Особености на симпатиковия и на парасимпатиковия дял ... 493
Медиатори на ВНС ... 496
Рецептори на ефекторните органи ... 497
Влияние на ВНС върху дейността на различни органи и системи ... 498

Вегетативни рефлекси 501
Симпатиков дял на ВНС и надбъбречна медула 502
Хипоталамус 503
Ендокринна функция на хипоталамуса. Невросекреция 504
Интеграция на вегетативни функции 505
Регулация на телесната температура 505
Регулация на апетита 506
Хипоталамична регулация на въглехидратната обмяна 508
Регулация на жаждата 508
Регулация на водно-солевия баланс 508
Регулация на еритропоезата и имунитета 508
Регулация на циркадианните ритми 509
Лимбична система 509
Обобщение на функциите на лимбичната система 512
Физиологични основи на емоциите и мотивацията 512
Обобщение 513
Литература 514

23. ВИСШИ ФУНКЦИИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА - *Е. Попова* 515
Физиология на асоциативните корови зони 515
Префронтална асоциативна зона 515
Парието-темпоро-окципитална асоциативна зона 516
Лимбична асоциативна кора 517
Функционална асиметрия на мозъчните хемисфери 517
Неврофизиологични основи на съзнанието 518
Неврофизиологични основи на вниманието 519
Неврофизиологични основи на речта 519
Участие на доминантната и недоминантната хемисфера в речевата функция 520
Нарушения на речта 520
Неврофизиологични основи на обучението и паметта 521
Обучение 521
Памет 523
Механизми на обучение и памет. Редукция 525
Неврофизиологични основи на поведението 527
Видове поведение 527
Механизми на поведението 528
Обобщение 528
Литература 529

24. ФИЗИОЛОГИЯ НА ФИЗИЧЕСКАТА РАБОТА- *Е. Попова, Н. Белова* 530
Енергетика на физическата работа 530
Източници на енергия в работещите мускули 530
Кислородна консумация и кислороден дълг 532
Промени в сърдечно-съдовата система по време на физическа работа 533
Промени в дишането при физическа работа 535
Промени в белодробната вентилация 535
Промени в газовата обмяна 536
Регулация на дишането при физическа работа 537
Терморегулация при физическа работа 538
Невроендокринна адаптация и промени в обмяната на веществата по време на физическа работа . 539
Промени в обема и състава на телесните течности по време на физическа работа 540
Промени в организма при спортуване и редовна физическа активност 540
Обобщение 541
Литература 542

25. ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА ПРИ СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ - *Б. Стоименова* 543
Промени в организма при хипобарни условия 543
Характеристики на атмосферния въздух 543

Функционални промени предизвикани от ниско Po_2 543
Болести свързани с изкачване на височина 544
Аклиматизация към ниско Po_2 545
Промени в организма при хипербарни условия 545
Ефекти от високото парциално налягане на газовете върху човешкия организъм 545
Декомпресия и декомпресионна болест 546
Промени в организма при различни ускорения и условия на безтегловност 546
Гравитация, земно ускорение и гравитационни сили 546
Ефекти на високите ускорения върху човешкия организъм 546
Ефекти на микрогравитацията и високите ускорения върху човешкия организъм 547
Обобщение 547
Литература 548

АЗБУЧЕН УКАЗАТЕЛ 549

ПРЕДМЕТ И ЗНАЧЕНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЯТА 1.

Терминът физиология произлиза от гръцки (physis-природа и logos-учение). Физиологията е наука, която изучава жизнените процеси в човешкия и животинския организъм, както и в отделните клетки, тъкани, органи и функционалните системи.

Независимо от структурното и функционално разнообразие, дейността на отделните клетки, органи и системи е съгласувана с оглед изграждане на хармонично функционално и структурно цяло, т.е. живия организъм.

Промените на биологичната среда се отразяват върху протичането на жизнените процеси. Значение за човека имат и социалните условия - трудова дейност, обществена среда, битовите условия и т. н.

В курса по физиология за медици се изучават жизнените явления в човешкия организъм, като се използват и експериментални данни от животни. Това е възможно, понеже основните принципи на дейност и регулация в животинския организъм запазват своята значимост и в човешката физиология благодарение на общата база за съществуване, но трябва да се има пред вид аналогията, а не пълното сходство.

Организмът съществува като стабилна саморегулираща се система, притежаваща съвършени механизми на регулация. Тя е детерминирана от условията на живота и гарантира съществуването на организма.

При дисхармония на регулаторните системи се нарушава организацията на отделните функции и може да се стигне до ново (болестно) състояние. При много голяма дисхармония е възможно да настъпят тежки нарушения на функциите на организма, които да доведат и до смърт.

Медиците трябва да притежават задълбочени знания за физиологичните процеси, протичащи в отделните клетки, субклетъчни структури, както и за организма като цяло. Необходима е цялостна представа за организма, познаване на сложните взаимоотношения между отделните органи и системи и между организма и заобикалящата го среда - физична и социална. За съвременната клинична практика е необходимо по-дълбоко изучаване на физиологичните механизми, което е предпоставка и за по-доброто разбиране на настъпилите отклонения от нормата и по-ефективното им отстраняване. Физиологията помага на специалиста медик да предотвратява редица заболявания, т.е. тя е неделима част от профилактичната медицина. Следователно, физиологията на човека е основна медицинска наука, необходима на практиката за разкриването на повече закономерности в живия организъм.

Много са примерите, илюстриращи използването на физиологичните постижения в медицинската практика. Откриването на инсулина (хормон на задстомашната жлеза) се използва при лечението на захарната болест, изясняването на транспортните процеси по дължината на нефрона бе в основата за създаване на съвременни диуретични средства, натрупаните нови данни в механизмите на болковата перцепция са в основата при създаването на нови обезболяващи средства. Наред с това физиологията служи на здравия човек и при организацията на неговия труд.

Основните методи във физиологията са наблюдението и експериментът. Наблюдението дава възможност за обективна оценка на характера и протичането на дадени процеси и явления в организма, т.е. събиране на данни за физиологичните процеси. За вникването в тяхната същност са необходими и резултатите от експеримента, което позволява изучаването на механизмите на регулация в живия организъм. Така са получени данни за естеството на възбудния импулс в нервната и мускулната клетка, за транспорта през клетъчните мембрани и т. н.

Голяма част от съвременните физиологични познания имат аналитичен характер. Развитието на съвременните методи на изследване доведе до възникването на различни физиологични поддисциплини: обща, специална и еволюционна физиология, физиология на труда и спорта, възрастова физиология, авиационна и космическа физиология.

Общата физиология изучава общите закономерности, които характеризират дейността на отделната клетка и на организма като цяло при взаимодействието му с околната среда.

Еволюционната (сравнителната) физиология разглежда развитието и усъвършенстването на жизнените функции в хода на еволюционното развитие на организмите.

Специалната физиология се занимава с разглеждане на физиологичните явления в отделните системи: сърдечно-съдова, дихателна, отделителна, нервна и т. н.

Физиологията изучава живия организъм в тясна връзка с морфологията, тъй като всяка физиологична проява е в генетична връзка със съответна структурна организация. Също така е важно познаването на основните физични и химични закономерности, което, позволява получаването на по-точни преценки и формулировки. От друга страна, физиологичните закономерности имат своя специфика и не трябва да се свеждат до обикновени химични и физични процеси, т.е. физиологичният процес представлява качествено ново явление.

Физиологията позволява да се разберат съществени моменти от начина на живот, труд, възпитание и активно да се насочват и подчиняват на нуждите и разбиранията на човека, както и какво да бъде съотношението между труд и почивка. Педагогиката черпи научните си обосновки до най-голяма степен също от физиологията. Отговорът на всички тези въпроси дава пак физиологията, и то както по отношение на физическия, така и по отношение на умствения труд.

В тази връзка във физиологията се разглеждат неврофизиологичните основи на обучението и паметта, както и невробиологичните основи на човешкото поведение.

ФИЗИОЛОГИЯ НА КЛЕТКАТА 2.

Функциите на клетката се изучават от *общата физиология*, като особен интерес представлява клетъчната мембрана. Свойствата на клетъчната мембрана до голяма степен определят такива важни прояви в организма като генерирането на нервния импулс, възбудимостта, междуклетъчната сигнализация, мускулното съкращение, процесите на резорбция и секреция в храносмилателния тракт и бъбреците. С напредване на познанията ни в областта на молекулярната биология и на развитието на протеомиката, физиологията на клетката разширява своя предмет. Освен функциите на клетъчната мембрана тя обхваща функцията на редица органели и специфични молекули, като проследява тяхното значение за работата на отделните органи, системи или цялостния организъм. Това става в тясно взаимодействие със *системната биология*. В редица случаи тези знания са твърде важни за медицината, тъй като дават възможност причината за заболявания да бъде проследена до нивото на отделен, специфичен белтък, и зависещите от него функции.

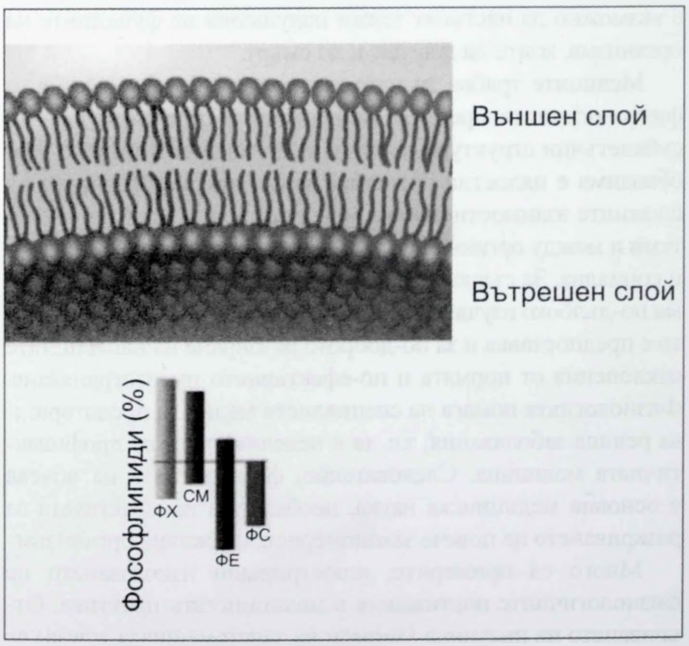
Състав и структура на клетъчната мембрана

Клетките са отграничени от околната среда чрез *клетъчна мембрана*. Поради това обмяната на материя с околната за клетката среда е зависима от клетъчната мембрана. Органелите вътре в клетката също са оградени с мембрани, които до голяма степен имат сходство с клетъчната мембрана. Дебелината на клетъчната мембрана е само около 5 nm, но независимо от това основните свойства на клетката съществено зависят от нейните характеристики и особености.

Клетъчната мембрана е изградена от липиди, белтъци и въглехидрати. Липидите и белтъците са основните компоненти, като съотношението им в различните клетки е различно. (т. напр. в мембраната на червените кръвни клетки липидите са около 43%, а белтъците са 49%, докато в клетките на черния дроб това съотношение е съответно 36% и 54%). Липидите са основно фосфолипиди и холестерол. Фосфолипидите изграждат основната структура на клетъчната мембрана като образуват *двоен липиден слой* (Фиг. 2.1). Повече от 50 % от участвуващите във фосфолипидите мастни киселини са ненаситени, което значително понижава точката им на топене и подобрява "течливостта" и гъвкавостта на мембраната при телесна температура.

Мембранни липиди

Изграждащите мембраната фосфолипиди са амфипатични – притежават хидрофилни "глави" и хидрофобни "опашки". Двойнолипидният слой на мембраната се характеризира с ориентация на хидрофобните опашки навътре и на полярните глави навън. При хидрирането на полярните глави подобни фосфолипидни структури проявяват тенденция да образуват слоеве и сфери (везикули), т. нар. *липозоми*. Последните са най-простият модел на клетъчна мембрана. В различните мембрани пропорцията на отделните фосфолипиди е различна и това определя донякъде и различните им свойства. Освен това, фосфолипидите са асиметрично разположени – повече сфингомиелин и фосфатидилхолин във външния слой и фосфатидилетаноламин и фосфатидилсерин във вътрешния (Фиг. 2.1). Тази асиметрия до голяма степен определя редица свойства на мембраната: разпознаването на определени сигнални молекули, локализирането на определени белтъци по мембранната повърхност, ефективността на междуклетъчните взаимодействия. Съгласно класическия *модел на Сингер и Николсон*, мембраната се разглежда като мозаечна структура с определена течливост, която позволява латерална дифузия на съдържащите се в нея белтъци и други съставки в двойния липиден слой (Фиг. 2.2). Напречното движение на съставките е доста по-ограничено и изисква действието на определени ензими – *флипази*. Съгласно този модел разпределението на отделните съставки в мембраната е случайно. Това в последно време се оспорва, тъй като се оказва, че мембраната съдържа "острови" от струпване на холестерол и мембранни белтъци в определени участъци. Тези струпвания са свързани с определени функции (наличие на мембранни рецептори, ензимна активност), характерни само за тези участъци (фиг. 2.3).



Фиг. 2.1. Клетъчна мембрана. Двойно-липиден слой с асиметрично разположение на фофолипидите. ФХ – фосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЕ – фосфоетаноламин, ФС – фосфатидилсерин.

Холестеролът е неразтворим във вода, но разтворим във фосфолипидния слой на мембраната. Съотношението холестерол/фосфолипиди варира в доста широки граници в различните мембрани. Повишаването на количеството холестерол води до намаляване на течливостта и гъвкавостта на мембраната, а също и на пропускливостта й.

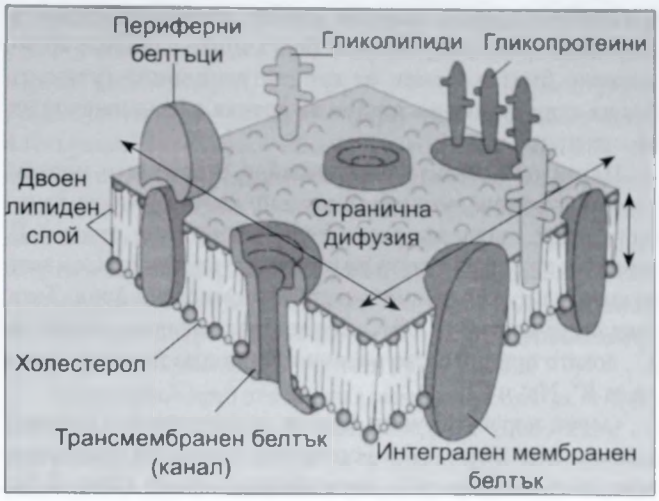
Мембранни белтъци

В зависимост от разположението си, мембранните белтъци се делят на *интегрални* и *периферни* (Фиг. 2.2). Интегралните белтъци са включени в мембраната и в повечето случаи преминават през цялата й дебелина (трансмембранни). Периферните белтъци най-често се прикрепват към клетъчната мембрана посредством интегралните белтъци. В много случаи обаче те могат да съществуват независимо от интегралните белтъци и да се прикрепват към мембраната чрез специфични *закотвящи липиди*, напр. *фарнезил* или *гликозил-фосфатидил-инозитол* (ГФИ). Интегралните белтъци обикновено прекосяват мембраната няколко пъти (най-често 6 - 7 пъти), като трансмембранните им участъци са изградени от неполярни аминокиселини. Трансмембранните области взаимодействуват с хидрофобните опашки на липидните молекули и често образуват своеобразни структури, които изпълняват транспортна функция, като например пори и канали, позволяващи преминаването на йони през мембраната, както и специфични преносители за отделни вещества. Освен в транспортните процеси мембранните белтъци участвуват в редица други важни процеси. Някои от тях са *ензими* и имат основно значение за регулиране на концентрацията на определени вещества в непосредствена близост до мембраната. Други играят ролята на *рецептори*, които разпознават различни сигнални молекули и съответно участвуват във взаимодействието на клетката с околната й среда и с другите клетки.

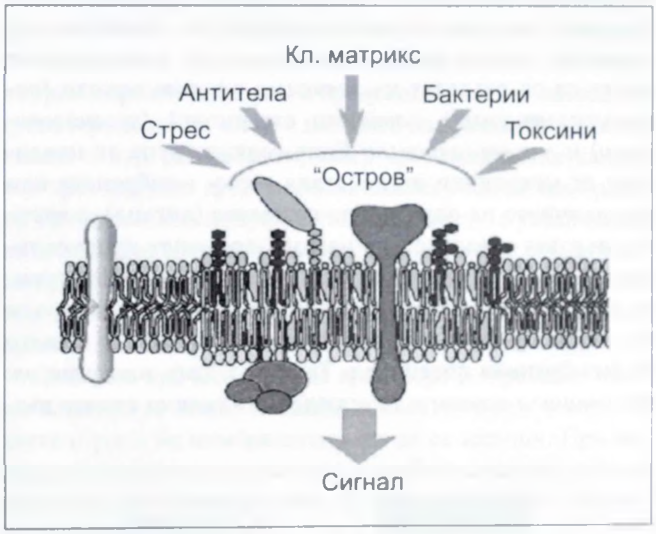
Мембранните белтъци играят основна роля и в свързването на клетъчната мембрана с *цитоскелета* (Фиг. 2.4) и *междуклетъчния матрикс*. Това има важно значение за поддържане на нормалните съотношения на клетките с околната им среда, а също и за взаимните отношения на клетъчната мембрана с вътреклетъчните органели. Повечето мембранни белтъци са гликозилирани по външната повърхност на мембраната, което (поради дисоциацията на гликозилните групи) определя и негативния повърхностен заряд на клетките.

Участвуващите в транспорта белтъци са интегрални мембранни белтъци, които притежават изразена специфичност за пренасяното вещество. Според механизма на транспорт *транспортните белтъци* се разделят на три класа: *канали*, *преносители* и *помпи*. Механизмът и кинетиката на транспорт, свързан с всеки един от тези класове е различен.

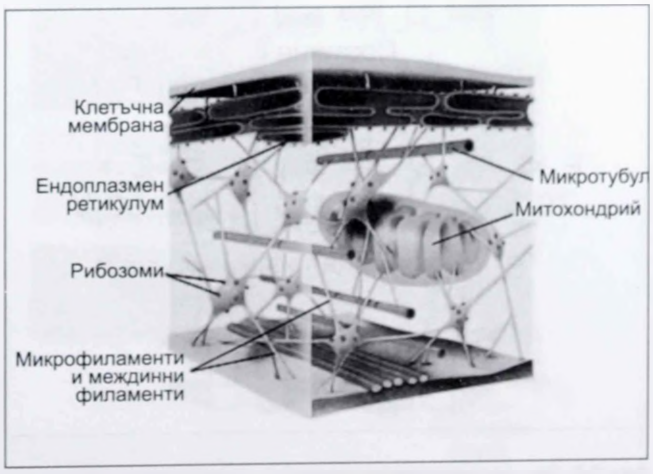
Канали. Каналите представляват интегрални белтъци, които образуват своеобразна пора през клетъчната мембрана, която позволява преминаването по концентрационен градиент предимно на йони (често се означават като йонни канали), но също и на вода, урея. Отделните канали обикновено притежават висока степен на избирателност и пропускат само определено вещество



Фиг. 2.2. Мозаечен модел на клетъчната мембрана, позволяващ латерална дифузия и напречно преобръщане. Белтъците в мембраната могат да бъдат разположени по повърхността й (периферни) или да обхващат цялата й дебелина (интегрални).



Фиг. 2.3. Мембранни острови (rafts). Съставките на мембраната не са случайно разпръснати, а структурирани.



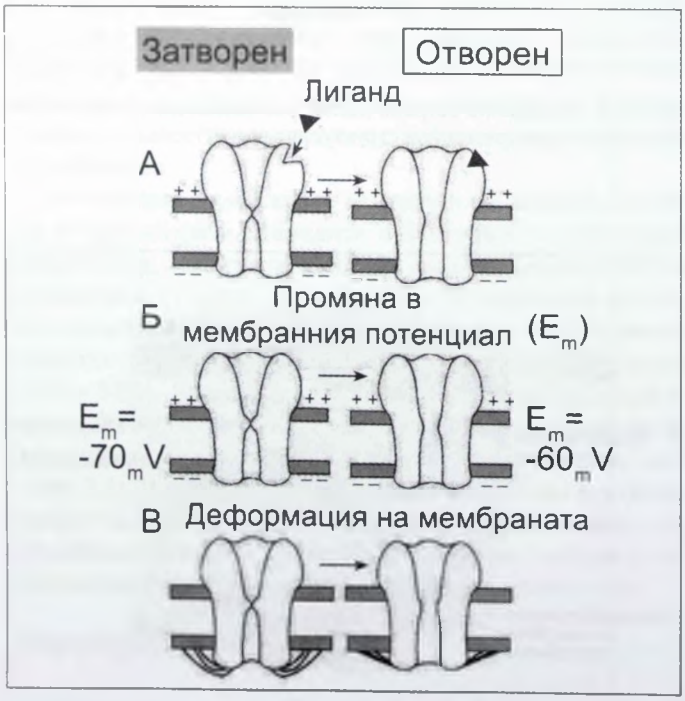
Фиг. 2.4. Връзка на клетъчната мембрана с цитоскелета

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Инв.№ 1219000096 93

– натриеви канали, калиеви канали, канали за урея и т. н. Транспортът посредством белтъчните канали е сравнително бърз и зависи от концентрационния градиент без да съществува насищане на потока с увеличаване на концентрацията.

Някои от каналите са постоянно отворени и поради това са известни като *нерегулируеми канали* (такива канали често се означават и като *пори* или *пасивни канали*). В зависимост от функцията си отделните клетки притежават различни нерегулируеми канали за определени йони. Така глиалните клетки на ЦНС притежават пасивни канали за K^+, докато при повечето нервни клетки има пасивни канали за K^+, Na^+ и Cl^-.

Освен нерегулируеми канали съществуват и такива, които *в зависимост от условията могат да променят пропускливостта си – регулируеми канали* (Фиг. 2.5). Този тип канали са особено разнообразни като само в нервната система се наброяват повече от 75 разновидности. Тези канали притежават механизъм, "врата", посредством която могат да бъдат отворени или затворени. Проницаемостта през даден канал зависи от честотата и времето, през което той е отворен. Състоянието на "вратата" се влияе от различни фактори – химични, механични, електрични и в зависимост от това каналите могат да се разделят на *зависими от потенциала (потенциалзависими)*, *зависими от лиганд (лигандзависими)* и *механозависими*. Една голяма група се повлияват от механични въздействия върху мембраната или от наличието на определено вещество (лиганд), с което се свързват и вследствие на това променят пропускливостта си. Тези канали стоят в основата на рецепторните и постсинаптичните потенциали. Друга група канали променят пропускливостта си в зависимост от нивото на мембранния потенциал. Това са т. нар. *зависими от потенциала канали* и те определят в голяма степен възникването и провеждането на възбуждането в нервните и мускулните клетки. Тъй като повечето канали са свързани с пренасянето на йони и съответно електрични заряди, те са особенно важни за функцията на нервните клетки, рецепторите, предаването на нервните импулси, храносмилателната и отделителната системи и поради това различните видове канали по-подробно са разгледани в съответните раздели. Разбира се, има и канали, които са свързани с преминаването на други вещества, а не само на йони. Типични примери в това отношение са каналите за урея, а също и каналите за вода - *аквапорини, които са над 10 разновидности.* Мембраната по начало е пропусклива за вода, но наличието на канали значително увеличава тази пропускливост. Това е особено важно в случаите, когато трябва да се осъществи по-голям по обем пренос на вода и има съществено значение за отделителната система, където тези канали са разгледани по-подробно.



Фиг. 2.5. Видове регулируеми канали. А – зависими от лиганд, Б – зависими от потенциала, В – механозависими.

Преносители. *Преносителите* са също интегрални белтъци, но за разлика от каналите те не образуват своеобразни пори в мембраната, а участвуват в преноса като претърпяват конформационни промени, водещи до пренасянето на съответното вещество през клетъчната мембрана. Конформационните процеси настъпват поради свързването на преносителя с пренасяното вещество. Поради това преносът при тях е много по-бавен и те притежават свойството насищане. В зависимост от механизма на действие преносителите се подразделят на няколко вида.

Йонни помпи. *Йонните помпи* представляват мембранни белтъци, които имат свойството да се свързват с различни йони и да ги пренасят през мембраната с разход на енергия. Енергията се доставя от разграждането на АТФ, тъй като тези белтъци притежават АТФ-азна активност. Този вид мембранни белтъци имат основно значение за поддържане на постоянството на йонната концентрация от двете страни на мембраната.

Транспорт през клетъчната мембрана

Обща характеристика на транспортните процеси

Едно от основните свойства на клетъчната мембрана е нейната *полупропускливост*. Полупропускливостта е избирателна не само по отношение на веществата, които преминават през мембраната, но и по отношение на посоката на преминаване. Поради това такива важни за функцията на клетката молекули като глюкоза, аминокиселини и липиди навлизат лесно в клетката, редица продукти на междинната обмяна се задържат в нея, а друга част я напускат. Така благодарение на свойството си полупропускливост клетъчната мембрана допринася съществено за поддържане на постоянството на вътрешната среда на клетката. Тази среда се различава по концентрацията на различните вещества в заобикалящата клетката течност и така клетъчната мембрана се явява основната гранична повърхност, разделяща интрацелуларната от екстрацелуларната среда (Табл. 2.1).

Таблица 1 Състав на вътреклетъчната и извънклетъчната течност (mmol/l)

Съставка	Плазма	Интерстициална течност	Интрацелуларна течност
Na^+	142	145	12
K^+	4	4.1	150
Ca^{2+}	1 – 2	1 – 2	< 10^{-8} mol/l
Mg^{2+}	1.05	0.75	5 – 20
Cl^-	103	113	4
HCO_3^-	25	27	12
Белтък	60	5 - 15	50 – 200

Поради изграждащите я липиди, мембраната е сравнително непропусклива за полярни молекули и лесно пропусклива за липидоразтворими вещества. Пропускливостта на клетъчната мембрана за различните вещества зависи основно от няколко характеристики на съответното вещество - големината на молекулите му (молекулната маса), полярността на молекулата му (липидната му разтворимост) и наличието на електричен заряд. В общия случай през клетъчната мембрана могат да преминат сравнително лесно вещества с малки, липидоразтворими молекули.(Фиг. 2.6). По-големите и полярни молекули преминават трудно, а за преноса на йони са необходими специални транспортни механизми. Наличието на допълнителни транспортни механизми в клетъчната мембрана обяснява разликата в пропускливостта на биологичната в сравнение с получената по синтетичен път двойно-липидна мембрана. Това особено добре личи по отношение пропускливостта за йони - за тях биологичните мембрани са по-пропускливи. Това се определя от белтъчните компоненти на мембраната, които участвуват в изграждането на различни канали и преносители.

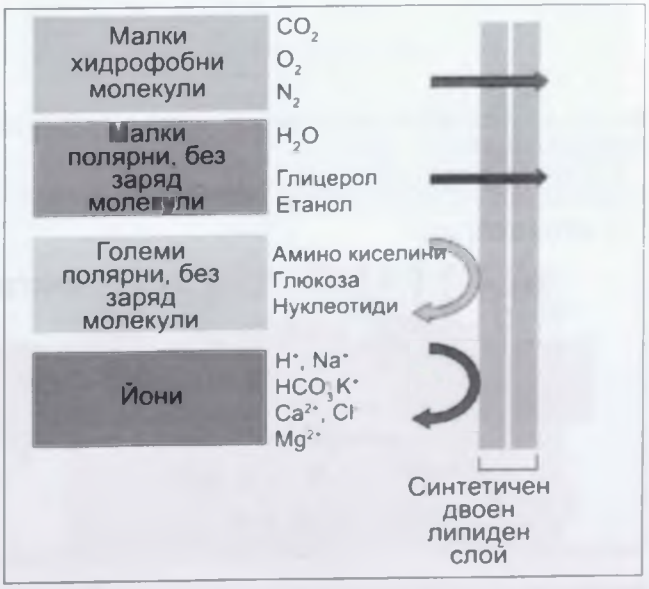
Хидростатичен и електрохимичен градиент. По начало преносът на дадено вещество от едно място на друго може да стане по два основни механизма - *конвекционален* и *дифузионен*. В първия случай веществото се движи заедно със съдържащата го среда (разтворителя), докато във втория случай се придвижва в самата среда. Както конвекционалният транспорт, така и дифузията са примери за пасивен транспорт, тъй като за тях се използват наличните сили (*хидростатичното налягане* или *електрохимичния градиент*) и не е необходимо изразходване на допълнителна метаболитна енергия от клетката.

Типичен пример за конвекционален транспорт е придвижване на различни вещества с кръвта, докато пример за втория механизъм е придвижване на веществата през клетъчната мембрана. Основната сила за конвекционалния транспорт е хидростатичният градиент. Закономерностите за пренос чрез *хидростатичен градиент* са особено важни за кръвообращението и поради това се разглеждат по-подробно в разделите, обсъждащи хемодинамиката. В общата физиология този градиент има значение предимно за преноса на веществата през епителиални структури, през които става филтрация и увличане на вещества чрез транспорта на вода.

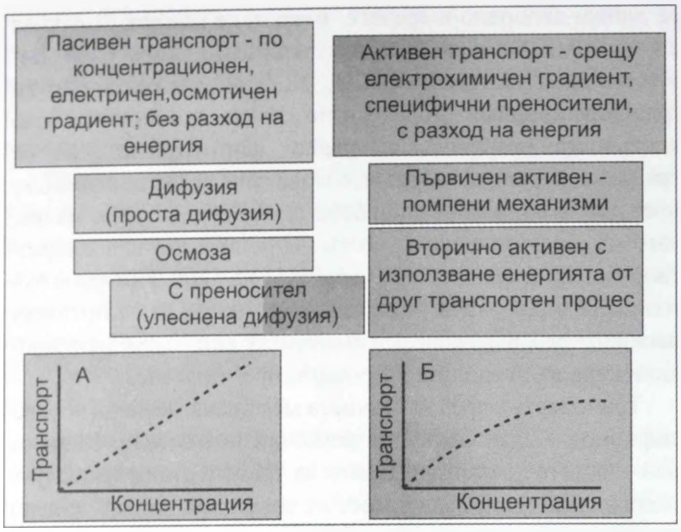
Преносът чрез дифузия се осъществява благодарение на наличието на *химичен градиент* (разлика в концентрациите). Когато веществото носи заряд (йони), допълнително значение има и *електричният градиент* и по тази причина при йоните дифузията се определя от *електрохимичния градиент* (виж "Физиология на възбудимите тъкани"). Основно изискване за пренос чрез дифузия е веществото да се движи свободно в средата, в която се намира. В случая с клетъчната мембрана, това е двойнолипидният слой. Вещества като глицерол, O_2, CO_2, N_2, етанол и редица други липидоразтворими молекули могат да преминават през клетъчната мембрана, следвайки концентрационния си градиент. Водноразтворимите молекули могат да преминат през двойнолипидния слой само ако са сравнително малки, като мембраната е практически непроницаема за водноразтворими молекули с молекулна маса над 200. Йоните и по-големите водноразтворими вещества могат да се пренасят пасивно чрез дифузия само ако мембраната съдържа специални канали, позволяваща тяхното преминаване.

Транспортът през клетъчната мембрана може да се класифицира в зависимост от различни показатели. Едни от най-важните показатели е дали за транспорта се използва енергия или не. В зависимост от това транспортът се дели на *активен* и *пасивен* (Фиг. 2.7). Активният транспорт допълнително се подразделя на *първично* и *вторично активен*. При активния транспорт преносът на съответното вещество става срещу концентрационен градиент, с разход на енергия, докато при пасивния транспорт това става по посока на градиента, без нужда от метаболитна енергия. Друг показател е дали транспортът се извършва с помощта на специфични транспортни механизми или не. Активният транспорт става винаги с преносител, докато пасивният транспорт може да става с помощта на преносител (тогава имаме т. нар. *улеснена дифузия*), чрез мембранни канали или чрез дифузия през двойнолипидния слой на мембраната. При участието на преносител обикновено с увеличаване на концентрационния градиент се получава насищане в количеството транспортирано вещество (Фиг 2.7, Б), докато при транспорт чрез дифузия или през канали такова насищане не се наблюдава (Фиг 2.7, А).

Тъй като при мембранния транспорт се пренасят голямо количество йони, балансът в електричните товари от двете страни на мембраната може да се наруши. При някои транспортни процеси това е особено изразено и те се означават като *електрогенни*, за разлика от други, *неелектрогенни* механизми.



Фиг. 2.6. Избираема пропускливост на клетъчната мембрана.



Фиг. 2.7. Видове транспорт през клетъчната мембрана. При пасивен транспорт без преносител количеството пренесено вещество е пропорционално на концентрационния градиент (А). При активния транспорт и пасивния транспорт с преносител се наблюдава насищане (Б).

Пасивен транспорт

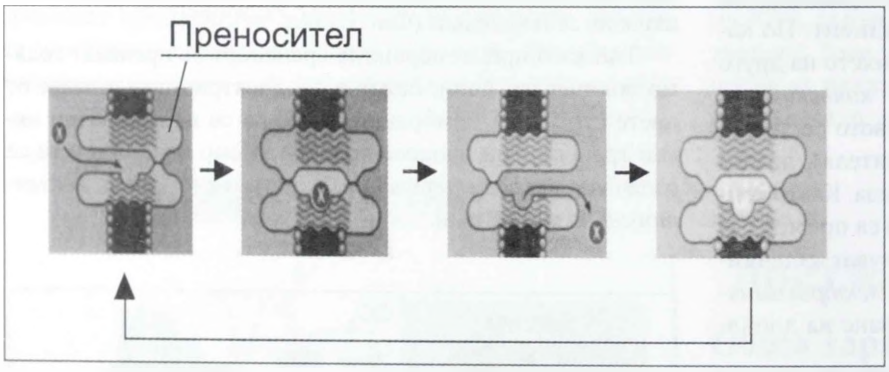
Проста дифузия на незаредени частици. Дифузията през клетъчните мембрани се определя количествено чрез *Закона на Фик*:

$$J = -D\frac{C_e - C_i}{\Delta X},$$

където J е трансмембранният поток [мол.м$^{-2}$.с$^{-1}$], D е коефициентът на дифузия, C_e и C_i са концентрациите от двете страни на мембраната и ΔX е дебелината на клетъчната мембрана. Разликата в концентрацията от двете страни на мембраната, (C_e - C_i), определя *концентрационния градиент*. Коефициентът на дифузия, D, зависи от размера на молекулите на веществото (молекулната маса), от температурата и от вискозитета на средата (разтворителя).

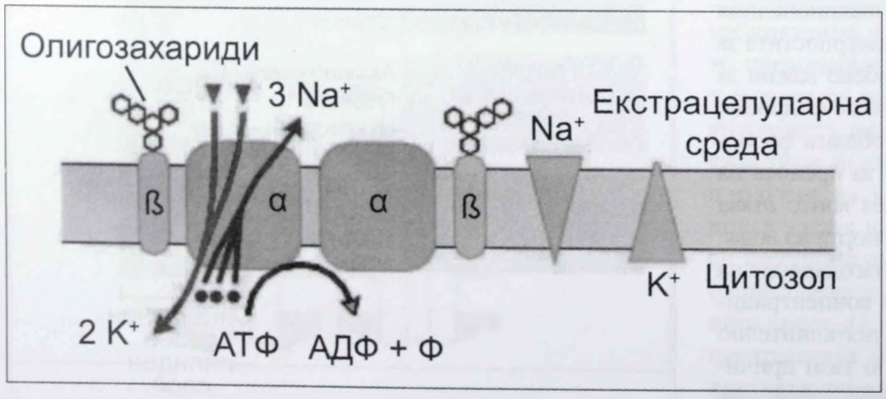
При концентрационен градиент, различен от нула, се наблюдава нетен пренос на веществото по посока на концентрационния му градиент. Този пренос води до постепенно изравняване на концентрациите и евентуалното достигане на равновесно състояние. При равновесно състояние концентрационният градиент е равен на нула – транспортният поток навътре и навън от клетката е равен. В редица случаи това равновесно състояние практически не се достига, въпреки наличието на концентрационен градиент. Това се обяснява с наличието на активни транспортни процеси (виж по-долу), които противодействуват на пасивните процеси на дифузия. По този начин се установява *устойчиво състояние*, при което се запазва постоянството на средата, като дифузионните потоци се компенсират чрез активен транспорт в обратна посока. Това е т. нар. *Модел на помпата и изтичането* (leak pump model).

Тъй като клетъчната мембрана по начало е непропусклива за определени вещества, при тях съществува постоянен концентрационен градиент, което повлиява транспорта на други, свързани с тях вещества. Типичен случай в това отношение са вътреклетъчните белтъци и други органични вещества, за които мембраната е практически непропусклива. В повечето случаи тези вещества са отрицателно заредени и понякога се означават като *фиксирани аниони* (виж още "Донаново равновесие").



Фиг. 2.8. Улеснена дифузия. Молекулата X (например глюкоза) се пренася по концентрационен градиент.

Улеснена дифузия. В случаите, когато мембраната е непропусклива за дадено вещество, то също може да се транспортира по концентрационния си градиент, но за това са необходими специфични мембранни белтъци - *преносители*. Такъв вид транспорт е известен като *улеснена дифузия*. Типичен пример за такъв транспорт е преносът на глюкоза. Преносителят в случая не е постоянно отворена пора. В зависимост от това дали се свързва с глюкоза или не, той претърпява конформационни промени, като с това пренася глюкозата през клетъчната мембрана (Фиг. 2.8). За глюкозата съществуват няколко разновидности на преносители (засега са известни 14). Въпреки че преносът е без разход на енергия, с увеличаване на концентрацията улеснената дифузия проявява насищане.



Фиг. 2.9. Натриево-калиева помпа. Показани са четирите субединици на помпата и посоката на транспорт на йоните.

Активен транспорт

Първично активен транспорт. Йонни помпи. При първичноактивния транспорт е необходима енергия, която се

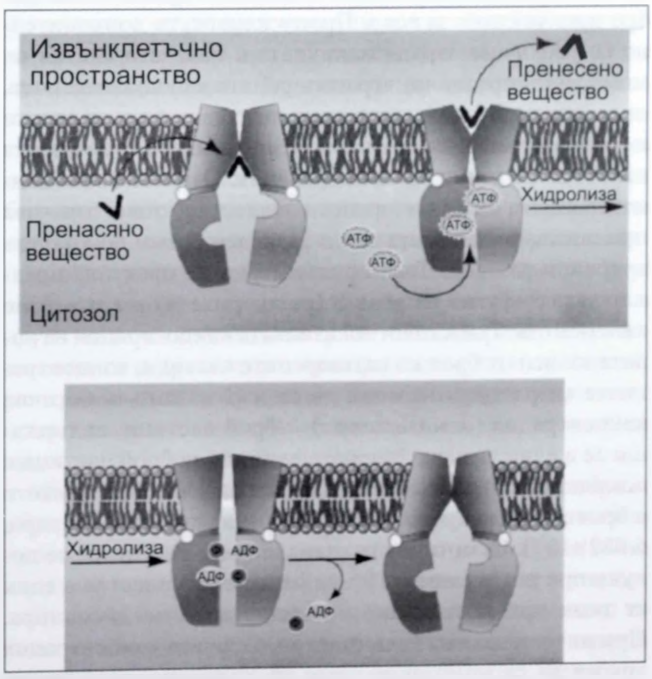
използва непосредствено за преноса през мембраната на съответното вещество. Този вид транспорт се осъществява основно чрез четири различни транспортни механизма. Всички те са свързани с АТФ, като три от тях се означават като помпи и пренасят йони, а четвъртият е преносител, съдържащ *касета, свързваща АТФ* и може да пренася както йони, така и други малки молекули. Активният транспорт се използват за поддържане на относително ниската концентрация на натриевите йони и сравнително високата концентрация на калиевите йони вътре в клетката, за поддържане на определено pH, за поддържане на ниска калциева концентрация вътре в клетките и т. н.

Помпените механизми са основно три разновидности, като една от тях, тип P, е свързана с преноса на различни видове йони и е особено важна за редица физиологични функции. Най-добре проученият представител на този тип помпен механизъм е *натриево-калиевата помпа*. Тя обикновено е тетрамер, съставен от две α и две β субединици (Фиг. 2.9). Не е напълно изяснено дали двете α субединици трябва едновременно да са фосфорилирани или само едната е достатъчна за осъществяване на активния транспорт. Механизмът на помпата е такъв, че се разменят два калиеви с три натриеви йона. По този начин помпата е електрогенна и допринася не само за поддържане постоянната концентрация на калиевите и натриевите йони, а и за трансмембранния потенциал, като в зависимост от капацитета на мембраната може да допринесе за създаването на потенциална разлика в рамките на 5 до 10 mV.

Помпеният механизъм притежава свързващи места за натрий, калий и АТФ, като афинитетът за свързване се променя в зависимост от състоянието на помпения белтък. Първоначално АТФ и три натриеви йона се свързват от цитозолната страна на α субединицата. Поради АТФазната й активност, АТФ се разгражда и α субединицата се фосфорилира. Това води до конформационни промени, изнасящи свързаните йони от външната страна и промяна в афинитета за свързване, което води до освобождаване на натриевите и свързването на два калиеви йона. Настъпва хидролиза на фосфата от α субединицата с нови конформационни промени, които водят до внасяне на калиевите йони и освобождаването им от вътрешната страна на мембраната. По този начин освободената от разграждането на АТФ енергия се използва за преноса на натриевите и калиевите йони срещу концентрационните им градиенти. Голяма част от изразходваната от клетките енергия се използва за транспорт на йоните - около 50 %, като се вземе предвид и активния транспорт за калций и протони.

Друг пример за първично активен транспорт е т. нар. *касета, свързваща АТФ* (ABC-преносител, ***A***TP-***b***inding ***c***assette). При човека съществуват повече от 45 разновидности на този тип помпен механизъм. Транспортните белтъци от този тип са специфични за определени вещества или групи вещества и могат да пренасят не само йони, а въглехидрати, пептиди, липиди и дори белтъци. Изградени са от два трансмембранни (T) участъка и два цитозолни участъка (A). Последните свързват АТФ, което води до конформационни промени, свързани с активно пренасяне на специфичното за дадения преносител вещество (Фиг. 2.10). В повечето случаи преносът е от вътрешността на клетката към външната среда. Представители на преносителите тип ABC са различни преносители за жлъчни соли, преносителите при *множествената лекарствена резистентност*, преносители за стероли, холестерол, желязо. Особено място сред тези преносители заема *регулаторът за пренос на хлориди* при цистична фиброза. Той се различава от останалите представители в групата по това, че притежава характерна регулаторна субединица, а трансмембранният му участък представлява канал за хлорни йони. Регулаторната субединица има множество места за фосфорилиране чрез зависещи от цАМФ кинази. Каналът се активира при едновременно свързване на А субединиците с АТФ и фосфорилиране на регулаторната субединица. Поради това главният активатор на канала се явява цАМФ.

Вторично активен транспорт. При пренасянето на йони с първичен активен транспорт се създава концентрационен градиент за даден йон, който може да се спрегне с пренасянето на други йони или малки молекули. Това става с участието на преносител, който оползотворява енергията на създадения градиент за преноса на друг йон или малка молекула срещу концентрационния им градиент. Поради това този вид транспорт е известен като *вторично активен транспорт*. В зависимост от посоката на пренасяните вещества различаваме *симпорт* (пренасянето е в една и съща посока) и *антипорт* (пренасянето е в различни посоки). Преносителите, осъществяващи антипорт често се означават като *разменници (exchangers)*. Примери за такъв вид транспорт са дадени на Фиг. 2.11. По-важни траснпортни механизми от този вид са вторично активният транспорт на глюкоза (симпорт, който използва градиента за Na^+ за пренасяне на глюкозата срещу концентрационния й градиент в бъбреците и храносмилателната система), вторично активният транспорт на аминокиселини (в случая градиентът за Na^+ се използва за пренасяне на аминокиселини срещу концентрационния им градиент), Na^+-K^+-$2Cl^-$ преносител (симпорт с използването на концентрационния градиент на Na^+ за пренасяне на K^+ и Cl^-), Na^+-Cl^- преносител (симпорт с използването на концентрационния градиент на Na^+ за пренасяне на Cl^-), Na^+/H^+



Фиг. 2.10. Механизъм на активен транспорт от преносител тип ABC (касета, свързваща АТФ).

Фиг. 2.11. Вторично активен траснпорт - симпорт (А) и антипорт (Б).

разменник (антипорт с използуването на концентрационния градиент на Na^+ за размяна с H^+), Cl^-/HCO_3^- разменник (антипорт с размяна на Cl^- с HCO_3^-). Различните преносители допринасят съществено за нормалната функция на клетките като осигуряват доставянето на енергия (глюкоза), аминокиселини, регулират pH на вътреклетъчната среда, осъществяват процесите на абсорбция и реабсорбция в бъбреците и храносмилателната система. Голяма част от преносителите обаче използуват концентрационния градиент на някои от пренасяните вещества и поради това тяхната функция е тясно свързана с транспортните процеси, създаващи този градиент. Това става чрез първично активния транспорт, свързан с помпените транспортни белтъци.

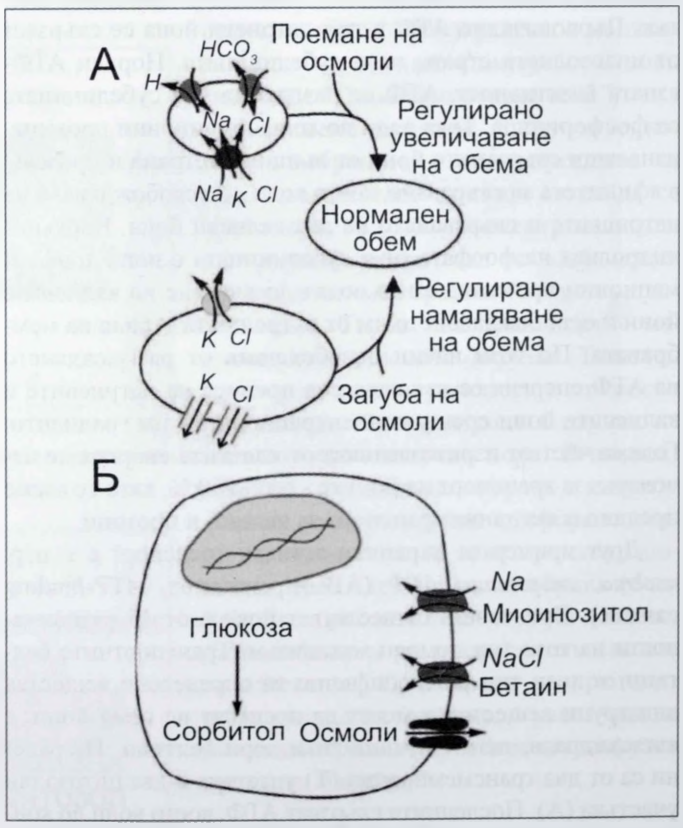
Осмоза и регулация на клетъчния обем

Осмоза. Както вече казахме, клетъчната мембрана е практически непропусклива за йони, но сравнително добре пропусклива за вода. Пропускливостта допълнително се увеличава заради наличието в повечето клетки на мембранни протеини, играещи ролята на канали за вода, *аквапорини*. Водата, както и другите вещества, се движи по концентрационния си градиент от място с по-висока към място с по-ниска концентрация. Отнесено към концентрацията на разтвореното вещество, това означава придвижване на водата от по-разредения към по-концентрирания разтвор. Това придвижване на практика представлява дифузия на водата (разтворителя) и е известно като осмоза. Тъй като относителната концентрация на водата зависи от броя на разтворените частици, концентрацията на разтворите може да се изрази като осмотична концентрация (*осмолалитет*) – брой частици, съдържащи се в един кг вода. Мерната единица за брой частици е осмолът (Осм), който е равен на толкова частици, колкото е броят на молекулите в един мол (числото на Авогадро, 6.022×10^{23}). Осмотична концентрация 1 Осм/кг ще се получи при разтваряне на 1 мол от дадено вещество в един кг вода при положение, че веществото не дисоциира. При дисоциация на веществото моларната концентрация трябва да се умножи по броя на дисоцииираните частици, за да се намери осмотичната концентрация. Тъй като някои от частиците си взаимодействуват и не се държат в разтвора като независими, връзката между моларна и осмотична концентрация е по сложна и се изразява като $Osm = \varphi nC$, където Osm е осмотичната концентрация, φ е осмотичният коефициент, n е броят на частиците, на които дисоциират молекулите на разтвореното вещество и C е моларната му концентрация. В случая концентрацията се изразява на литър разтвор и се означава като *осмоларитет*. Осмотичният коефициент, φ, отразява доколко разтворът се отличава от идеалните условия (доколко частиците си взаимодействуват) и за повечето йонни разтвори е по-малък от единица.

Осмотичните сили се преценяват практически по *осмотичното налягане*, което е равно на хидростатичното налягане, което е необходимо да се спре осмотичният поток през полупропусклива мембрана. Законът на ван'т Хоф изразява тази зависимост чрез моларната концентрация на разтворите (за неелектролити):

$$\pi = RT(C_1 - C_2) = RT\Delta C,$$

където π е осмотичното налягане, R е газовата константа, T е абсолютната температура и ΔC е разликата в концентрациите на разтворите.



Фиг. 2.12. Регулиране на обема. А. Йонни механизми за регулирано увеличаване и намаляване на обема. Б. Генериране на осмоли – една част от осмолите се получават вътре в клетката, а други се внасят с вторично активен транспорт. Загубата става с пасивно напускане на клетката.

Осмозата е основният механизъм, по който става придвижване на водата, както през клетъчната мембрана, така и през различните епителни слоеве, разделящи отделните телесни пространства. Осмотичната концентрация на плазмата е приблизително 290 мОсм/кг и разтвори с такава концентрация са *изоосмични* на плазмата. Тъй като клетъчната мембрана и редица епителни слоеве са пропускливи за едни вещества и непропускливи за други, само някои от тези вещества имат значение за създаване на осмотичен градиент – това са т. нар. *ефективни осмоли*, определящи ефективното осмотично налягане или *тоничността на разтвора*. *Изотонични* са тези разтвори, които имат еднакво ефективно осмотично налягане с кръвната плазма, поради което не водят до създаване на осмотичен градиент. *Хипер-* и *хипотоничните разтвори* имат съответно по-високо или по-ниско ефективно осмотично налягане. Клетките, поставени в хипотоничен разтвор поемат вода и се раздуват, докато, поставени в хипертоничен разтвор губят вода и се сбръчкват.

Промяната във водното съдържание на клетките води до промяна в обема им. Това води до изменение в съотношението между различните им органели и влошава тяхната функция. Поради това клетките притежават механизми, които противодействуват на предизвиканите от осмозата промени и така запазват своя обем. Тези механизми включват промени в транспорта на йони и нискомолекулни вещества през клетъчната мембрана и в метаболизма на клетките.

Донаново равновесие. Един от примерите, за механизъм, поддържащ постоянния обем на клетките, е свързан с т. нар. *Гибс-Донаново равновесие*. То се установява поради характерните свойства на пропускливост на мембраната и наличието на фиксирани анйони във вътрешността на клетката. Последните създават благоприятен градиент за навлизане на K^+. Това води до характерно преразпределение на йоните от двете страни на мембраната съгласно уравнението:

$$[K^+_e] \times [Cl^-_e] = [K^+_i] \times [Cl^-_i],$$

където K^+_e, K^+_i и Cl^-_e, Cl^-_i съответно означават екстра и интрацелуларна концентрация за съответните йони (виж "Възбудими тъкани", уравнението на Нернст). Това преразпределение и непропускливостта на мембраната за фиксираните анйони би довело до увеличаване на вътреклетъчната осмотична концентрация, навлизане на вода и увеличаване на обема. Това обаче не става благодарение на натриево-калиевата помпа, която възстановява нормалната концентрация на йоните и съдействува за запазване на нормалния обем на клетката. Тези процеси са в известна степен електрогенни и водят до незначително създаване на трансмембранен потенциал от порядъка на няколко mV.

Регулирано увеличаване и намаляване на обема. В редица случаи клетките са подложени на осмотичен стрес поради различни причини, водещи до промяна в обема. В такива случаи се задействуват механизми за регулирано увеличаване или намаляване на обема (Фиг. 2.12). Едни от тези механизми са бързи и са свързани с промени в транспорта на различни видове йони, което води до увеличаване или намаляване на осмотичната концентрация, създаване на осмотичен градиент и съответно възстановяване на обема. Йоните, които участвуват в тези процеси са предимно Na^+, Cl^-, K^+ и свързаните с техния транспорт H^+ и HCO_3^-. Капацитетът на тези механизми е ограничен, тъй като промяната в концентрацията на тези йони би нарушила нормалната клетъчна хомеостаза. Други от механизмите са по-бавни и са свързани с метаболитни промени, водещи до образуването на ефективни осмоли в клетката – сорбитол, метиламини, някои аминокиселини. Това става в продължение на няколко дни, но тези вещества до известна степен са неутрални за функцията на клетките и по този начин може да се устои на продължителен осмотичен стрес.

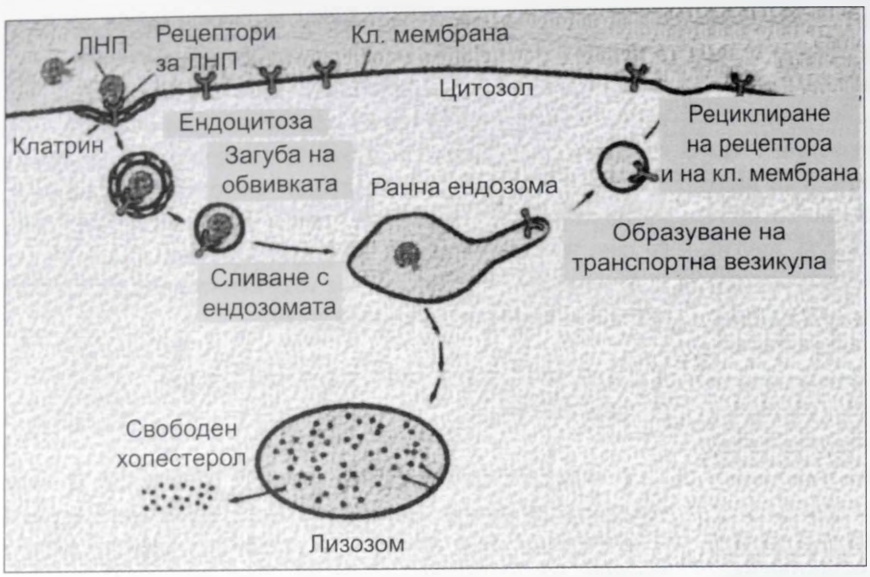
Транспорт на макромолекули и частици

В много случаи се налага клетките да обменят не само йони и малки молекули, но и големи белтъчни комплекси или цели частици. Това не може да стане чрез дифузия, нито с помощта на мембранните белтъци - преносители. В тези случаи транспортът става чрез участие на мембранни участъци и в зависимост от посоката на транспорт имаме *екзоцитоза*, навън от клетката или *ендоцитоза*, навътре в клетката. И в двата случая транспортът става чрез образуване на мембранни везикули, които съдържат транспортираното вещество.

Екзоцитоза. Екзоцитозата е основният механизъм, чрез който клетките могат да отделят произвежданите от тях макромолекули. Напуснали клетката, тези молекули могат да се включат в екстрацелуларния матрикс или чрез интерстициалното пространство и кръвта да достигат до други клетки. В повечето случаи това са белтъчни молекули.

Екзоцитозата става чрез включване на макромолекулата в мембранна везикула, която се слива с клетъчната мембрана и се разпуква навън, освобождавайки пренасяното вещество. В много случаи това е непрекъснат процес и веществото се транспортира навън от клетката едновременно със синтезирането му в клетката. Това е т. нар. *конститутивна екзоцитоза (секреция)* и се наблюдава при всички клетки. В редица случаи обаче произведените в клетката макромолекули се съхраняват в секреторни везикули, които се сливат с клетъчната мембрана само при определени условия – *регулирана екзоцитоза (секреция)*. Този вид екзоцитоза е специфичен за специализираните секреторни клетки. Основният вътреклетъчен стимул за екзоцитоза е повишаване концентрацията на Ca^{2+}. Това води до активиране на редица вътреклетъчни белтъци, което предизвиква придвижване на секреторните везикули и закотвянето им към клетъчната мембрана с последващо сливане и освобождаване на съдържанието им от външната страна на клетката. Освен макромолекули, редица други вещества с малко молекулно тегло, например невромедиатори, се съхраняват в секреторни везикули и се секретират чрез екзоцитоза. Съхранени във везикули, те не променят осмотичната концентрация на цитозола, а в същото време са достъпни за бързо освобождаване от клетката.

Ендоцитоза. При ендоцитозата клетъчната мембрана образува вгъване, което включва съответната макромолекула или частица. От вгъването се формира везикула, която се отделя от мембраната във вътрешността на клетката. Ендоцитозата бива *пиноцитоза*, което включва поемането на течност или разтвор, и *фагоцитоза*, поемането на твърди частици (вируси, бактерии, клетъчни остатъци). Везикулите не освобождават своето съдържание, а се преобразуват в *ендозоми* (при пиноцитозата) или *фагозоми* (при фагоци-



Фиг. 2.13. Рецепторна ендоцитоза на липопротеини с ниска плътност (ЛНП).

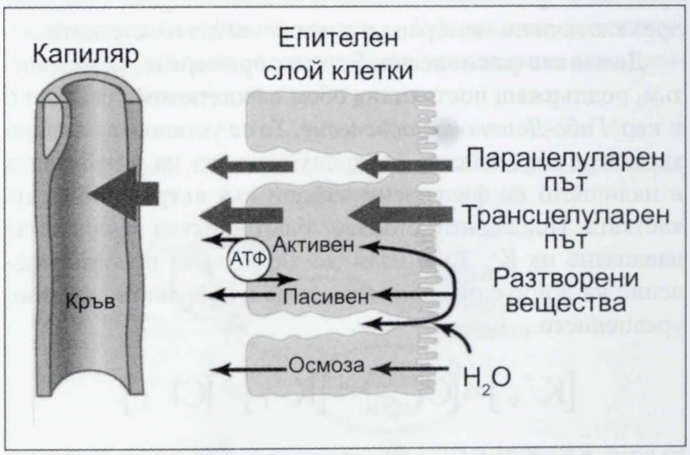
тозата), които се сливат с лизозомите и под действието на техните ензими се идва до разграждане на съдържанието на везикулите и освобождаване на крайните продукти. Някои ендозоми могат да освободят съдръжанието си и без участието на лизозомите. Мембраната на везикулите след освобождаване на съдържимото им се включва отново в клетъчната мембрана и така се осъществява своеобразното й рециклиране. Пиноцитозата се наблюдава при всички клетки и е особено важна за поемането на макромолекули, напр. реабсорбцията на белтъци от бъбречните каналчета, докато фагоцитозата е предимно застъпена при специализирани клетки, напр. макрофагите.

Областите от мембраната, които участвуват в процесите на ендоцитоза образуват малки вдлъбвания, които обикновено са покрити от вътрешната си страна с белтъка *клатрин*. Това са т. нар. "покрити ямки". Образуването на тези "ямки" е твърде динамичен процес. Няколко минути след образуването им те се вгъват и образуват покрити везикули. Тези везикули много бързо губят клатриновата си покривка и се сливат с ендозомите. При клетките с активна ендоцитоза всяка минута се образуват до няколко хиляди покрити везикули. При вгъването си "покритите ямки" увличат намиращата се в тях течност заедно със съдържащите се в нея молекули и така се осъществява *ендоцитоза на течната фаза*. Тя е сравнително бавен и неспецифичен процес. В много случаи "покритите ямки" съдържат специфични рецептори, които, свързвайки се със съответния лиганд, значително ускоряват ендоцитозата. Това е т. нар. *опосредствена чрез рецептор ендоцитоза*. Чрез нея се постига селективно концентриране на някои макромолекули (до 1000 пъти) без да е необходимо поемането на голямо количество течност от клетката. Типични примери за такъв тип ендоцитоза са поемането на липопротеини с ниска плътност от клетките (Фиг. 2.13), резорбцията на редица вещества, свързани с транспортни белтъци (желязо, витамин B_{12}) и др.

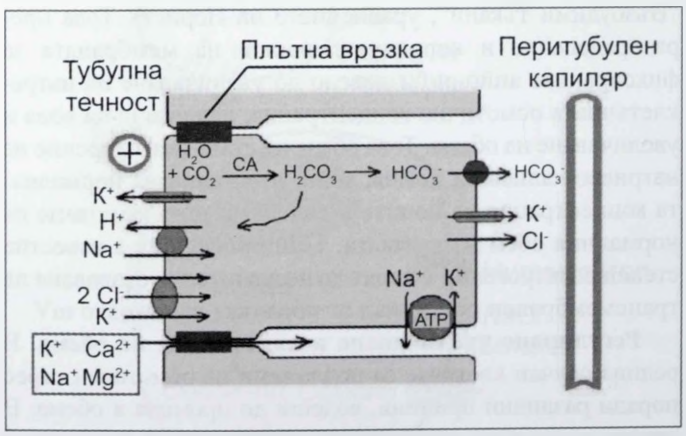
Транспорт през клетъчни слоеве

В тялото съществуват множество обособени кухини, които са оградени от слой епителни клетки (черва, пикочен мехур, бъбречни каналчета и т.н.). Този епителен слой освен другите си функции осъществява и пренос на вещества през стената на съответната кухина. Това представлява *трансепителиален* транспорт. Тъй като в случая става въпрос за пренос през слой от клетки, транспортните процеси зависят както от свойствата на клетъчната мембрана на епителните клетки, така и от връзките между самите клетки. В този смисъл имаме два основни начина на транспорт - *трансцелуларен* и *парацелуларен*.

Трансцелуларен транспорт. При трансцелуларния транспорт веществото се пренася през клетъчната мембрана, обърната към едната страна на съответното пространство, после през вътрешността на клетката и най-накрая през клетъчната мембрана от другата страна на ограничаваното пространство. Ясно е, че в този случай клетките трябва да бъдат поляризирани и съответните участъци от мембраната им да имат различни транспортни механизми. Мембраната по по-



А



Б

Фиг. 2.14. Трансепителиален транспорт. А. Обща схема. Б. Пример за транспорт на йони в дебелия сегмент на възходящото рамо на бримката на Хенле в нефрона. Основният източник за енергия на вторичноактивния транспорт е електрохимичният градиент на натрия, създаден от натриево-калиевата помпа в базолатералната мембрана. Редица йони се пренасят чрез парацелуларен транспорт поради трансепителиалния електричен градиент.

върхността на клетката с лице към съответната кухина е известна като *апикална мембрана*, а останалата част, гранична с интерстициалното пространство – като *базолатерална мембрана*. Тези две разновидности на мембраната са ограничени в областта на *плътните връзки*. Обикновено базолатералната мембрана съдържа йонни помпи, преди всичко натриево-калиева помпа, като създадените от помпите електрохимични градиенти се използват от други транспортни системи за вторично активен транспорт (Фиг. 2.14). Асиметричното разпределение на транспортните системи по базолатералната и апикалната мембрана предопределя посоката и вида на транспорта – секреция или абсорбция. Тъй като трансцелуларният транспорт зависи от активността на натриево-калиевата помпа и от активирането на редица канали и преносители, той може да се регулира доста точно. Поради това такъв вид транспорт е особено добре проявен в епителните клетки на храносмилателната система, бъбречните каналчета, жлезите с външна секреция.

Поради несиметричното разпределение на йонните канали по базолатералната и апикалната мембрана на епителните клетки и поради наличието на редица електрогенни транспортни механизми се създават условия за получаване на трансепителиална потенциална разлика между апикалната и базолатералната страна на епителния слой (Фиг. 2.14). Тази потенциална разлика в редица случаи е причина за пасивното придвижване на йони по техния електричен градиент.

Парацелуларен транспорт. При парацелуларния транспорт става придвижване на веществата през плътните връзки между клетките на епителния слой. Свойствата на изграждащите плътните връзки белтъци определят действителната плътност на тези връзки. В някои случаи те са доста пропускливи за вода и йони, а в други случаи са почти напълно непропускливи. Парацелуларният транспорт е пасивен тип транспорт и освен от пропускливостта зависи от концентрационния и електричния градиент (за йоните) от двете страни на епителния слой и от разликата в осмотичното налягане. Голяма част от водата се придвижва през парацелуларния път и когато плътните връзки са относително пропускливи и за други вещества, последните се увличат и пренасят заедно с водата, т. нар. *увличане с разтворителя*.

В общия случай регулирането на парацелуларния транспорт не е така ефективно, както при трансцелуларния. Все пак някои от изграждащите плътните връзки белтъци могат да променят своите качества в зависимост от условията и така да повлияят върху параметрите на парацелуларния транспорт. В това отношение особено значение се приписва на белтъка *парацелин-1*, известен още като *клаудин-16*.

Механизми на междуклетъчна сигнализация

Обща характеристика на механизмите на междуклетъчна сигнализация

При многоклетъчните организми съществува необходимост от *комуникация* между множеството клетки, които изграждат всеки един организъм. Само при наличие на такава комуникация, дейността на клетките е съгласувана и организмът функционира като единно цяло. В част от случаите обмяната на информация между еднотипни клетки се извършва посредством т.н. *цепковидни свързвания* между тях (виж Клетка). Цепковидните свързвания функционират като електрични синапси (виж Синапс, гл. 4). В по-големия брой от случаите, обаче, обмяната на информация между клетките се извършва с помощта на специални *молекули, изпълняващи сигнална функция*. Те се наричат *сигнални молекули*, а самият начин на комуникация се означава с термина ***междуклетъчна сигнализация.***

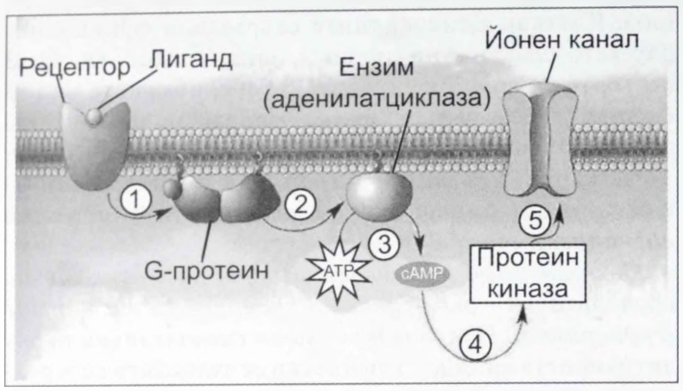
Съществуват три основни типа междуклетъчна сигнализация – автокринна, паракринна и дистантна (ендокринна). При *автокринната сигнализация* върху активността на даден тип клетки се въздейства посредством сигнални молекули, изработени и отделени от същия тип клетки. Наличието на автокринна сигнализация е експериментално доказано в редица клетъчни култури. При *паракринната сигнализация* е налице взаимодействие между разположени по съседство клетки. В този случай сигналните вещества, отделени от едни клетки повлияват различни страни от клетъчната активност на други, разположени по съседство клетки. Частен случай на паракринна сигнализация е синаптичното предаване: пресинаптичният неврон изработва сигналната молекула (невротрансмитера), която достига чрез дифузия до разположената по съседство постсинаптична структура (неврон или друга клетка) и оказва влияние върху активността му. *Дистантната (ендокринна) сигнализация* позволява взаимодействие между разположени далече едни от други клетки. Сигналните молекули в този случай се пренасят и достигат до прицелните (таргетни) клетки чрез кръвния ток. Най-често става дума за *хормони*, секретирани от ендокринните жлези, които чрез кръвта достигат до съответния прицелен орган, където реализират ефекта си.

Сигналните молекули често се означават и с термина *лиганди*. За да осъществят своя ефект, сигналните молекули се свързват със специфични за тях *рецептори*, при което се образува т.н. *лиганд-рецепторен комплекс*. Това е първата важна стъпка за реализиране на въздействието на сигналните молекули върху прицелната клетка. Обикновено лиганд-рецепторният комплекс повлича след себе си цяла каскада от биохимични реакции, в резултат на които се идва до повлияване на различни страни от дейността на клетката: промяна в пермеабилитета на мембраната ѝ, активиране на редица ензими, повлияване на белтъчния метаболизъм и метаболизма на нуклеиновите киселини. Механизмите, чрез които активирането на лиганд-рецепторния комплекс води до реализиране на всички тези ефекти, включва участието на голям брой G-протеини, втори посредници, протеинкинази и т.н. (виж по-долу).

Рецепторите, с които се свързват сигналните молекули, са белтъци и може да бъдат разположени в различни части на прицелната клетка. *В зависимост от локализацията си те се подразделят на мембранни, цитоплазмени и ядрени рецептори.*

Клетъчните мембранни рецептори най-често са

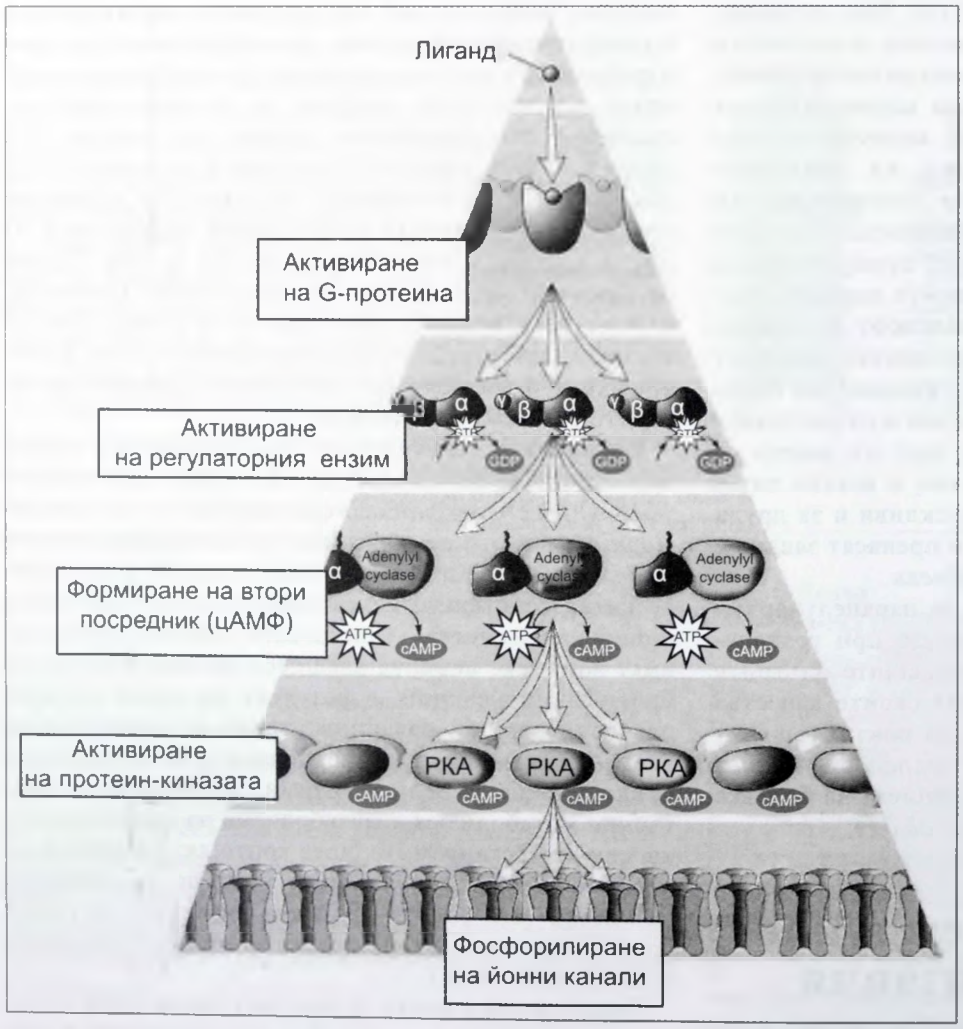
вградени в клетъчната мембрана, където опосредстяват ефекта на мастно-неразтворимите сигнални молекули. Тъй като не могат да проникнат през двойния липиден слой на клетъчната мембрана, тези лиганди остават екстрацелуларно като формират лиганд-рецепторен комплекс със съответните мембранни рецептори.



Фиг. 2.15. Принципна схема на механизма на действие на рецепто- рите, реализиращи ефектите си чрез втори посредници. 1 – активи- ране на G- протеин; 2 – активиране на регулаторен ензим; в случая – аденилатциклаза; 3 – формиране на втори посредник; в случая– цАМФ (на фигурата означен като cAMP), който се образува от АТФ (означен като ATP); 4 - активиране на протеинкиназа; в случая– протеинкиназа А; 5 – фосфорилиране на йонен канал.

Броят на рецепторите в клетъчната мембрана не е статична величина. Той може да варира. Намаление на броя им - *регулация надолу*, настъпва при високи концентрации на съответния лиганд. И обратно, броят им се увеличава - *регулация нагоре*, при ниски концентрации на лиганда. «Регулацията надолу» се дължи на *интернализация* на рецепторите: участък от клетъчната мембрана, включващ съответния рецептор, се вгъва навътре и чрез прищъпване се откъсва от мембраната, формирайки вътреклетъчна вакуола, в стената на която е включен рецепторът. Така броят на рецепторите върху единица площ от клетъчната мембрана намалява. Противоположни по характер процеси се извършват при «*регулация нагоре*» вътреклетъчни вакуоли, съдържащи рецептори, се включват в състава на клетъчната мембрана, вследствие на което броят на рецепторите върху мембраната се увеличава.

Интернализация на рецепторите и намаление на броя им лежи в основата на *привикването* и формирането на зависимост от редица наркотици. Наркоманът е принуден непрекъснато да увеличава приеманата доза, за да постигне предишния ефект (вече при намален брой рецептори), което в крайна сметка води до тежки последици за индивида и в крайна сметка до неговата смърт.



Фиг. 2.16. Усилване на сигнала при G протеин - свързаните рецептори. Свързването на една молекула медиатор или хормон (лиганд) с рецептора предизвиква каскадна реакция, при която ефектът се мултиплицира на няколко нива. Вследствие на това се активира не един, а множество йонни канали.

Сигналните молекули (лигандите), които са мастноразтворими, свободно преминават през двойния липиден слой на клетъчната мембрана. Такива са стероидните хормони: минералкортикоидите, глюкокортикоидите, половите хормони. Вече вътре в клетката, те се свързват с *рецепторите в цитозола и с ядрените рецептори.* Последица от това взаимодействие е активирането на голям брой ензими, повлияване на транскрипцията и трансдукцията на нуклеиновите киселини, повлияване на белтъчния метаболизъм.

Последователно ще бъдат разгледани някои от основните вътреклетъчни механизми, чрез които лиганд-рецепторният комплекс повлиява активността на прицелната клетка. Най-общо тези взаимодействия може да бъдат схематизирани по следния начин (фиг. 2.15). Лиганд-рецепторният комплекс активира специфичен *G-протеин*, локализиран по съседство в клетъчната мембрана. Всички G-протеини притежават ясно изразен афинитет към гуанозинтрифосфата (ГТФ; GTP); оттам идва и името им G-протеини. Активираният G-протеин от своя страна се свързва със спе-

цифичен *ефекторен регулаторен ензим*, отговорен за формирането на т.н. *втори посредник*. Ефекторният ензим, също както и G-протеинът, се намира в клетъчната мембрана, докато вторият посредник най-често е водоразтворимо съединение, поради което свободно дифундира в цитозола. Тук той е в състояние да активира специфични *протеинкинази*, чията основна функция е фосфорилиране на клетъчни белтъци. Известно е, че прикрепването на фосфатен радикал към дадена белтъчна молекула коренно променя функциите ѝ: ако белтъчната молекула е ензим, той се активира; ако белтъчната молекула изгражда йонен канал, неговата проницаемост се променя и т.н. Някои от протеинкиназите са в състояние да проникват в клетъчното ядро, например т.н. митоген активируемата протеинкиназа (MAP, mitogen activated proteinkinase), където фосфорилират редица транскрипционни фактори и по такъв начин влияят върху синтезата на белтъци и нуклеинови киселини.

Характерно за описания тип взаимодействия е наличието на възможност за *многократно усилване на сигнала* (фиг. 2.16). Една молекула лиганд-рецепторен комплекс е в състояние да активира десетки молекули G-протеин. Той от своя страна активира стотици молекули регулаторни ензими, вследствие на което се идва до синтезата на хиляди молекули втори посредници и т.н. Този каскаден характер на реакциите води до лавинообразно нарастване на количеството на активираните протеинкинази и до многократно усилване на крайния ефект. В някои случаи някои от изброените стъпала може да липсват. Така например, описани са случаи на директно въздействие на активиран G-протеин върху белтък, изграждащ йонно каналче, без посредничеството на втори посредник и протеинкиназа.

G-протеини (G-белтъци)

G-протеините са първите елементи от веригата на междуклетъчната сигнализация, осъществяващи връзката между мастно-неразтворимата сигнална молекула от една страна и ефекторния ензим, формиращ втория посредник от друга. Както бе вече споменато, те имат способността да се свързват и хидролизират гуанозинтрифосфата (ГТФ, GTP), откъдето идва и тяхното име.

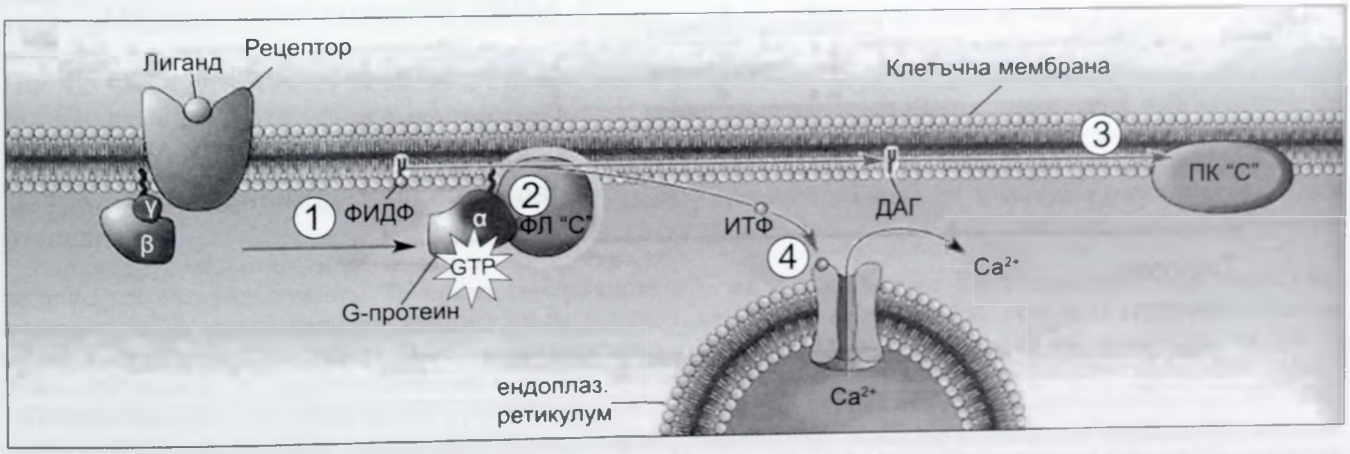
Съществуват няколко типа G-протеини, като най-разпространеният е изграден от три субединици: α, β и γ. Неактивираният G-протеин е свързан с ГДФ. При взаимодействието на сигналната молекула (лигандът) с G-белтъка, ГДФ се замества от ГТФ, което води до отделяне на α субединицата от β и γ субединиците, които формират своеобразен димер. Димерът е в състояние да осъществява латерална дифузия в клетъчната мембрна и да взаимодейства със съседно-разположени ефекторни ензими (например аденилатциклаза, фосфолипаза C и др.).

Известни са два вида G-протеини: G_s и G_i, като първите стимулират (s), а вторите инхибират (i) активността на ефекторния ензим. В някои части на нервната система се намират специфични G-протеини със специални наименования: например трансдуцин във фоторецепторите, G_{olf} в обонятелния епител и т.н.

Втори посредници

Цикличен аденозинмонофосфат (цАМФ). Това е най-добре проученият втори посредник. Образува се от аденозинтрифосфата (АТФ) на клетката под влияние на ензима ***аденилатциклаза*** (известен още и като *аденилилциклаза*).Аденилатциклазата, както и останалите ефекторни ензими, е мембранен белтък (фиг. 2.15). Той се активира от специфични G-протеини, притежаващи афинитет към аденилатциклазата. Съществуват както G-протеини, които стимулират активността на аденилатциклазата – т.н.G_s така и G-протеини, които потискат нейната активност, G_i. Активираната аденилатциклаза предизвиква образуване на ***цАМФ***, който като водно-разтворимо съединение попада в цитозола. Неговата основна функция е да променя чрез фосфорилиране активността на различни клетъчни белтъци с посредничеството на протеинкиназа А.

Редица невротрансмитери и хормони реализират ефектите си чрез цАМФ. Така например, адреналинът, свързвайки се с β_2-адренорецепторите, предизвиква



Фиг. 2.17. Система от втори посредници диацилглицерол (ДАГ) / инозитолтрифосфат (ИТФ). 1 – активираният G- протеин (представени са α, β и γ субединиците му) въздейства върху ензима фосфолипаза C (ФЛ "C"); 2 – активираната ФЛ "C" формира вторите посредници ДАГ и ИТФ от фосфоинозитолдифосфата на клетъчната мембрана (ФИДФ); 3 – ДАГ е в състояние да активира протеинкиназа C (ПК "C"); 4 - ИТФ предизвиква освобождаване на калциеви йони от ендоплазматичния ретикулум.

увеличение на цАМФ. Допаминът, серотонинът, хистаминът, вазоактивният интестинален невропептид, соматостатинът също повлияват активността на цАМФ. Одорантите в обонятелния епител стимулират аденилатциклазата посредством един специфичен G-протеин, наречен G_{olf} (подобен на G_S). Количеството на цАМФ намалява под влиянието на ацетилхолина, опиатните невропептиди, допамина и серотонина, които потискат активността на аденилатциклазата посредством G_i.

Инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ). Това е система от два втори посредника, образуващи се едновременно. ИТФ и ДАГ се образуват от фосфолипидите на клетъчната мембрана под влиянието на ензима ***фосфолипаза С*** (фиг. 2.17). Основен прекурсор на двата втори посредника е фосфолипидът *фосфатидил инозитол дифосфат*. С изясняване синтезата на ИТФ и ДАГ за първи път в невронауките бе показано, че освен структурна роля по отношение на клетъчната мембрана, фосфолипидите в нея служат и като прекурсори на втори посредници.

Фосфолипаза С е клетъчен белтък, който се активира от G-протеини, притежаващи специфичен афинитет към нея. При активирането си тя хидролизира фосфолипидите на клетъчната мембрана до получаване на двата посредника – ***инозитолтрифосфат (ИТФ)*** и ***диацилглицерол (ДАГ)***.

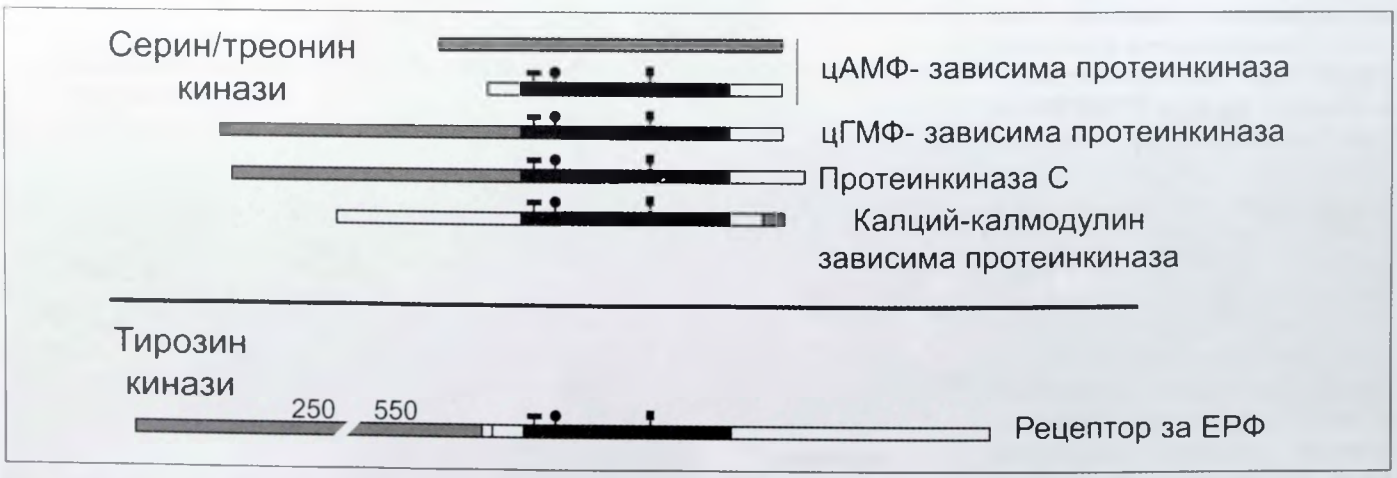
Инозитолтрифосфатът, по подобие на цАМФ, е водноразтворимо съединения. Той попада в цитозола и достига до ендоплазматичния ретикулум, за който се знае, че е своеобразно депо на Ca^{2+} йони. В мембраната на ендоплазматичния ретикулум съществуват калциеви канали, които по същество са инозитолтрифосфатни рецептори. Свързването им с ИТФ предизвиква увеличение на пропускливостта на ендоплазматичния ретикулум за Ca^{2+}. Така под влияние на ИТФ концентрацията на свободните Ca^{2+} йони в цитозола силно нараства. Диацилглицеролът не е водноразтворимо съединение. Той остава на ниво клетъчна мембрана, там, където се формира. Този втори посредник реализира ефектите си посредством протеинкиназа С, която като всички протеинкинази променя активността на белтъците чрез фосфорилирането им.

Освен от фосфатидил инозитол дифосфата, ДАГ се формира и от *фосфатидил холина* – най-изявеният в количествено отношение фосфолипид на клетъчната мембрана. Преходът на фосфатидил холина в ДАГ и ИТФ се катализира от ензима ***фосфолипаза D***. Количеството на образувания в този случай ДАГ надхвърля многократно количеството, образувано под влияние на фосфолипаза С, поради дълготрайността на активиране на фосфолипаза D, измервана понякога в минути.

Редица медиатори и хормони осъществяват своите ефекти чрез вторите посредници ИТФ и ДАГ. Такива са ацетилхолина (посредством M_1холинорецепторите), норепинефрина (посредством α_1-адренорецепторите), глутамата (посредством някои метаботропни рецептори), серотонина, субстанция Р и др. Мощният ефект на някои митогени и растежни фактори върху белтъчната обмяна се реализира също така чрез втория посредник ДАГ, получен в резултат на стимулиране на фосфолипаза D.

Арахидонова киселина. Тя е втори посредник, описан сравнително неотдавна. По подобие на вторите посредници ИТФ/ДАГ, арахидоновата киселина се синтезира от фосфолипидите на клетъчната мембрана. Основен прекурсор е *фосфатидил инозитол дифосфата*, който под влиянието на ензима ***фосфолипаза A_2*** се превръща в арахидонова киселина. Фосфолипаза A_2 е ключов ензим при синтезата на арахидонова киселина. Активирането й става по класическия начин чрез G-протеин, но също така и при фосфорилирането й от някои MAP кинази. Фосфорилирането на цитозолната фосфолипаза A_2 води до транслокация на ензима: той се ориентира към клетъчната мембрана и започва да продуцира арахидонова киселина от мембранните фосфолипиди.

Арахидоновата киселина притежава многостранни възможности за влияние върху клетъчните функции. Тя модулира активността на K^+ йонни канали, както



Фиг. 2.18. Протеинкинази. Изобразени са схематично двете основни групи протеинкинази: серин/треонин- (горе) и тирозин- киназите (долу). Регулаторните участъци на всички протеинкинази са означени в сиво (при цАМФ зависимата протеинкиназа е представена една от двете регулаторни субединици), а каталитичните участъци – в бяло. По протежение на каталитичните участъци има свързващи места за съответния субстрат, за АТФ, както и активен център, който осъществява фосфорилирането, които са означени с правоъгълниче, кръгче и квадратче на черен фон. ЕРФ – епидермален растежен фактор. Останалите съкращения са както в основния текст.

и активността на някои ензими, като фосфолипаза С, някои форми на протеин киназа С и др. Освен това, тя е прекурсор на простагландините и левкотриените съединения с мощна биологична активност.

Калциеви йони. Сочат се от редица автори като своеобразен втори посредник. За значимостта на сигналната функция на Ca^{2+} йони в клетката говори недвусмислено фактът, че вътреклетъчната им концентрация се поддържа много ниска – от порядъка на 100 nM (при извънклетъчна концентрация 1.5 – 2 mM). За това съществуват различни механизми: наличие на калциеви помпи – една, разположена върху клетъчната мембрана и друга – в мембраните на ендоплазматичния ретикулум, наличие на вторично-активен Na^+/Ca^{2+} антипорт на нивото на клетъчната мембрана и т.н. Благодарение на тези механизми, клетките поддържат постоянно високи концентрационни градиенти за Ca^{2+} йони, насочени от извънклетъчното пространство, съотв. от кухините на ендоплазматичния ретикулум, към цитозола. Това позволява, при наличие на подходящи условия, концентрацията на свободните Ca^{2+} йони в определен участък на цитозола да нарастне бързо, като се увеличи стотици хиляди пъти. Локалното увеличение на концентрацията на свободните Ca^{2+} йони може да бъде регистрирано с помощта на флуоресциращи, Ca^{2+} свързващи съставки. То се означава образно с термина „калциева вълна", поради възможността тази визуализирана промяна да бъде проследена на известно разстояние вътре в цитозола. Много скоро, обаче, калциевата концентрация рязко спада, поради свързване на калциевите йони с т.н. Ca^{2+} свързващи белтъци на клетката. Основни техни представители са калмодулинът, калбиндинът, калпаинът, калретининът и др.).

Източник на Ca^{2+} йони е извънклетъчното пространство и ендоплазматичния ретикулум. От извънклетъчното пространство Ca^{2+} йони проникват през няколко вида потенциал-зависими калциеви канали, както и през някои лиганд-зависими канали, пропускащи Ca^{2+} йони, например NMDA-рецепторния канал. Мембраните на ендоплазматичния ретикулум също са богати на калциеви канали, които са два типа рианидинов и ИТФ-тип.

Постъпилите по някои от изброените начини Ca^{2+} йони се свързват в цитозола с *калмодулина* – основният Ca^{2+}-свързващ белтък. ***Ca^{2+}-калмодулиновият комплекс*** сам по себе си не притежава ензимни свойства, но той е в състояние да активира повече от 20 ензима: редица протеинкинази, аденилатциклазата, азотен оксид синтазата, фосфодиестеразата, Ca^{2+}-АТФ-аза (калциева помпа) и др. Така се повлияват по един строго съгласуван начин редица клетъчни функции.

Калциевите йони оказват и директни влияния, независими от калмодулина. Те пряко контролират активността на някои калиеви йонни канали в клетъчната мембрана, както и на ИТФ-чувствителните калциеви канали в ендоплазматичния ретикулум. Чувствителни към Ca^{2+} йони са още протеинкиназа С, както и някои други Ca^{2+} -свързващи белтъци извън калмодулина например калпаин, калциневрин и т.н.

Цикличен гуанозинмонофосфат (цГМФ). По начин на синтезиране и начин на действие този втори посредник наподобява много системата на цАМФ. цГМФ се образува от гуанозинтрифосфата (ГТФ) под влияние на ензима ***гуанилатциклаза***.Съществуват две форми на гуанилатциклаза – водноразтворима и мембранно-свързана. Разтворената в цитозола гуанилатциклаза се активира главно от азотния оксид (NO). Мембранно-свързаната гуанилатциклаза има два главни участъка – един обърнат екстрацелуларно, който може да се свързва с редица невропептиди и един обърнат интрацелуларно, който притежава каталитична активност. Образуваният при активирането на гуанилатциклазата втори посредник цГМФ се свързва със специфични протеинкинази, стимулирайки тяхното действие. Така чрез последващо фосфорилиране се повлиява активността на редица клетъчни белтъци.

Атриалният натриуретичен пептид реализира своите ефекти чрез цГМФ. цГМФ е регулатор и на активността на определени йонни канали. В ретината, например, цГМФ държи отворени неспецифични катйонни канали, обуславящи протичането на т.н. „ток на тъмно", който деполяризира фоторецепторите (виж Зрителна система). Фосфодиестеразата разгражда цГМФ и така действието му се прекратява.

Протеинкинази

Както бе изтъкнато вече в представената обща схема на междуклетъчна сигнализация, *основна функция на протеинкиназите е фосфорилирането на клетъчни белтъци*. Това е един от основните начини за активиране на различни страни от клетъчната функция. Противно на протеинкиназите, *протеинфосфатазите* дефосфорилират белтъците и така ги инактивират. Очевидно е, че балансът между кинази и фосфатази изпълнява ключова роля при определяне на динамичното равновесие на различните клетъчни функции.

Съществуват няколко основни вида протеинкинази. Тъй като по-голяма част от протеинкиназите се активират от определен „втори посредник", класификацията им най-често се основава именно на този принцип. Различаваме: цАМФ-зависими, цГМФ-зависими, Ca^{2+}-калмодулин-зависими протеинкинази и т.н. (фиг. 2.18). Всички те имат способността да пренасят фосфатен радикал от АТФ към съответната белтъчна молекула, изпълняваща функцията на субстрат. Прикрепването на фосфатния радикал обикновено става към *серинов* или *треонинов* аминокиселинен участък на субстратната молекула. Изключение прави групата на тирозинкиназите, които фосфорилират тирозинов участък от молекулата на субстрата (виж по-долу).

цАМФ-зависими протеинкинази (протеинкинази А). Те са най-добре проучените протеинкинази. Имат свързващи места за ***втория посредник цАМФ***, за АТФ и за субстрата, който фосфорилират (фиг. 2.18).

В структурно отношение протеинкиназа А представлява тетрамер: изградена е от 4 субединици, две от които са регулаторни и двекаталитични. В неактивирано състояние регулаторните субединици инхибират каталитичните. При свързване на *втория посредник цАМФ* с всяка една от двете регулаторни субединици,

техният задръжен ефект върху каталитичните отпада, вследствие на което каталитичните субединици са в състояние да изпълнят своята фосфорилираща функция по отношение на субстрата и да го активират.

Протеинкинази А участват в синтезата на катехоламини (чрез фосфорилиране на ензима тирозин хидроксилаза), регулират йонната проницаемост (фосфорилиране на калиеви канали), контролират въглехидратния метаболизъм и т.н.

Протеинкинази С. С това название се означава една сравнително разнородна група от протеинкинази, които са свързани с втори посредници, имащи за прекурсори фосфолипиди. Тук се отнасят протеинкиназите, активирани от ***втория посредник ДАГ***, както и протеинкиназите, активирани от *калциевитее йони*, които напускат ендоплазматичия ретикулум под влияние на ИТФ.

За разлика от протеинкиназа А, протеинкиназа С е мономер: изградена е само от една субединица, в която има както регулаторен, така и каталитичен участък. Регулаторният участък потиска активността на каталитичния. Освобождаване на каталитичния участък от задръжното действие на регулаторния настъпва след свързване на протеинкиназа С с втория посредник ДАГ.

Протеинкинази С участват в осъществяването на екзо и ендоцитозата на синаптичните везикули, в генната експресия, при осъществяване на ефекта на растежните фактори и др.

Ca^{2+}-калмодулин-зависими протеинкинази (CaM-кинази). Голяма част от вътреклетъчните ефекти на калциевите йони се опосредстват от Ca^{2+}-свързващия белтък калмодулин. Както бе вече изтъкнато, Ca^{2+}-калмодулиновият комплекс е в състояние да активира голям брой ензими и в частност Ca^{2+}-калмодулин-зависимите протеинкинази. Те съставляват голяма група, широко представена във всички клетки, но особено добре в невроните. Съществуват Ca^{2+}-калмодулин-зависими протеинкинази, които фосфорилират само точно определен белтък – например лековерижната миозинкиназа в гладките мускули. Има, обаче, и редица подвидове, които са мултифункционални и са в състояние да фосфорилират по няколко субстрата. От тях най-добре проучена е CaM II, която има влияние върху калциевите канали, функциите на цитоскелета, глутаматните рецептори и т.н.

цГМФ-зависими протеинкинази (протеинкинази G). Активират се от *втория посредник цГМФ.*

Тирозинкинази. За разлика от всички досега изброени кинази, тирозинкиназите фосфорилират белтъци, притежаващи *тирозинови* аминокиселинни остатъци. Тези кинази притежават и други принципни разлики, които ги отличават от серин/треонин фосфорилиращите кинази и са въвлечени във вериги от реакции, имащи отношение главно към растежа и диференциацията на клетките. Има два типа тирозинкинази: неразтворими във вода, поради което се разполагат в клетъчната мембрана, а не в цитозола, и водно-разтворими. Първият тип тирозинкинази се активират директно от различни медиатори и хормони. На този тип тирозинкинази може да се гледа като на рецептори, притежаващи протеинкиназна активност по отношение на белтъци с тирозинови остатъци. Редица растежни фактори – като епидермалният, нервият растежен фактор и др., както и инсулинът реализират ефектите си чрез този тип тирозинкинази (фиг. 2.18). Водно-разтворимите тирозин-кинази се локализират в цитозола и може да бъдат активирани от екстрацелуларни фактори индиректно. От своя страна, цитозолните тирозинкинази може да активират серин-треонинови протеинкинази, формирайки каскада от реакции с изключително влияние върху растежа и диференциацията на клетката.

Обобщение

Клетъчната мембрана отграничава интрацелуларното от екстрацелуларното пространство и поради това определя механизмите на обмен между тези пространства и има съществено значение за протичането на нормалните функции в организма. Мембраната е изградена от двоен липиден слой и наред с фосфолипиди и холестерол съдържа различни белтъци, които могат да бъдат интегрални и периферни.

Основно свойство на клетъчната мембрана е нейната избирателна пропускливост. Поради липидния й характер тя е практически непропусклива за водноразтворими вещества с молекулна маса над 200. Поради това за преноса на йоните и хидрофилните вещества са необходими специални транспортни механизми, включващи различни транспортни белтъци. В зависимост от това дали за транспорта през клетъчната мембрана е необходимо изразходването на енергия транспортните процеси се делят на пасивни, без разход на енергия, и активни, с разход на енергия. Пример за пасивен транспорт са простата дифузия, осмозата и улеснената дифузия. При пасивния транспорт преносът става по концентрационен градиент. Този вид транспорт е възможен за липидоразтворими вещества или за вещества, за които мембраната притежава интегрални белтъци, оформящи специфични пори или канали (напр. за даден йон) или действуващи като преносители, както е при уленесната дифузия (напр. за глюкоза). При активния транспорт е необходимо изразходване на енергия и той става срещу концентрационен градиент. Енергията обикновено се доставя от разграждането на АТФ. В зависимост дали енергията се използува директно за преноса на дадено вещество активният транспорт се подразделя на първично активен и вторично активен. Най-типичен пример за първично активен транспорт е натриево-калиевата помпа. Нейната активност стои в основата на поддържане на асиметричното разпределение на йоните от двете страни на мембраната и в създаването на концентрационни градиенти, които се използват за вторично активен транспорт. Друг пример за първично активен транспорт е транспортът чрез касета, свързваща АТФ (АВС-преносител).

При вторично активния транспорт става пренасяне едновременно на две (или повече) вещества. Едно то осигурява необходимата за транспорта енергия чрез концентрационния си градиент, а другото се спряга с неговия транспорт. В зависимост от посоката

на транспорт вторично активният транспорт може да бъде симпорт или антипорт. Редица вещества като аминокиселини, глюкоза, различни йони се пренасят чрез вторично активен транспорт, спрегнати с транспорта на натриеви йоните.

Водата преминава през клетъчните мембрани винаги пасивно, чрез осмоза. Всяка промяна в осмотичната концентрация на клетъчното или извънклетъчното пространство води до създаването на осмотичен градиент и съответно придвижване на вода през клетъчната мембрана. Това е свързано и с промяна в обема на клетките и поради това транспортът на вода заедно с регулиране на осмотичната концентрация се явяват основните механизми за поддържане на постоянен обем на клетките и телесните течности.

Веществата с големи молекули не могат да преминат през клетъчната мембрана чрез дифузия или с помощта на транспортни белтъци. Те се пренасят заедно с части от мембраната. В зависимост от посоката на пренос и произхода на мембраната този транспорт се дели на екзоцитоза (участъци от вътреклетъчни мембрани и транспорт навън от клетката) или ендоцитоза (участъци от клетъчната мембрана и транспорт навътре в клетката).

Редица телесни кухини са заградени с епителни слоеви, като обмяната между различните пространства става чрез трансепителиален траснпорт. Той може да бъде парацелуларен (през връзките между клетките) или трансцелуларен. При трансцелуларния транспорт веществата се поемат от едната страна на епителните клетки и се изнасят от другата. Поради това епителните клетки са поляризирани – те съдържат различни транспортни белтъци в апикалната си и в базолатералната си мембрана.

При многоклетъчните организми съществува необходимост от комуникация между клетките, които изграждат даден организъм. Най-често обмяната на информация между тях се извършва с помощта на специални молекули, наричани *лиганди* или *сигнални* молекули (оттук идва и изразът *междуклетъчна сигнализация*). Те достигат до прицелните клетки чрез тъканната течност или с кръвния ток и се свързват със специфични за тях *рецептори*. Образуваният *лиганд-рецепторен комплекс* повлича след себе си цяла каскада от биохимични реакции, в резултат на които се идва до повлияване на различни страни от дейността на прицелната клетка - промяна в пермеабилитета на мембраната й, активиране на редица ензими, повлияване на белтъчния метаболизъм и метаболизма на нуклеиновите киселини. Механизмите, чрез които активирането на лиганд-рецепторния комплекс води до реализиране на всички тези ефекти, включва участието на голям брой G- протеини, ефекторни ензими, втори посредници и протеинкинази. Най-добре проучените втори посредници са цикличният аденозинмонофосфат, инозитолтрифосфатът, диацилглицеролът. Протеинкиназите също са изключително разнообразни – протеинкиназа А, протеинкиназа С, тирозинкиназа и др.

Съществуват три основни типа междуклетъчна сигнализация – автокринна, паракринна и дистантна (ендокринна). Във всеки един конкретен случаи като сигнални молекули се изявяват различни растежни фактори, медиатори или хормони, всеки от които реализира ефектите си посредством свързване със специфични рецептори и управление на различни системи от G- протеини, втори посредници и протеинкинази.

Литература

1. Burg, M. B., Ferraris, J. D., Dmitrieva, N. I. Cellular response to hyperosmotic stresses. Physiol. Rev., 87, 1441-1474, 2007
2. Sperelakis, N. Cell physiology source book: Essentials of membrane biophysics, 4th ed. Academic Press, 2011
3. Blaustein, M. P., Kao, J. P. Y., Matteson, D. R. Cellular physiology: Mosby's physiology monograph series Mosby; 3rd ed., 2019
4. George, K. S., Wu, S. Lipid raft: A floating island of death or survival, Toxicol Appl Pharmacol. 259, 311–319, 2012
5. Sezgin, E., Levental, I., Mayor S., Eggeling, C. The mystery of membrane organization: composition, regulation and physiological relevance of lipid rafts. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017 Jun; 18, 361–374, 2017

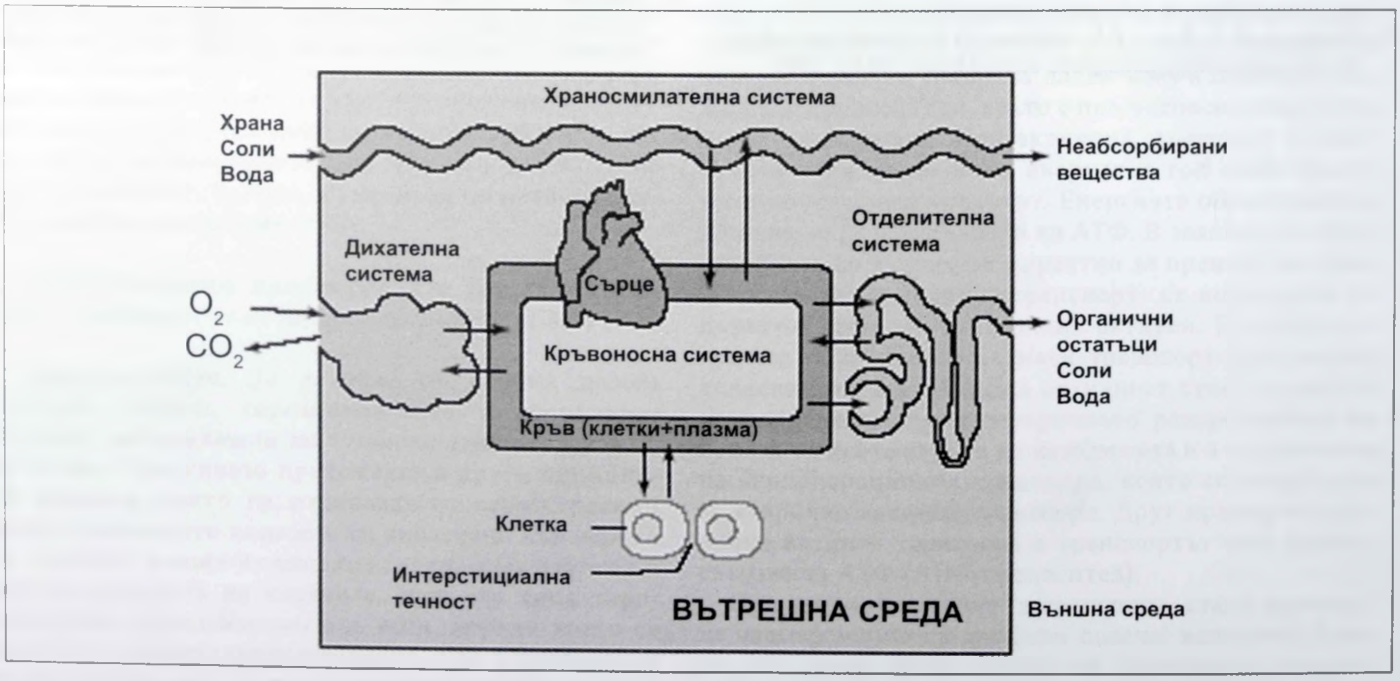
ХОМЕОСТАЗА И ХОМЕОСТАТИЧНА РЕГУЛАЦИЯ 3.

Основната структурна и функционална единица в живия организъм е клетката. Независимо от различията в структурата и функцията им, клетките притежават близка по състав течна среда. За осъществяване на своите функции, всяка клетка се нуждае от подходяща околна среда, характеризираща се с относително постоянство на енергийни и хранителни източници, вода, соли, температура, киселинност. При едноклетклетъчните организми, зародени в първичния океан, през клетъчната им мембрана са се осъществявали всички взаимодействия със заобикалящата ги околна среда. При формирането на многоклетъчните организми клетъчната маса нараствала много повече в сравнение с повърхността на тялото, поради което са се създали неблагоприятни условия за взаимодействие с околната среда. В хода на еволюционното развитие в резултат на постепенно настъпващите изменения в многоклетъчните организми се е формирала извънклетъчната течна среда, която мие всички клетки. Тя представлява вътрешната течна среда на организма или *"вътрешното море"*. Тя е посредникът, чрез който се набавят енергийните и пластични източници за дейността на клетките и се отстраняват крайните продукти от обмяната на веществата. Постоянството на вътрешната течна среда на организма е необходимо условие за живот. Тя прави организмите относително независими от промените на околната среда (Фиг. 3.1).

Понятие за хомеостаза

Под хомеостаза се разбира *относителната стабилност на основни физиологични показатели: състав и обем на кръвта, артериално налягане, телесна температура и др.* Хомеостаза означава постоянство на всички основни параметри на организма. Те се запазват постоянни въпреки непрекъснатата обмяна на вещества и енергия между екстра- и интрацелуларната течна среда, също и между организма и околната среда. Хомеостазата е поддържане на постоянство на вътрешната течна среда на организма чрез участието на координирани физиологични механизми, които се активират едновременно или последователно. Основните биологични параметри в организма не са абсолютно постоянни и флуктоират в определени тесни граници около дадена средна стойност. Видно е че става дума *не за статично, а за динамично постоянство,* което се постига чрез прецизно съгласуване на основни физиологични процеси в живия организъм.

Всички органи и тъкани участват в поддържането на постоянството на вътрешната течна среда на организма. Тази среда е извънклетъчната (екстрацелуларната) течност. Така нормална среда за всяка клетка не е околната среда за организма, а екстрацелуларната течност, която заобикаля клетките. Екстрацелуларната течност е разположена в съдовата система и между клетките (интерстициално пространство). Резултат от дейността на всички



Фиг. 3.1. Вътрешна течна среда на организма – извънклетъчната течност

органи и системи е създаването в организма на постоянна вътрешна среда, която осигурява условия за пълноценното функциониране на клетките в организма.

Поддържането на хомеостазата е задължително условие за нормалното функциониране на всички органи и системи. Живите организми притежават регулаторни механизми, чрез които се поддържа телесната хомеостаза. Тези механизми са заложени в самия организъм. Те осигуряват неговото единство и го правят относително независим от промените в околната среда. Следователно, живият организъм е *саморегулираща се система*. Живият организъм не може да съществува без регулация, защото тя осигурява както хомеостазата на вътрешната среда на организма, така и приспособяването към променящите се условия за живот. Когато настъпят нарушения в дейността на органите или системите, които имат най-съществено значение за поддържането на телесната хомеостаза (бъбреци, черен дроб, дихателна система, кръвообръщение), или се увредят основните регулаторни системи (нервна, ендокринна), възниква ново състояние, което се означава като *болест*. Ако нарушенията в хомеостазата са толкова големи, че са несъвместими с дейността на жизнено важни органи може да настъпи и *смърт*.

Принципи на хомеостатичната регулация

Животът както на всяка отделна клетка, така и на организма като цяло е немислим без наличието на специални системи за управление.

Осъществяването на регулаторни въздействия, необходими за обезпечаване на телесната хомеостаза и за регулирането на протичащите в организма процеси, а така също и обмяната на информация между отделните органи се реализират от две системи - *хуморална* и *нервна*. Предаването на информация и на регулаторни въздействия в първия случай става чрез използването на специфични *химични вещества (хормони)*, а във втория – посредством *сигнали (импулси)*, разпространяващи се чрез нервната система.

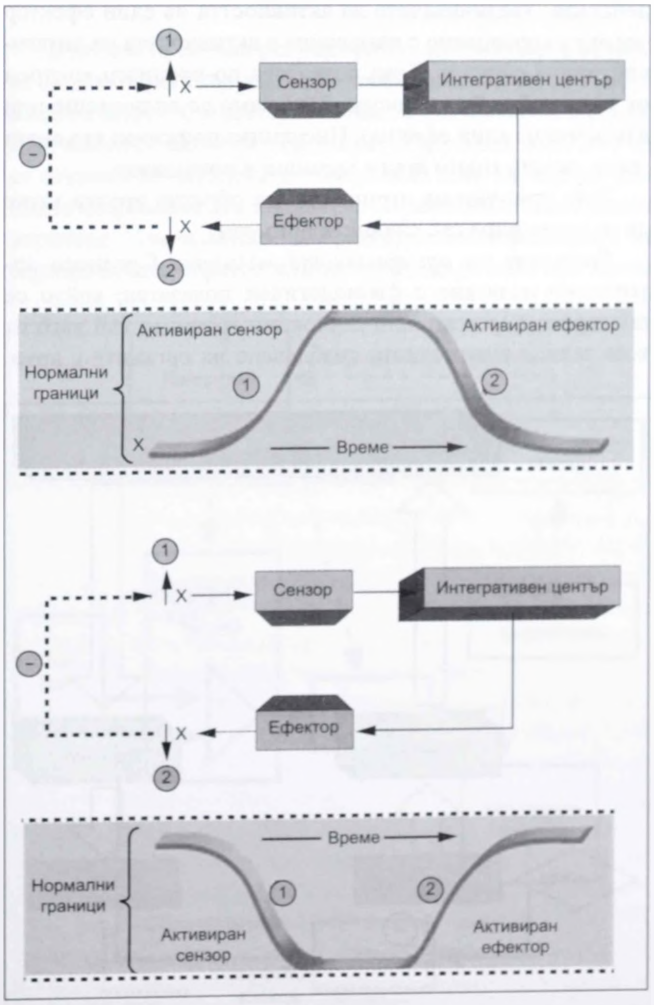
Приложението на общата теория за контрол на системите към физиологичните системи за регулация откри големи перспективи за вникване в механизмите на множество физиологични регулаторни механизми, а също и за разбирането на пътищата, чрез които те се нарушават.

Видове регулаторни системи

Всяка регулаторна система има вход и изход. Видът на регулаторната система се дефинира от отношението между изхода и входа на системата. Ако между изхода и входа на една система няма връзка, системата се означава *отворена*. Такава система е невронът, който чрез дендритите си възприема десетки входни сигнали, преработва ги и ги препраща като изходни на друго звено (неврон, мускул, жлеза).

Когато информацията от изхода на една система пряко или чрез други звена се връща към входа на същата, връзката се нарича *обратна*, а системата - *затворена*. Веригата от процеси стартира поради промяна на величината, която е подложена на регулация и завършва с промяна на същата величина, но в обратна (отрицателна) посока. Оформя се затворен регулаторен кръг, в рамките на който се противодейства на първоначалните промени във величината, подложена на регулация и затова се говори за *отрицателна обратна връзка*. Тя осигурява динамична регулация на даден физиологичен показател, или процес, около тяхната оптимална стойност (Фиг. 3.2).

Елементи на затворената регулаторна система. Системата, функционираща по типа на обратната връзка има следните елементи: **1**. *Регулируема величина*. Показателят, чиято стойност е подложена на регулация се означава като *регулируема величина* или *обект на регулацията*. Регулируемата величина има една действителна стойност, която може да се определи всеки момент. Освен това обаче, има и оптимална стойност, която е генетично определена и се дефинира като *референтна* или *зададена стойност*. **2**. *Сензор*. Действителната стойност на регулируемата величина се възприема и отчита от специфични за всеки показател специализирани клетки, наречени рецептори. **3**. *Сравняващ механизъм*. Възникналият в рецепторите сигнал (информация) за действителната стойност на регулируемия показа-



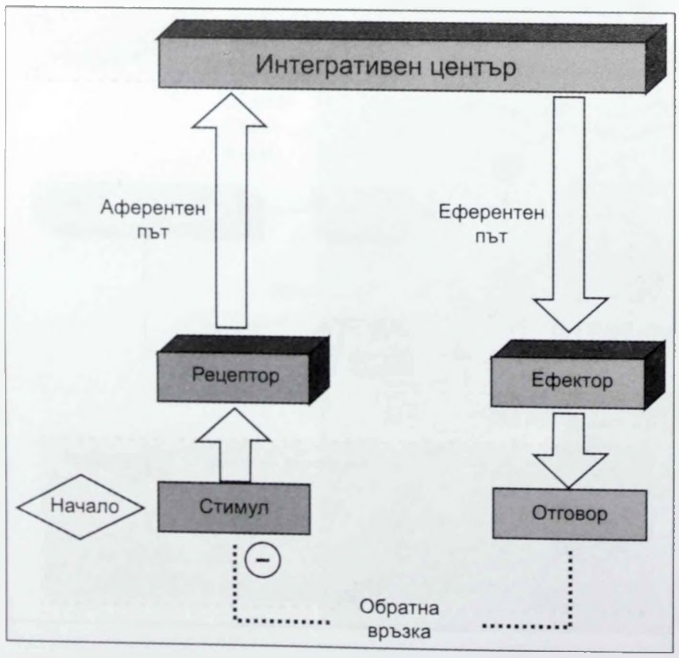
Фиг. 3.2. Регулация по механизма на отрицателната обратна връзка

тел се пренася посредством аферентни нерви или хормонални фактори до т.нар. *интегративен център,* който е част от ЦНС. В него получената информация за действителната стойност се съпоставя с генетично зададената референтна стойност на регулируемия показател. При това съпоставяне се "оценява" отклонението на контролираната променлива величина, настъпило под влияние на странично въздействие наречено *"смущаващо"*, от генетично детерминираната й референтна стойност, означена като *"зададено ниво" ("set point").* Разликата поражда т.нар. *"сигнал грешка"*, който посредством ефекторни нерви и хормони повлиява изпълнителен орган. **4**. *Ефектор*. Той е представен от изпълнителен орган, от чиято дейност зависи възстановяването на действителната стойност на регулируемата величина и изравняването й с референтната й стойност. Тъй като отговорът на ефектора противодейства на промяната, породила отклонението на регулируемата величина, връзката се означава като *"отрицателна"* (Фиг. 3.3). Нерядко регулаторният механизъм включва няколко ефектора, които чрез промяна в своята функция съдействат за връщането на регулируемата величина към нейната зададена стойност. Например поддържането на постоянната концентрация на Ca^{2+} в плазмата се осъществява с участието на три ефектора – кости, бъбреци, тънки черва. Така се постига по-голяма ефективност на регулацията.

Повечето фактори във вътрешната среда се регулират от различни ефектори, които често имат антагонистично действие. Увеличаването на активността на един ефектор често е съпроводено с намаление в активността на антагонистичния ефектор. Това позволява по-прецизен контрол от този, който би се получил ако само се включваше или изключваше един ефектор. Инсулинът понижава кръвната захар, докато много други хормони я повишават.

Този принцип на отрицателната обратна връзка може да се илюстрира със следните примери:

Регулация на артериалното налягане. Средното артериално налягане е физиологичен показател, който се поддържа в сравнително постоянни граници, тъй като от това зависи оптималното снабдяване на органите с кръв.



Фиг. 3.3. Елементи на затворената регулационна система.

Когато човек лежи известно време и след това внезапно се изправи, под влияние на гравитацията, артериалното налягане в областта на общите сънни артерии се понижава. Артериалните барорецептори са сензорите, локализирани в каротидните синуси и дъгата на аортата. Информацията достига до сърдечно-съдов център в ЦНС и поражда *сигнал грешка,* съответстващ на настъпилото изменение. Чрез еферентни импулси по хода на симпатикуса се учестява сърдечната дейност, кръвоносните съдове се свиват и кръвното налягане се нормализира. Всичко това става в течение само на секунди.

Регулация на нивото на кръвната захар. Основява се на принципа на отрицателната обратна връзка, но се осъществява по хуморален път, без задължителното участие на нервната система. При повишаване на концентрацията на кръвната захар над определена стойност, се засилва секрецията на *инсулин* от Лангерхансовите острови в панкреаса. Инсулинът бързо намалява нивото на кръвната захар като улеснява метаболизирането й в мускулите и превръщането й в чернодробен гликоген, след което секрецията на инсулин се нормализира.

Регулация на P_{CO_2} в екстрацелуларната течност. Увеличаването на концентрацията на CO_2 в екстрацелуларната течност води до засилване на белодробната вентилация и елиминиране на повече CO_2 с издишания въздух и така се възстановява първоначалната концентрация на CO_2. Следователно, ако някой фактор се увеличи или намали, чрез серия от промени, регулаторната система връща фактора към първоначалното ниво и поддържа хомеостазата.

Благодарение на съществуващите в нашия организъм хиляди регулаторни системи, изградени на принципа на отрицателната обратна връзка, е възможно поддържането в определени граници на телесната хомеостаза. Не всички регулаторни механизми с отрицателна обратна връзка участват в поддържането на хомеостазата. Много физиологични процеси, характерни за живия организъм, като зенична реакция на светлина, регулирането на пречупвателната сила на окото, на равновесието, на дължината на скелетните мускули и други се осъществяват чрез механизма на отрицателната обратна връзка, но не участват в поддържането на телесната хомеостаза.

Характеристики на регулацията с отрицателна обратна връзка

Закъснение. Закъснение на компенсаторната реакция или латентен период на отрицателната обратна връзка наричаме времето, което изминава от появата на отклонение на регулируемата величина от нейната референтна стойност до началото на действие на ефектора. Някои регулаторни механизми имат кратък латентен период, напр. за нервните регулаторни механизми е от порядъка на секунди и по-малко, докато при ендокринните механизми закъснението на компенсаторната реакция може да продължава часове. Причини за това могат да бъдат различно време за предаване на сетивната информация до интегративния център и за преработване на информацията в него.

Инертност. Определя се от скоростта, с която регулируемата величина се връща към зададената стойност, след като ефекторът започне да действа. Някои величини (артериално налягане) се връщат бързо към зададената

стойност, т.е. регулаторната система има малка инертност. Други величини като телесна температура се връщат бавно към зададената стойност, въпреки непрекъснатото действие на ефекторите, т.е. регулаторната система има голяма инертност. Причини за това могат да бъдат особеностите на изпълнителния сигнал до ефектора, както и различния латентен период за отговор на самия ефектор.

Фактор на обратната връзка. Регулаторният механизъм с отрицателна обратна връзка се стреми да върне стойността на регулируемата величина към нейната оптимална стойност (зададено ниво). В някои случаи обаче, регулаторният механизъм само намалява отклонението, но не успява да върне величината към нейното зададено ниво. Запазва се остатъчно отклонение ($\Delta A_{ост}$), което естествено е значително по-малко от първоначалното отклонение ($\Delta A_{вин}$) преди включването на регулаторния механизъм. Стойността на отношението между остатъчното и първоначалното отклонение се нарича фактор на обратната връзка (Ф). Той отразява ефективноста и точността на регулаторния механизъм. Колкото по-ниска е неговата стойност, толкова по-точна е регулацията. Регулирането е най-добро при стойност на фактора на обратната връзка нула.

Усилване. Усилването на регулаторния механизъм показва каква е силата на въздействие на ефектора върху обекта на регулация. При по-голямо усилване остатъчното отклонение намалява и факторът на обратната връзка е с по-малка стойност. По-малкото усилване означава, че системата е по-малко ефективна и обратно, по-голямото усилване е свързано с по-ефективна регулация. Значително усилване, комбинирано с по-малко забавяне осигурява една по-прецизна регулация на контролирания параметър. Така напр. регулацията на артериалното налягане се характеризира с голямо усилване и малко забавяне. Това позволява промените в положението на тялото да не водят до значими промени в референтната стойност на артериалното налягане под влияние на гравитационните фактори. Голямото усилване обаче създава условия за възникване на регулаторни колебания.

Регулаторни колебания. Това са колебанията на регулируемата величина около зададената стойност в процеса на връщането към нея. Ако усилването на регулаторния механизъм е голямо, регулируемата величина не само се връща към зададената стойност, но и я задминава. Получава се ново, не голямо отклонение в обратна посока. Това отклонение отново включва регулаторния механизъм, който пак връща регулируемата величина към зададената стойност, но тя пак слабо я задминава. Така възникват постепенно затихващи колебания на обекта на регулация около зададената стойност. Голямата инертност на регулаторната система намалява възможността за възниване на регулаторни колебания. Регулирането на постоянството на телесната температура се характеризира с голяма инертност. Затова при нейната регулация не се установяват регулаторни колебания.

Стабилност. Обичайно колебанията на регулируемата величина около зададената стойност са малки и бързо затихват. Възможна е обаче появата на големи по амплитуда и продължителни колебания на регулируемата величина. В тези случаи е нарушена стабилността на регулацията. Нарушението на стабилността на регулацията може да се дължи на прекомерно усилване или удължаване на латентния период на регулаторния механизъм.

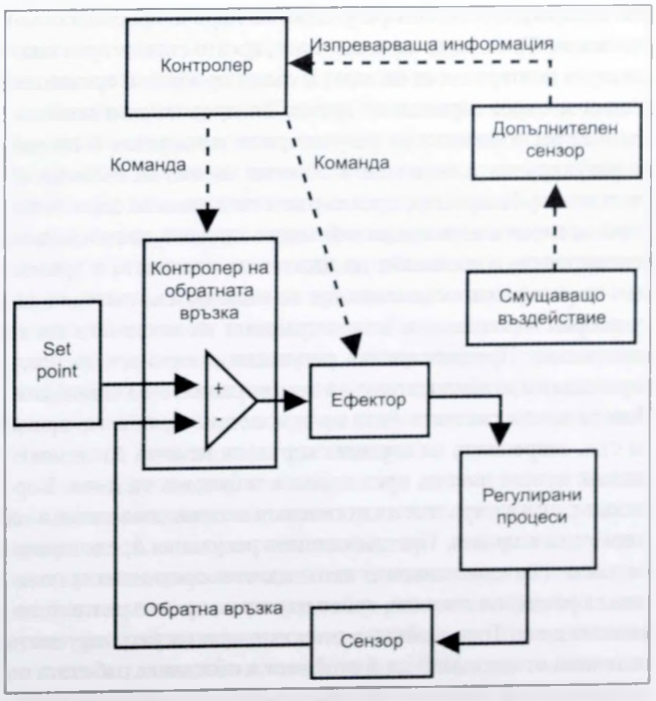
Следователно, различни фактори определят ефективността и прецизността, с която се контролира регулируемата величина около нейната зададена стойност. Регулацията е добра ако е бърза, т.е. с кратък латентен период, достатъчно силна (факторът на обратната връзка има малка стойност) и е стабилна. Регулаторната система поддържаща телесната температура е значително по-ефективна от барорецепторната регулация на артериалното налягане.

Ефективността на регулаторната система зависи както от описаните фактори, така и от условията, при които се намира индивида. Едни и същи по характер и сила дразнители могат да доведат до различен ефект в зависимост от състоянието на контролиращите и регулиращи механизми. Така напр. еднаква по обем кръвозагуба предизвиква много по-големи отклонения в кръвното налягане ако индивидът е в състояние на наркоза, отколкото ако е бодър. Същото важи и за регулирането на телесната температура.

Ефективността на физиологичните механизми се променя през живота на индивида. Някои хомеостатични механизми не са напълно развити непосредствено след раждане. Например, новороденото не може да концентрира урината така добре както възрастния индивид, и по-трудно се адаптира към промени във водния баланс. Хомеостатичните механизми стават постепенно по-слабо ефективни в напреднала възраст (по-слаба приспособимост при стрес).

Изпреварваща регулация

В повечето случаи регулаторният механизъм се включва след като регулируемата величина се отклони от зададената стойност. Съществуват обаче и регулаторни механизми, които се включват преди регулируемата величина да се отклони от зададената стойност. В този случай регулацията изпреварва отклонението. Страничното въздействие наречено *"смущаващо"* и ефекторът или ефекторите на отрицателната обратна връзка започват да действат почти



Фиг. 3.4. Изпреварваща регулация

едновременно, но в противоположни посоки. В резултат на това регулируемата величина се отклонява незначително. Предварителното включване на регулаторния механизъм се осъществява поради включването на допълнителни сензори, чувствителни не към промените в регулируемата величина, а към смущаващия фактор (Фиг. 3.4). Изпреварващата регулация е особено полезна при регулаторни механизми, характеризиращи се с голяма инертност и дълъг латентен преиод. Такъв регулаторен механизъм е регулацията на телесната темература. Понижението на околната температура се възприема от терморецепторите в кожата. Тези рецептори реагират не на вътрешната телесна температура, която е обект на регулацията, а на страничното смущаващо въздействие – ниската околна температура. Активирането на кожните рецептори в случая включва механизми, чрез които се ограничава загубата на топлина от тялото и се увеличава топлопродукцията. Поради тези изпреварващи реакции на организма не се стига до промяна на неговата вътрешна температура.

Предвиждаща регулация

Обичайно, регулаторните механизми се включват след като регулируемата величина се отклони от зададената стойност. В разгледания по-горе случай на изпреварваща регулация регулаторният механизъм се включва при появата на странично смущаващо въздействие преди още да са установени промени в регулируемата величина. В тези случаи организмът реагира на промените на регулируемата величина или на действието на смущаващия фактор. Затова този вид регулация се нарича *реактивна регулация*.

Съществуват и друг вид механизми, които се включват далеч преди настъпване на промени в регулируемата величина или появата на смущаващ фактор. Тези механизми измерват време и започват предварително да подготвят организма за очаквани промени. Тези механизми предвиждат в кой момент от денонощието ще се наруши хомеостазата на определен показател. Този тип регулация се нарича *предвиждаща регулация*. Тя се включва в случаите, когато съществува закономерна повтаряемост на едни и същи процеси в организма в едни и същи периоди от време. Тя предизвиква повишаване на реактивността на регулаторния механизъм и променя регулируемата величина в обратна посока на очакваното отклонение. Например, през първата половина на деня човек е най-активен и изразходва най-много глюкоза, което създава тенденция за понижаване на нивото на глюкозата в кръвта. Ако се развие хипогликемия ще се включат съответните регулаторни механизми и концентрацията на глюкозата ще се възстанови. Предвиждащата регулация допринася за предварителното стабилизиране на коцентрацията на глюкозата. Часове преди светлата фаза на денонощието, още по време на сън, секрецията на хормона кортизол започва да се повишава и остава висока през първата половина на деня. Кортизолът стимулира глюконеогенезата и повишава нивота на глюкозата в кръвта. Предвиждащата регулация предотвратява появата на хипогликемия като подготвя организма за повишения разход на глюкоза, който го очаква през първата половина на деня. Това намалява отклонението на регулируемата величина от оптималната й стойност и облекчава работата на регулаторната система след появата на странично смущаващо въздействие.

Следователно, при този вид регулация *се предвижда ефекта на смущаващите въздействия и авансово се включват коригиращи механизми.*

Положителна обратна връзка

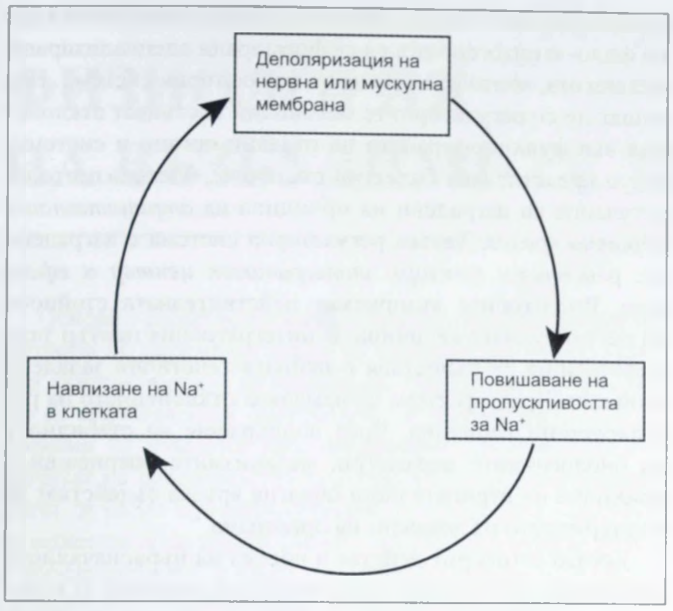
Освен регулаторни механизми с отрицателна обратна връзка в организма съществуват и такива с положителна обратна връзка. При положителната обратна връзка промяната на регулируемата величина, не само че не води до негативен отговор, т.е. до възстановяване на стойността й, но още повече засилва отклонението спрямо изходната стойност поради подсилване на промените довели до стимулиране на дейността на ефектора. С други думи, *вместо стабилизиране се получава дестабилизиране на системата* поради прогресивно увеличаване на повлияваната величина. Положителната обратна връзка може да бъде твърде опасна поради факта, че може бързо да предизвика промени във вътрешната среда и силно отклонение на повлияваната величина от оптималната й стойност. Механизми с положителна обратна връзка са характерни най-често за болестни състояния и водят до влошаване на хомеостатичните условия. Така напр. при лошо кръвоснабдяване на миокарда, недостигът на O_2 поражда силна болка (стенокардия) в областта на сърцето. По рефлексен път болковото усещане, което представлява стресова реакция, води до отделяне на адреналин от сърцевината на надбъбречната жлеза. По кръвен път адреналинът достига до миокарда, стимулира метаболизма му, увеличава O_2 недостиг и миокардното кръвоснабдяване още повече се влошава. Болката се усилва и цикълът се повтаря. Получава се т. нар. *"порочен кръг"*, който ако не бъде прекъснат може да доведе до инфаркт на миокарда и фатален край. Задача на лекарите в случая е да прекъснат функционирането на положителната обратна връзка.

Трябва да се отбележи обаче, че положителна обратна връзка не винаги е свързана с болестни състояния. В живия организъм при физиологични условия се проявяват, макар и рядко, положителни обратни връзки.

Така напр. при възникването на акционния потенциал, началната деполяризация на електровъзбудимата мембрана води до повишаване на нейната пропускливост и отваряне на Na^+ канали. При навлизането на натриевите йони в нервните влакна, мембранният потенциал намалява, което води до допълнително увеличаване на пропускливостта на мембраната и отваряне на нови натриеви канали. В нервната клетка допълнително навлизат Na^+ и мембранният потенциал продължава да намалява. Деполяризацията на мембраната протича бързо, генерира се акционен потенциал и нервното влакно се възбужда (Фиг. 3.5).

При раждане, натискът, упражняван от главата на плода в областта на цервикса на матката поражда маточни контракции, които увеличават натиска на плода, което засилва контракциите и плодът все повече навлиза в родовия канал, което осигурява и самото раждане.

Възможно е също някои отрицателни обратни връзки за кратък период от време да се заменят от положителни обратни връзки. Докато ниското ниво на естрогените в началото на фоликуларната фаза на цикъла на яйчниците потиска секрецията на лутеинизиращия хормон, то високото ниво на естрогени в края на фоликуларната фаза



Фиг. 3.5. Механизъм на повлияване с положителна обратна връзка

стимулира секрецията му. Рязкото и силно увеличение на секрецията на лутеинизиращия хормон се осъществява от *положителна обратна връзка.* Последният стимулира отделянето на естрогени от фоликула, а те стимулират неговата секреция. Увеличението на секрецията на лутеинизиращия хормон предизвиква разпукване на Граафовия фоликул и отделяне на зряла яйцеклетка (овулация).

При всички случаи, при които положителната обратна връзка води до възникване на физиологичен процес, то тя е част от по-голям процес на регулация с отрицателна обратна връзка. Например кръвосъсирването, характеризиращо се с активиране на ензими, които стимулират множество други ензими и в крайна сметка формиране на кръвен съсирек, е част от общия процес на поддържане на нормален обем на кръвта, тъй като кръвосъсирването предотвратява загуба на кръв. Така ефективността на някои механизми, оперираци чрез отрицателна обратна връзка се увеличава чрез включването на механизми с положителна обратна връзка.

Нива на физиологична регулация

В човешкия организъм съществуват множество регулаторни системи, които оперират вътре в клетките, в органите или в организма като цяло, контролирайки взаимоотношенията между органите и приспособяването на организма към промените в околната среда.

Регулацията се осъществява на различни нива: вътреклетъчно, органно (локално) и системно (в цялостния организъм) .

Вътреклетьчна регулация. Не винаги сензорът и ефекторът са отделни клетки. В някои случаи те са представени от отделни молекули в една и съща клетка. Така напр., когато един лиганд се свързва с даден протеин, който има две свързващи места, модулаторната молекула може да промени конфигурацията на второто свързващо място, а с това и свързващите характеристики на този участък спрямо лиганда. Този ефект е известен като *алостерична модулация.* След свързване със съответна модулаторна молекула се променя активността на каталитичния център на даден ензим. Вътреклетъчната регулация се характеризира с промяна в контрола на ензимните процеси и с възможността за предаване на генетичната информация чрез иРНК в отделните клетки. Биохимичните реакции в клетката са взаимно свързани и прецизно регулирани. Крайни продукти от биохимичните реакции често потискат каталитичната активност на ензимите. Биохимичните реакции се повлияват от pH на средата, както и от вътреклетъчни регулаторни протеини например като калций-свързващия протеин калмодулин.

Регулация чрез локални фактори. Тя се осъществява на нивото на отделни органи или тъкани. Някои автори я означават като *"локален хомеостатичен отговор"*. Тази регулация зависи от концентрацията на метаболитните продукти (CO_2, лактат). Така напр., повиши ли се метаболитната активност на даден орган се увеличава продукцията на CO_2. Това води до разширяване на артериолите и подобряване на кръвоснабдяването. Отстрани ли се натрупаният в повече CO_2, кръвоснабдяването се нормализира. Тази регулация зависи също от секрецията на локално действащи хормони или хормоноподобни вещества (ендотелини, азотен оксид, простагландини, хистамин, серотонин, аденозин, АТФ и др.). Те действат в непосредствена близост до мястото, където се произвеждат, тъй като бързо се разрушават (виж Тъканни хормони). Пренасят информацията от дадена клетка към съседните клетка и са известни като *паракринни хормони.* Те бързо се инактивират и затова имат местно значение (виж Храносмилателна и Ендокринна системи).

Регулация в цялостния организъм. Тя е изградена доминиращо на основата на рефлекса. Реакцията се осъществява по механизма на отрицателната обратна връзка, чрез което се постига стабилизиране на физиологичните променливи величини.

Регулаторните реакции, изградени на рефлексния принцип, могат да се разделят на три групи: соматомоторни, вегетативни и нервно-хормонални.

Соматомоторни рефлекси. Чрез тях се контролира активността на скелетната мускулатура както по механизма на правата, така и по механизма на отрицателната обратна връзка. На този принцип се осъществява: поддържането на позата на тялото в пространството, прецизното реализиране на съзнателните движения, а така също и някои защитни рефлекси, породени от дразнения по повърхността на тялото. *Във всички тези случаи обект на регулацията са дължината и напрежението на определена група мускули.* От особено значение за този контрол на мускулния тонус са намиращите се в мускулите механорецептори (виж. Мускули и Регулация на движенията).

Вегетативни рефлекси. Чрез тях се контролира постоянството на показатели, характерни за вътрешната среда на организма. Както при соматомоторните рефлекси и тук регулаторната верига е съставена от *рецептори,* които възприемат промяната в регулируемата величина, аферентен неврон, чрез който информацията за действителната стойност достига до *интегративния център* в ЦНС, в който постъпилата информация се съпоставя с генетично зададената референтна стойност и се генерира съответен *сигнал грешка.* От

него зависи големината и ефективността на коригиращия отговор на *ефекторите*. Типичен пример в това отношение е поддържането на артериалното налягане чрез промяна в активността на *барорецепторите*, които реагират на променен натиск (разтегляне) в съдовата система. Чрез *химиорецептори* се възприемат промените в химическия състав на кръвта като O_2, CO_2, глюкоза и др. *Осморецепторите* реагират на промени в осмолалитета на телесните течности, докато *терморецепторите* са чувствителни към промените в телесната и кожна температура. Чрез вегетативни рефлекси се регулира и функцията на вътрешните органи.

Нервно-хормонални рефлекси. При осъществяването на нервновегетативните регулации в регулаторната система, най-често се включват и *хормони.* Те са химически вещества, носители на информация. Произвеждат се както от клетки на обособени ендокринни органи, така и от специализирани клетки на органи, чиято функция не е ендокринна (бъбреци, хипоталамус, сърце и т.н. - виж Ендокринна система). Хормоните повлияват дейността на различни прицелни органи, като взаимодействат със специфични за всеки хормон рецептори, разположени по повърхността на клетъчната мембрана, в цитозола или ядрото. За разлика от нервно-вегетативните рефлекси, и особено от соматомоторните рефлекси, нервно-хормоналните имат по-дълъг латентен период и по-голяма продължителност.

Обобщение

Относителното постоянство на вътрешната среда на организмите или т. нар. хомеостаза е необходимо условие за живот. За поддържане на това постоянство в хода на фило- и онтогенезата са се формирали специализирани механизми, които се включват в регулаторни системи. Нарушат ли се регулаторните механизми настъпват отклонения във функционирането на отделни органи и системи, което представлява болестно състояние. Механизмите на регулация са изградени на принципа на *отрицателната обратна врозка.* Такава регулаторна система е изградена от: *рецептори (сензор), интегративен център и ефектор.* Рецепторите възприемат действителната стойност на регулируемата величина. В интегративния център тази информация се съпоставя с нейната генетично зададена стойност. Чрез ефектора се намалява отклонението на регулируемата величина. Чрез поддържане на стабилност на биологичните параметри, механизмите оперирящи с принципа на отрицателната обратна връзка съдействат за поддържането на здравето на организма.

Когато отговорът действа в посока на първоначалното отклонение на регулируемата величина, говорим за *положителна обратна връзка.* В повечето случаи лекарите диагностицират и лекуват нарушения в хомеостазата причинени от болестния процес.

Регулаторните механизми действат на различни нива: клетка, орган, система, организъм. Организмовата регулация е най-сложна. Тя се осъществява по нервно-рефлексен път и много често включва и редица хормонални фактори. Нервната система осигурява бърза връзка между органите и системите в дискретни зони. Чрез хипоталамуса тя осъществява контрол върху ендокринната функция. Секрецията на хормоните се потиска от техните собствени ефекти по механизма на отрицателната обратна връзка.

Литература

1. Patton K.T., G.A.Thibodean: Structure and Function of the Body. 15-th Edition, Elsevier, 12-22, 2016.
2. Sherwood L.: Human Physiology: From cell to systems. 9-th Edition, Centage Learning, 2-21, 2016.
3. Sieverthorn D.U.: Human Physiology: An Integrated Approach. 7-th Edition, Pearson, 189-219, 2016.
4. Windmaier E.P., Raff H., K.Strang: Vander's Human Physiology: The mechanisms of body functions. 14-th Edition, McGraw Hill Education 1-19, 2016.
5. Sembulingam K, P. Sembulingam: Essentials of Medical Physiology. 6-th Edition, Japee Brothers Medical Publishers, 39-41, 2012.
6. Guyton Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Saunders Elsevier, 12-th Edition, 4-9, 2011.

ФИЗИОЛОГИЯ НА ВЪЗБУДИМИТЕ ТЪКАНИ 4.

Основно свойство на живата тъкан е способността ѝ да отговаря по определен начин на промени във вътрешната или външната среда на организма. Това свойство най-общо се означава като *дразнимост*, а предизвикващите го промени са известни като *дразнители*. Възникналите в резултат на дразнимостта промени в жизнените функции могат да бъдат най-разнообразни, от промени в обмяната на веществата до такива сложни прояви като придвижване в пространството, и стоят в основата на способността на организма за приспособяване към околната среда.

Независимо, че дразнимостта е свойство на всички живи клетки, при сложно устроените организми се появяват тъкани, за които дразнимостта е една от основните им характеристики и се проявява със специфични промени, известни като *възбуждане*. Такива *възбудими тъкани* са нервната и мускулната тъкан. Възбуждането е свойството на клетките на тези тъкани да отговарят на определени дразнители с промени в клетъчната мембрана, които водят до преразпределение на йоните от двете страни на мембраната и до съответна промяна в стойността на *мембранния потенциал*. Така възникналите електрични явления могат да останат локализирани в ограничена област на клетъчната мембрана или да се разпространят по нея и да се предадат от една клетка на друга. Поради това възбудимостта е тясно свързана с друго свойство на възбудимите тъкани, *проводимостта*. Тъй като основните прояви на възбуждането са свързани с промяна в мембранния потенциал, изучаването на условията на възникване и начините за промяна на този потенциал стои в основата на разбиране на процеса възбуждане.

В тази глава са разгледани механизмите за възникване на мембранния потенциал, промените, които той претърпява при определени условия и провеждането на тези промени по хода на клетъчната мембрана и в частност по нервните влакна. Промените в мембранния потенциал при възбудимите тъкани са съпоставени с такива важни свойства като *възбудимост*, *проводимост* и *рефрактерност*.

Мембранен потенциал

Наличието на мембранен потенциал е една от основните характеристики на клетъчните мембрани. При нервните и мускулните клетки неговите стойности са обикновено в границите на 60 - 90 mV, като вътрешната страна на мембраната е отрицателно заредена по отношение на външната. За измерването му се използват специални електроди, единият от които се поставя вътре в клетката, а другият в извънклетъчната среда (Фиг. 4.1).

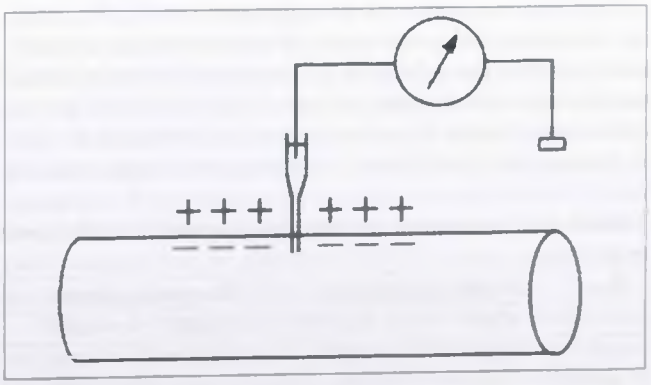
Мембранният потенциал се обуславя предимно от процесите на дифузия на йоните и съпътстващия ги пренос на електрични заряди. Поради това той зависи преди всичко от разликата в концентрацията на йоните от двете страни на клетъчната мембрана и от пропускливостта ѝ за съответните йони. Всяка промяна в йонните концентрации екстра- и интрацелуларно или промяна в пропускливостта на клетъчната мембрана за даден йон води до промяна в мембранния потенциал. Тъй като различните клетки в организма притежават мембрани с различни характеристики, то и мембранният им потенциал е съответно различен.

Равновесен потенциал

Дифузията на йони през клетъчната мембрана се определя основно от разликата в концентрацията от двете страни на мембраната, техният *концентрационен* (*химичен*) *градиент*. Преминаването на йоните по концентрационен градиент обаче е свързано и с пренасянето на електрични заряди, като по този начин се създава *електричен градиент*, насочен в обратната посока. Затова движението на даден йон се определя в крайна сметка от тези два градиента, т.е. от неговия *електрохимичен градиент*. При установяване на равновесно състояние йонните потоци, движещи се по посока на електричния и по посока на химичния градиент са равни. Това става, когато двата градиента се изравнят. Тъй като електричният градиент се определя от разпределението на електричните заряди от двете страни на мембраната, това разпределение при състоянието на равновесие ще определи т. нар. *равновесен потенциал*, E_p. Стойността на равновесния потенциал за даден йон, X, може да се определи чрез *уравнението на Нернст*:

$$E_{pX} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{X^e}}{C_{X^i}},$$

където R е газовата константа (8.31 $J.s^{-1}.K^{-1}$), T е абсолютната температура, z е валентността на йона, F е Фарадеевата константа (9500 $C.mol^{-1}$) и C_{X^e}, C_{X^i} са концентрациите от двете страни на мембраната за дадения йон, съответно екстра- и



Фиг. 4.1. Регистриране на мембранен потенциал с вътреклетъчен електрод.

интрацелуларно. Като вземем предвид стойностите на константите и нормалната температура на човешкото тяло, както и прехода от натурални към десетични логаритми, горната формула може да добие следният опростен вид:

$$E_{pX} = \pm 61 \lg \frac{C_{X^e}}{C_{X^i}},$$

като равновесният потенциал се изразява в mV. За катионите знакът през израза е положителен, а за анионите – отрицателен. Прието е мембранният потенциал да се дава по отношение на екстрацелуларното пространство, поради което отношението в концентрациите е C_{x^e}/C_{x^i}.

Потенциал на покой

При наличието на множество йони, за които мембраната е пропусклива, всеки йон се стреми да достигне равновесното си разпределение от двете страни на мембраната, характеризиращо се и със съответния равновесен потенциал. Тъй като за различните йони този потенциал е различен, мембранният потенциал придобива някакво междинно ниво, зависещо от избирателната пропускливост на мембраната за различните йони и от действуващите механизми на активен транспорт. Така се установява *устойчиво състояние*. При него за отделните йони съществува електрохимичен градиент, който води до пасивното им преминаване през мембраната, но тези йонни потоци се балансират от наличието на активен транспорт и така йонният ток навън и навътре в клетката е равен и разпределението на йоните от двете страни на мембраната остава сравнително постоянно.

Мембранният потенциал може да се изчисли като се има предвид концентрацията на различните йони от двете страна на мембраната и пропускливостта й за тези йони. Подробен анализ в това отношение е направен от *Голдман*, а по-късно от *Ходжкин* и *Кац*, поради което зависимостта на потенциала на покой от пропускливостта за различните йони и тяхната концентрация се дава с *уравнението на Голдман-Ходжкин-Кац*. То има следния вид:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e}$$

Както при уравнението на *Нернст*, така и в този случай изразът може да се опрости и за P_K, P_{Na} и P_{Cl} да се вземат относителните пропускливости за съответните йони (виж Табл. 4.1). Поради обстоятелството, че при повечето клетки липсват помпени механизми за пренос на хлорни йони и тяхната концентрация от двете страни на мембраната се разпределя съответно на мембранния потенциал, то последният в много случаи може да се пресметне само въз основата на калиевите и натриевите йони. Това обаче не означава, че хлорните йони нямат значение за електричните явления в мембраните на възбудимите тъкани. Промяната в пропускливостта на мембраната за хлорните йони не променя мембранния потенциал (тъй като той е равен или близък до равновесния им потенциал), но променя йонния ток през мембраната и я стабилизира на съответното ниво.

Тъй като създаването на мембранния потенциал зависи предимно от дифузията на йоните, колкото пропускливостта за даден йон е по-голяма, толкова мембранният потенциал при установяване на устойчиво състояние ще е по-близък до равновесния потенциал за този йон. Това означава, че краткотрайна промяна в пропускливостта за даден йон също ще измести мембранния потенциал в посока на равновесния потенциал за този йон. Преходни промени в мембранния потенциал може да се получат и когато мембраната е напълно или еднакво пропусклива за дадени йони, но те са с различна подвижност. В такива случаи първоначално потенциалът е по-близък до равновесния потенциал на по-подвижния йон и едва след определено време достига устойчивата си стойност. От друга страна, йоните, за които мембраната е непропусклива, нямат значение за стойността на мембранния потенциал. Тъй като мембранният потенциал е свързан с пренасянето на минимално количество йони, той може да се поддържа на постоянно ниво за сравнително продължително време (минути и часове) без съществена промяна в йонната концентрация.

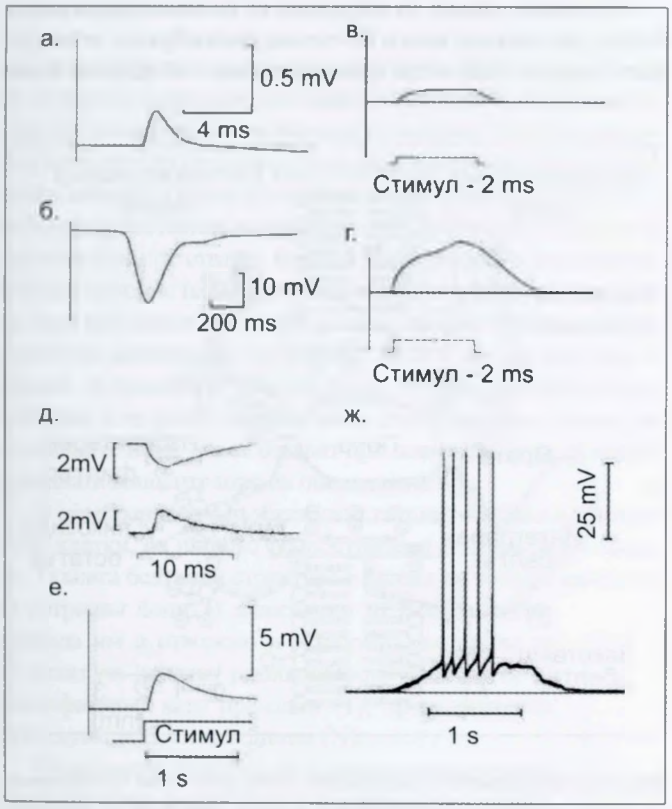
Избирателната пропускливост на клетъчната мембрана е един от основните фактори за наличието на мембранен потенциал. Нейното значение се подчертава и от обстоятелството, че при някои клетки пропускливостта на клетъчната им мембрана може да се променя и по този начин се променя и стойността на мембранния потенциал. Промените в мембранния потенциал в такива случаи имат важно значение като носители на определена, физиологично значима информация и стоят в основата на процеса на възбуждане. Такова свойство притежават клетките на мускулната и нервната тъкан, поради което при тези тъкани е уместно мембранният потенциал в спокойно състояние да се означава като *потенциал на покой*.

Потенциалът на покой при възбудимите тъкани се определя от същите фактори, както и при клетките на другите тъкани - разпределението на йоните от двете страни на клетъчната мембрана и пропускливостта за съответните йони. За различните видове възбудими тъкани разпределението на йоните от двете страни на клетъчната мембрана и пропускливостта й за съответните йони са различни. Това обуславя и различните стойности на потенциала им на покой. За повечето клетки тези стойности са от порядъка на -70 до -90 mV.

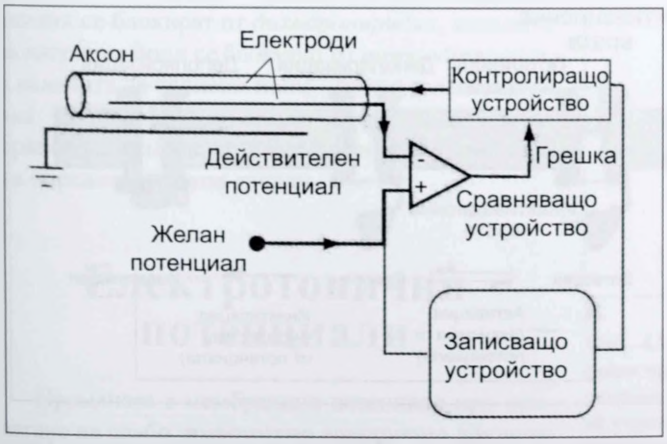
Таблица 4.1 Концентрация на някои йони (*в mmol/l*) и техните равновесни потенциали (μV)в скелетен мускул (СМ) и в мотоневрон (МН) на бозайник

Йон	*Екстрацелуларно*		*Интрацелуларно*		*Относителна пропускливост*		E_p *(mV)*	
	СМ	МН	СМ	МН	СМ	МН	СМ	МН
Na^+	145	150	12	15	0.01	0.04	+ 67,0	+ 61.0
K^+	4	5.5	155	150	1	1	- 98,0	- 87.57
Cl^-	123	125	4,2	9	8	0.45	- 90,0	- 69,70

Електровъзбудими и електроневъзбудими мембрани. Както другите клетки, така и клетките на възбудимите тъкани притежават пасивни йонни канали, които са винаги отворени и канали, чиято пропускливост се променя в зависимост от условията. Тези зависими канали са особено важни за развитието на процеса на възбуждане и тяхното многообразие определя специфичността на този процес в различните възбудимите тъкани. В нервната система този тип канали наброяват повече от 75 разновидности. Каналите, които се повлияват от механични въздействия върху мембраната или от наличието на определено вещество (лиганд) стоят в основата на *рецепторните* и *постсинаптичните* потенциали, а тези, които променят пропускливостта си в зависимост от нивото на мембранния потенциал определят възникването на потенциалите на действие и тяхното провеждане в нервните и мускулните клетки. Мембраните, които притежават зависими от потенциала канали са известни още като *електровъзбудими*, а тези, чиито йонни канали променят пропускливостта си по други механизми са *електроневъзбудими*. Независимо какъв тип канали притежава дадена мембрана, когато промените в мембранния потенциал са в посока на намаляване на мембранния потенциал по абсолютна стойност говорим за *деполяризация*, а при увеличаване - *хиперполяризация* (Фиг. 4.2а и б).



Фиг. 4.2. Промени в мембранния потенциал при възбудимите тъкани - деполяризация (а), хиперполяризация (б), електротоничен потенциал (в), локален отговор (г), постсинаптични потенциали (д), рецепторен потенциал (е), поредица от потенциали на действие (ж).



Фиг. 4.3. Схема на постановка за *наложен потенциал (метод за фиксиране на потенциала)*.

Промени в мембранния потенциал могат да възникнат вследствие протичането на йонни токове през постоянно отворените пасивни канали. Това може да стане например при въздействие с електричен ток върху клетъчната мембрана чрез електроди (електрично дразнене), когато силата на тока е под определено ниво (Фиг. 4.2в). При повишаване на силата на тока на дразнене мембранният потенциал се променя дотолкова, че се променя и пропускливостта на зависимите от потенциала канали. Тогава промяната в мембранния потенциал е резултат не само от пасивно протичащия ток от външното дразнене, но и вследствие на промененатa мембранна пропускливост (Фиг. 4.2г). Такава промяна в мембранния потенциал може да се схваща като активен отговор и стои в основата на рецепторните и постсинаптичните потенциали (Фиг. 4.2д, е), а също и при възникването и разпространението на потенциалите на действие (Фиг. 4.2ж).

Метод на наложения (прихванатия, фиксирания) потенциал. Тъй като мембранният потенциал зависи от пропускливостта на йонните канали, процесите, свързани с промените в потенциала на покой могат да се разберат по-добре, ако се знаят зависещите от потенциала свойства на тези канали. Изследването на тази зависимост се затруднява от обстоятелството, че пропускливостта на каналите зависи от мембранния потенциал, а той пък от своя страна се определя от пропускливостта им. Поради това е удачно да се намерят начини за поддържане на мембранния потенциал на постоянно равнище. Това може да се осъществи, чрез съответна постановка, включваща електрична верига, която да компенсира промените в мембранния потенциал (Фиг. 4.3). Силата на тока, необходима за поддържане на мембранния потенциал на определено ниво съответствува на сумарния йонен ток, протичащ през каналите при сътветната стойност на мембранния потенциал, но в обратна посока. Отчитайки посоката на тока и манипулирайки екстрацелуларния йонен състав може да се изследва поведението на отделните групи йонни канали в зависимост от нивото на мембранния потенциал. Този метод на изследване е известен като *метод на прихванатия потенциал* (*voltage clamp*). Модификация на метода може да се приложи и само към определена малка част от клетъчната мембрана, съдържаща няколко или дори един йонен канал - *местно прихващане* (*patch clamp*). Това дава възможност да се изучат подробно проводимостта и промените й във времето при различните зависими от потенциала канали и да се направят съответните изводи за тяхната роля и механизъм на действие при обуславяне на електричните свойства на съответната клетъчна мембрана.

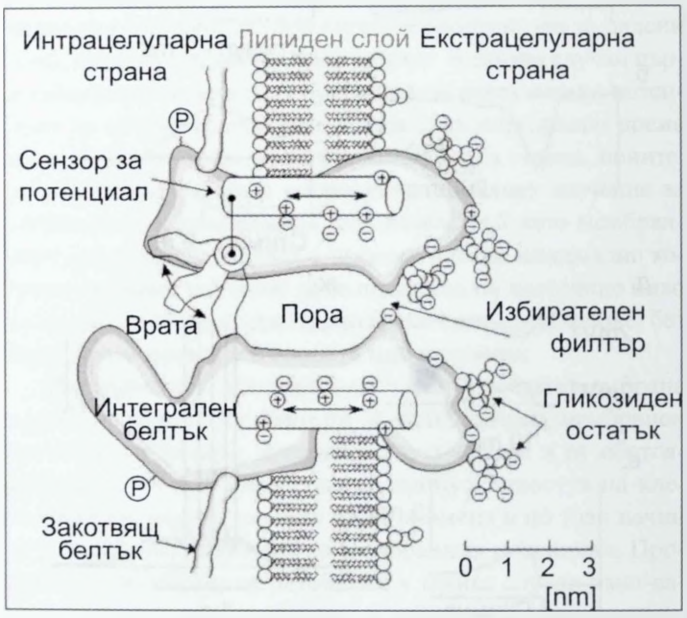
Видове и характеристика на зависими от потенциала канали. Зависимите от потенциала канали се разделят от една страна въз основа на тяхната йонна селективност (за натрий, за калий, за калций и т. н.), а от друга – въз ос-

нова на редица други техни характеристики (бавни, бързи, закъсняващи и. т. н.). Йонните канали представляват интегрални мембранни белтъци (най-често гликопротеини). Голяма част от йонните канали са изградени от няколко субединици, като най-често част от тях формират самия йонен канал, а другите имат стабилизираща и регулираща функция. В зависимост от нивото на мембранния потенциал йонните канали могат да бъдат в различно състояние - отворени (*активирани*), затворени или *инактивирани*. Механизмът, по-който става промяна в йонната пропускливост в зависимост от мембранния потенциал не е напълно изяснен. Предполага се, че определена част от белтъчната структура на канала (т.н. врата) притежава електричен заряд, която при промяна в мембранния потенциал се премества и това води до отваряне на канала (Фиг. 4.4). Преместването на този заряд е известно като *ток на вратата* и е възможно при подходяща техника да бъде записано. Преместването на заряд в липиден слой, какъвто е клетъчната мембрана изисква голям разход на енергия. Предполага се, че енергията значително се намалява поради специфичния начин, по който става това - завъртане на част от α-спиралата на един участък от белтъчната молекула (т. нар. сегмент S4) и стабилизирането му в ново пространствено положение. Споменатият сегмент е твърде консервативен и се среща практически при всички зависими от потенциала йонни канали. Количествената промяна в пропускливостта на клетъчната мембрана зависи от броя на активните в дадения момент зависими от потенциала канали. Повишаването на мембранната пропускливост означава, че се е увеличил броят на активните канали, т. е. тези, които са отворени, а не, че отворените канали са станали още по-пропускливи.

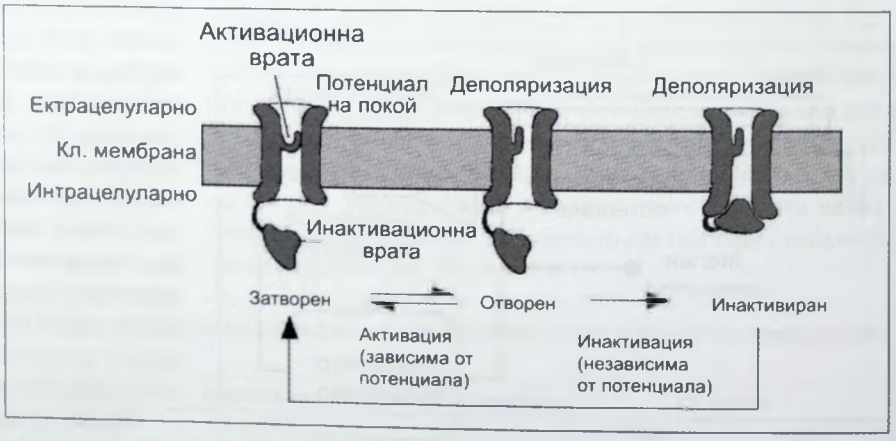
Времето, за което даден канал стои отворен, бързината с която се отваря и условията на инактивирането му са твърде различни за отделните групи канали. В този смисъл съществуват множество разновидности от канали за калий, за калций, за натрий. За процесите на възбуждане и провеждане на възбуждането по нервното и мускулното влакно съществено значение имат зависимите от потенциала натриеви, калиеви и калциеви канали.

Най-широко разпространеният *натриев канал* е изграден от три субединици, като една от тях (α субединицата) обуславя неговата селективност, зависимост от потенциала и кинетика. Предполага се, че каналът притежава една стеснена централна част, обуславяща неговата селективност за натриевите йони, една част, променяща се в зависимост от мембранния потенциал и водеща до отваряне на канала при деполяризация и една част от вътрешната страна на мембраната, която инактивира канала (Фиг. 4.5). При нормални стойности на мембранния потенциал натриевите канали са затворени. При деполяризация те се отварят, като вероятността им да преминат в отворено състояние е толкова по-голяма, колкото е по-голяма деполяризацията на мембраната. Характерно за тях е, че спонтанно преминават от активирано в инактивирано състояние, докато преминаването им от инактивирано в затворено състояние зависи от реполяризацията на мембраната и достигането на нормалния потенциал на покой. В този смисъл може да се говори за наличието на *активационна* и *инактивационна врата* на натриевите канали, като активационната врата се отваря при деполяризация, а инактивационната се затваря спонтанно кратко време (около 1 - 1.5 ms) след отварянето на активационната врата и се отваря отново при достигане мембранния потенциал на покой. Каналът е пропусклив само когато са отворени и двете врати. Така *натриевите канали имат три основни състояния - затворено ("активационната врата" е затворена, "инактивационната врата" е отворена), отворено (и двете "врати" са отворени) и инактивирано.*

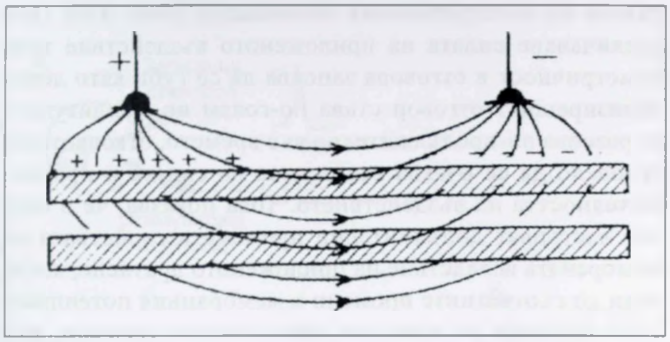
Калиевите канали са изградени от по-малък интегрален белтък, но показват много по-голямо разнообразие от натриевите канали. Най-често срещаният канал за калиеви йони



Фиг. 4.4. При промяна в мембранния потенциал става преместване на товари в молекулата на йонните канали, зависими от потенциала и това променя тяхната пропускливост. В случая схематично са представени йонен канал и предполагаемото преместване на електрични товари, водещо до активирането (отварянето) на канала.



Фиг. 4.5. Схематично представяне на натриев канал. Показани са три негови състояния. Преходите от едно състояние в друго се извършват с различна кинетика и от това зависи преобладаващото състояние на канала при определена стойност на мембранния потенциал.



Фиг. 4.6. Екстрацелуларно електрично дразнене на възбудима клетка. Защрихованите ивици схематично представляват клетъчната мембрана. Токът при катода е деполяризиращ, а при анода - хиперполяризиращ.

има две състояния - отворено и затворено. Преминаването му от затворено в отворено състояние също зависи от промяната (деполяризацията) в мембранния потенциал, но става много по-бавно от това при каналите за натриеви йони. Този вид калиеви канали са по-продължително отворени и при тях не се наблюдава състояние на инактивация. Друга група канали за калиеви йони се отварят бързо в зависимост от деполяризацията и подобно на натриевите канали се затварят също бързо, като при тях се наблюдава и инактивация в зависимост от нивото на мембранния потенциал. Те са известни още като *А канали*. За процесите на възбуждане в нервното влакно имат значение и калиеви канали, чиято пропускливост зависи от калциевите йони - те се отварят при повишаване на интрацелуларната концентрация на последните.

В мембраните на възбудимите тъкани, особено в мускулните клетки, са широко рапространени и *калциевите канали*. Тяхната белтъчна структура е близка до тази на каналите за натриеви йони. В зависимост от кинетиката на прехода им в отворено и затворено състояние те се делят на няколко разновидности. Най-често се класифицират като преходни (Т), продължително действуващи (L) и междинни (N).

Различните свойства на йонните канали могат да се проучат подробно с използуване на техниката за прихващане на потенциала, в неговата разновидност на местно прихващане. Освен това различните канали проявяват афинитет за свързване с определени вещества, което променя и свойствата им. Така например някои от калциеви канали се блокират от *дихидропиридин*, каналите за натриеви йони се блокират от *тетродотоксин*, а каналите за калиеви йони - от *тетраетиламоний*. Така може да се проучват промените в мембранния потенциал при изолирано действие само на определена група канали.

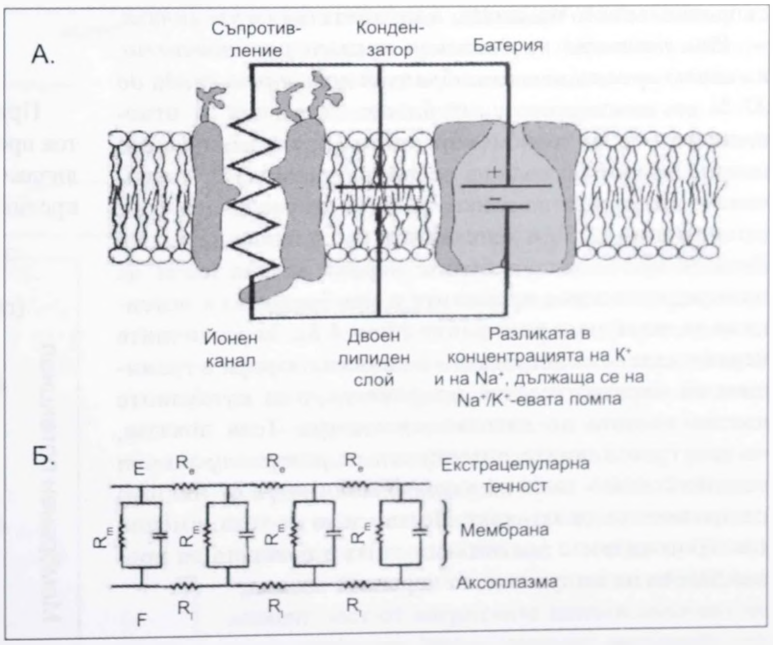
Електротонични потенциали

Промяната в мембранния потенциал при прилагане на слабо правотоково електрично дразнене върху мембраната (например в областта на аксона на неврона) може да се обясни или с физичните свойства на мембраната и пасивното разпространение на електричния ток по нея, или с настъпващи вследствие на дразненето изменения в йонната й пропускливост промени в мембранния потенциал. В зависимост от условията на прилаганото дразнене са възможни и двете алтернативи.

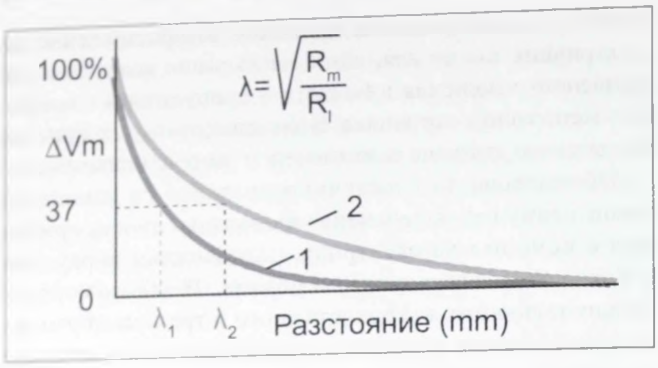
Обикновено за електрично дразнене се използува токов стимул с определена продължителност, приложен с помощта на електроди, разположени върху или в близост до клетъчната мембрана. В зависимост от извънклетъчното, вътреклетъчното и трансмембранното съпротивлене на мястото на електродите настъпват промени, сходни с протичането на трансмембранен ток, който при катода е насочен навътре, а при анода - навън (Фиг. 4.6). В резултат на това под катода се наблюдава намаляване на мембранния потенциал, а под анода увеличаването му - съответно деполяризация и хиперполяризация.

Възникването на промени в мембранния потенциал, които се обуславят от физичните свойства на мембраната са известни още като *електротонични потенциали*. Техният времеви ход и разпространение по нервното влакно могат да се обяснят като се имат предвид електричните характеристики на влакното, разгледано като проводник. От тази гледна точка то може да се схваща като последователно свързана верига от елементи, представляващи малки участъци от мембраната и включващи съпротивление и кондензатор (Фиг. 4.7). Допълнително към тази верига може да се включи батерия, представляваща мембранния потенциал на покой и генератор на ток, съответствуващ на електрогенните помпени механизми.

Разпространението на елекричния ток по такава верига ще зависи от съпротивлението на екстрацелуларното и интрацелуларното пространство и от трансмем-



Фиг. 4.7. Отделен малък участък от клетъчната мембрана може да се представи чрез еквивалентна електрична верига, съдържаща батерия и успоредно свързани кондензатор и съпротивление (А). Свързаните последователно такива участъци през съпротивлението на екстрацелуларната и интрацелуларната течност дават представа за електрична еквивалентна схема на цялата мембрана (Б). R_e – екстрацелуларно съпротивление, R_i – интрацелуларно (надлъжно) съпротивление, Rm – трансмембранно съпротивление.



Фиг. 4.8. Константата на дължина (λ) показва разстоянието, на което амплитудата на съответната промяна при разпространението ѝ по клетъчната мембрана спада до 1/e от първоначалната (приблизително 37 %). 1- затихване при малка константа на дължина, 2- затихване при голяма константа на дължина.

бранното съпротивление и капацитета на мембраната. Тези показатели определят два важни параметъра - *константата на време (τ)* и *константата на дължина (λ)*. Поради това, че мембраната играе роля на кондензатор, приложеното чрез дразнещите електроди напрежение с времето намалява. *Константата на време дава представа за времето, за което първоначално приложеното напрежение спада до 37 % от началната си стойност.* Тъй като клетъчните мембрани са със сравнително еднакви свойства, константата на време е също сравнително постоянна величина. За повечето нервни влакна константата на време е от порядъка на няколко милисекунди (средно 2-15 ms). Константата на време зависи от произведението на съпротивлението и капацитета на мембраната. Поради това промяна в диаметъра на нервното влакно не се отразява съществено върху константата на време, тъй като с увеличаване на диаметъра съпротивлението намалява, а капацитетът се увеличава.

Константата на дължина показва разстоянието, на което промяната в мембранния потенциал спада до 37 % от началната си стойност. Тя зависи от отношението между трансмембранното (R_m) и надлъжното съпротивление по хода на нервното влакно (R_l). Увеличаване диаметъра на влакното води до увеличаване на отношението R_m/R_l и константата на дължина нараства. По тази причина по-дебелите нервни влакна могат да провеждат пасивно промените в мембранния си потенциал на по-голямо разстояние (Фиг. 4.8). За различните нервни влакна константата на дължина варира в границите на няколко десетки микрометра, а за мускулните клетки достига до няколко милиметра. Това показва, че електротоничните потенциали се *разпространяват със затихване* - само на няколко милиметра от мястото на дразненето те затихват. Независимо от това, именно електротоничните потенциали стоят в основата на провеждането на импулсите по нервните влакна.

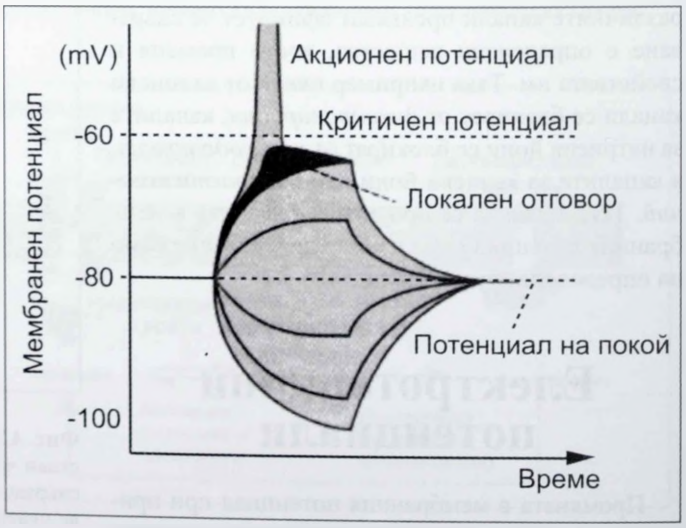
Локален отговор

При прилагане на слаби деполяризиращи и хиперполяризиращи въздействия върху клетъчната мембрана, настъпилите промени са симетрични и имат характеристиката на електротонични потенциали (Фиг. 4.9). При увеличаване силата на приложеното въздействие тази симетричност в отговора започва да се губи като деполяризиращият отговор става по-голям по амплитуда и се развива по-продължително във времето, отколкото би трябвало да се очаква въз основа на силата и продължителността на въздействието. Това показва, че в случая настъпват допълнителни промени в свойствата на мембраната вследствие на приложеното дразнене, което води до съответните промени в мембранния потенциал. Тези промени са известни като *локален отговор*, тъй като и те, подобно на електротоничния потенциал, се разпространяват със затихване в близката околност на дразненето. При повечето мембрани на нервните клетки преходът от чисто електротонични потенциални промени в промени тип „локален отговор" настъпва когато въздействието е такова, че предизвиква деполяризация над 7 mV. Колкото по-силно е приложеното деполяризиращо въздействие върху клетъчната мембрана, толкова по-голяма е и амплитудата на локалния отговор.

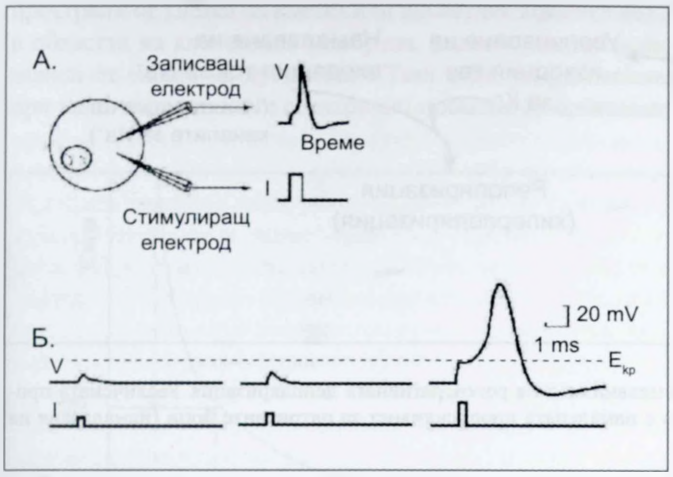
Предизвикващото деполяризация електрично дразнене поражда йонен ток навътре през мембраната. Това увеличава електричния градиент за калиевите и за хлорните йони (в повечето случаи равновесният потенциал за последните е около потенциала на покой). Този ток е насочен навън и така се неутрализира промяната от електричното въздействие върху мембранния потенциал. При по-силно дразнене насоченият навътре ток се увеличава поради увеличената пропускливост на зависимите от потенциала натриеви канали. Това обяснява защо локалният отговор нараства с увеличаване силата на деполяризиращия стимул.

Акционен потенциал

При определена стойност на деполяризацията йонният ток през зависимите от потенциала натриеви канали се увеличава толкова, че не може повече да бъде компенсиран от противоположно протичащия пасивен ток и тогава се дос-



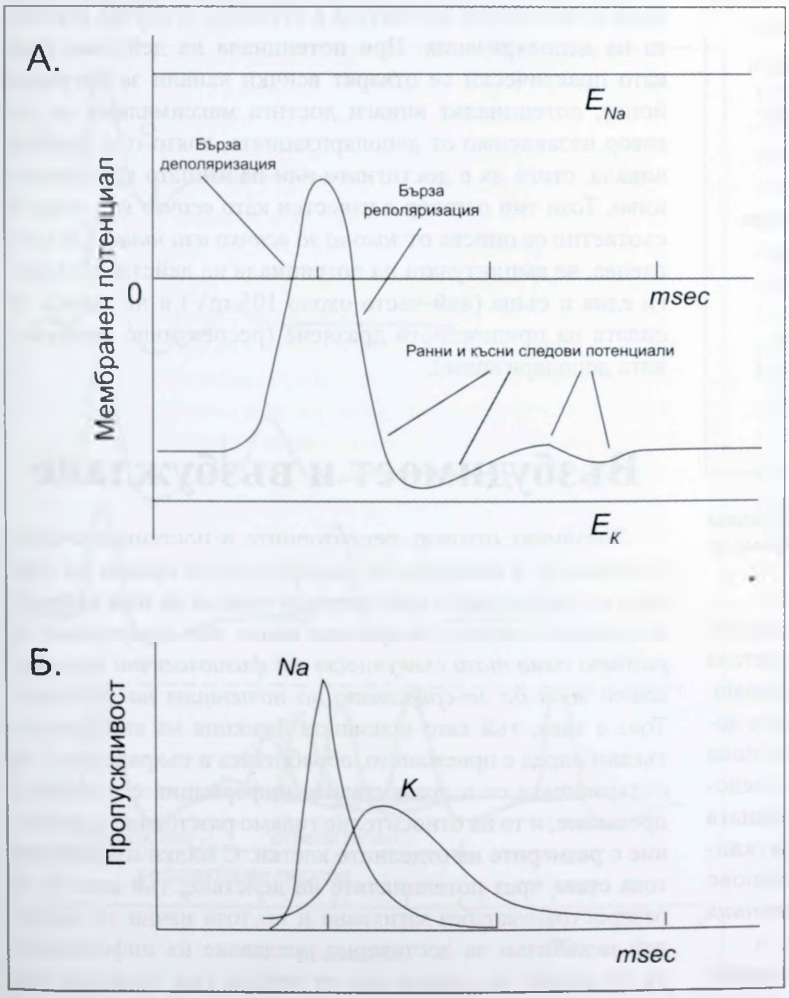
Фиг. 4.9. В зависимост от силата на дразнене промените в мембранния потенциал могат да бъдат електротонични, локален отговор или акционен потенциал.



Фиг. 4.10. Локален отговор и акционен потенциал.
А. При дразнене с един електрод и регистриране на промяната в мембранния потенциал с друг може да се съпостави силата на дразнителя с промените в потенциала. Слабото дразнене предизвиква електротонични потенциали или локален отговор, като амплитудата на отговора е пропорционална на силата на дразненето. При достигане на критичния потенциал $E_{кр}$ възниква потенциал на действие, (акционен потенциал). **Б.** При достигане на критичния потенциал се получава потенциал на действие.

тига така наречения *критичен потенциал* ($E_{кр}$), при което се генерира *потенциал на действие* или *акционен потенциал* (Фиг. 4.10). Дразнене, което предизвиква такова ниво на деполяризация е известно като *прагово дразнене*. Настъпилата при праговото дразнене деполяризация води до още по-голяма пропускливост през зависимите от потенциала канали и тъй като компенсаторният пасивен ток не нараства пропорционално на промяната, се образува своеобразна положителна обратна връзка - деполяризацията води до отваряне на повече канали, това увеличава деполяризацията и т. н. Чрез описаната положителна обратна връзка пропускливостта на мембраната постепенно достига максимално възможната си стойност, а заедно с това се променя и мембранният потенциал. Ясно е, че генерирането на акционен потенциал ще се наблюдава не само при прагово, а и при всяко дразнене с надпрагова сила.

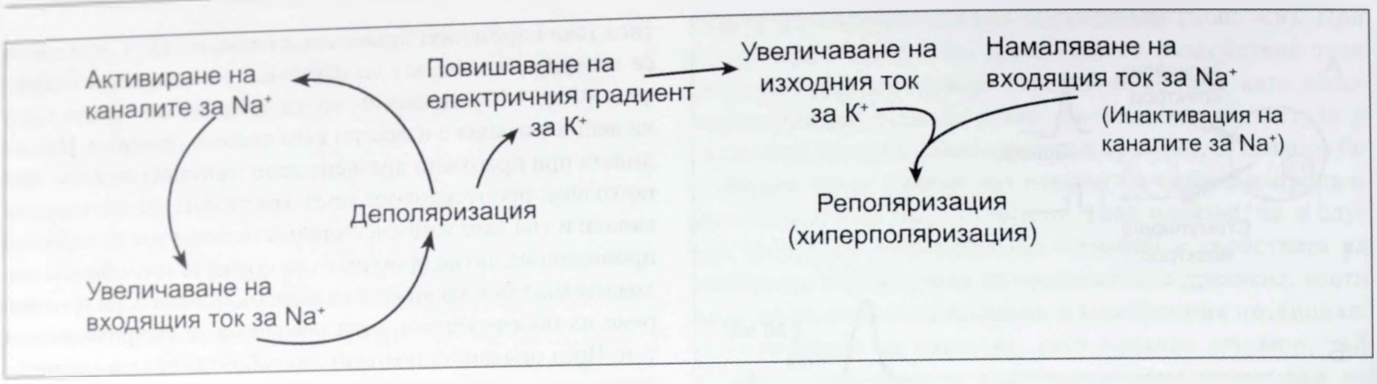
Потенциалът на действие е със значително по-голяма амплитуда от локалния отговор и има характерно развитие във времето. Той започва с *възходящо стръмно рамо* на деполяризация, което надминава нулевата стойност и достига до около +35 mV, т. нар. *обръщане на потенциала*. След това следва сравнително бърза фаза на реполяризация, последвана в повечето случаи от бавни промени, известни като *следови потенциали* (Фиг. 4.11).



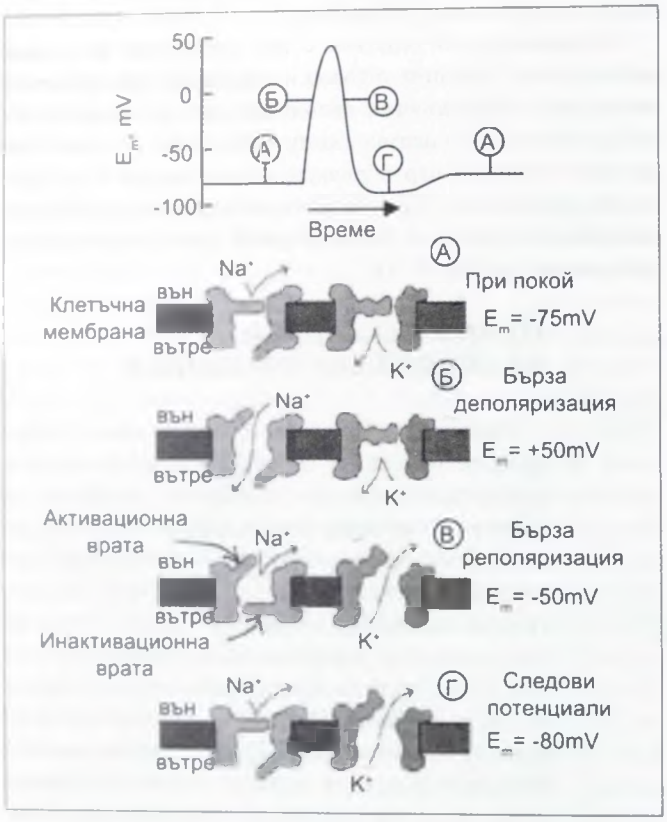
Фиг. 4.11. Акционен потенциал.
А. Показани са различните фази на акционния потенциал. **Б.** Характерният ход на акционния потенциал се обуславя от промени в мембранната пропускливост за различните йони.

Йонни механизми на акционния потенциал

Описаните промени в мембранния потенциал се обуславят от специфични промени в пропускливостта на клетъчната мембрана и съответни на това йонни токове. Най-напред се наблюдава бързопреходно повишаване на натриевата пропускливост. До нивото на критичния потенциал пасивните йонни токове са в състояние да уравновесят насочения навътре ток, вследствие на повишената пропускливост за натриеви йони. При деполяризация на мембраната над това ниво, броят на активираните натриеви канали е толкова голям, че пасивният ток в обратна посока (навън) е недостатъчен да им противодействува и това води до по-нататъшно деполяризиране на мембраната, отваряне на нови натриеви канали, увеличаване на деполяризацията и т. н. В резултат на това се получава лавинообразно увеличаване на натриевата пропускливост и придвижване на мембранния потенциал към равновесния потенциал за натриевите йони, т. нар. *регенеративна деполяризация* (Фиг. 4.12). Тъй като съществува малък пасивен ток, насочен навън, стойността на равновесния потенциал за натриевите йони не се достига напълно. В този момент част от натриевите канали започват да се инактивират, което намалява натриевия ток и мембраната започва постепенно да се реполяризира. Едновременно с това се увеличава и калиевата пропускливост вследствие активиране на зависимите от потенциала калиеви канали. Това засилва тока навън и ускорява процеса на реполяризация (Фиг. 4.13). В повечето случаи



Фиг. 4.12. Акционен потенциал - йонни механизми. Вляво е показан механизмът на регенеративната деполяризация Увеличената пропускливост за калиевите йони (увеличаване на изходящия ток) заедно с намалената пропускливост за натриевите йони (намаляване на входящия ток) водят до реполяризация на мембраната.



Фиг. 4.13. Йонни механизми на акционния потенциал. Показани са натриевите и калиевите каналчета и състоянието им по време на различните фази на акционния потенциал.

след бързата реполяризация се наблюдават т. нар. *ранни следови потенциали*. Първоначално мембраната остава за кратко време леко деполяризирана (деполяризиращ, отрицателен следови потенциал). Смята се, че за него допринася наличието на бавно инактивиращи се натриеви канали. Следва хиперполяризиращ (положителен) следови потенциал, който леко хиперполяризира мембраната и се дължи на продължаващата увеличена пропускливост на калиевите канали, преди да се установи отново потенциалът на покой. *Бързите промени на мембранния потенциал са известни още като нервен импулс.*

В някои тъкани след генериране на серия от нервни импулси могат да се наблюдават и *късни следови потенциали*. При немиелинизираните нервни влакна те вероятно се дължат на стимулиране на натриево-калиевата помпа вследствие увеличаване на вътреклетъчната концентрация на натриевите йони (хиперполяризиращ положителен късен следови потенциал). При някои скелетни мускули може да се наблюдава *деполяризиращ отрицателен късен следови потенциал*, който се дължи на увеличаване на калиевата концентрация в каналите на Т-системата.

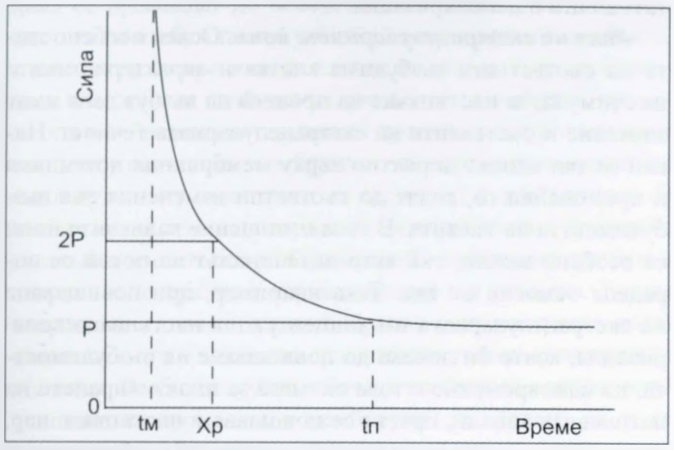
Закон за всичко или нищо

При сравняване на локалния отговор с потенциала на действие става ясно, че при първия по-силното дразнене води до по-голяма амплитуда в отговора, в случая степента на деполяризация. При потенциала на действие (тъй като практически се отварят всички канали за натриеви йони), потенциалът винаги достига максималния си отговор независимо от деполяризацията, която го е предизвикала, стига да е достигнато или надминато критичното ниво. Този тип отговор е известен като *всичко или нищо* и съответно се описва от *закона за всичко или нищо*. От него следва, че амплитудата на потенциала на действие е винаги една и съща (най-често около 105 mV) и не зависи от силата на приложеното дразнене (респективно мембранната деполяризация).

Възбудимост и възбуждане

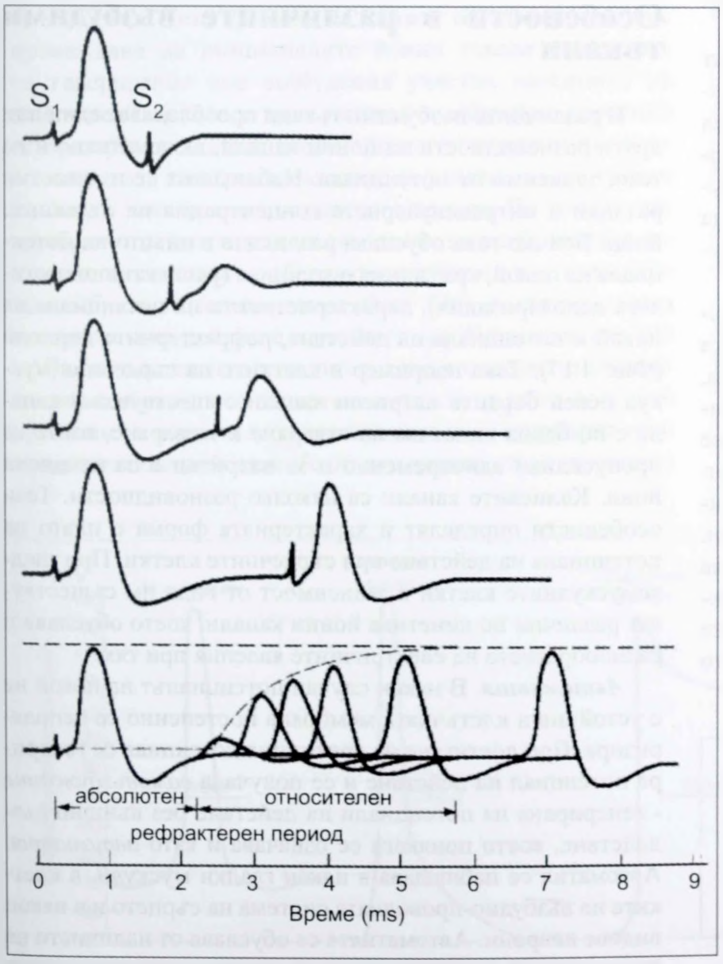
Локалният отговор, рецепторните и постсинаптичните потенциали и потенциалът на действие са прояви на процеса на възбуждане в най-широкия смисъл на това явление. *В по-тесен смисъл на думата обаче под възбуждане се разбира само тази съвкупност от физиологични промени, която води до генерирането на потенциал на действие.* Това е така, тъй като основната функция на възбудимите тъкани наред с приемането, обработката и съхранението на съдържащата се в дразнителите информация е и нейното предаване, и то на относително голямо разстояние в сравнение с размерите на отделните клетки. С малки изключения това става чрез потенциалите на действие, тъй като те се разпространяват без затихване и по този начин са надежден механизъм за достоверно предаване на информацията от неврон на неврон или от неврон към мускулна или секреторна клетка. Поради тази причина *възбуждането е тясно свързано с генерирането на потенциал на действие и последният е сигурен негов белег.* Дали възбуждането, предизвикано от действието на даден дразнител, ще се раз-

пространи от клетка на клетка или ще остане локализирано в областта на клетъчната мембрана, където е възникнало, зависи от силата на дразнителя. Тази сила на дразнителя, при която възникналите електрични промени се провеждат ефективно без затихване по клетъчните мембрани е известна като *праговa сила*. По-слабите дразнители са *подпрагови*, а по-силните - *надпрагови*. За възбудимостта на една тъкан може да се съди по силата на праговото дразнене, тъй като то предизвиква генериране на потенциал на действие. Колкото силата на праговото дразнене е по-малка, толкова възбудимостта е по-голяма и обратно. Тъй като праговото дразнене предизвиква деполяризация, равна на критичното ниво, то възбудимостта може да се прецени и по разликата между потенциала на покой и критичния потенциал (E_m - $E_{кр}$). В много случаи възбудимостта се определя чрез субективни или обективни явления - мускулно съкращение, определена биоелектрична активност, субективно усещане на определен вид дразнене и т. н.



Фиг. 4.14. Крива на Хорвег-Вайс. Реобазата (P) е праговото дразнене при продължително време на действие на дразнителя. При време по-кратко от полезното време (tп) силата на дразненето трябва да се увеличи пропорционално на намаляване на времето. Хронаксията (Xp) е минималното време, при което дразнене със сила равна на два пъти реобазата (2P) предизвиква възбуждане. При продължителност на дразненето по-кратка от минималното време (tм) отговор не се получава.

Зависимост сила-продължителност. За практическото определяне на праговото дразнене има значение не само силата на съответния дразнител, но и продължителността му. При скъсяване на продължителността на дразнителя под определен минимум, за да се получи възбуждане, силата трябва съответно да се увеличи. Тази зависимост между силата и продължителността на праговото дразнене е описана от *Хорвег*, а по късно и от *Вайс* и съответната крива е известна като крива на *Хорвег-Вайс* или зависимост сила-продължителност (Фиг. 4.14). Тази крива математически се описва с формула сходна с тази за промяната в напрежението при преминаване на постоянен ток през верига, съдържаща паралелно свързани съпротивление и кондензатор. Тази верига е сходна с електрическия еквивалент на клетъчната мембрана. Това обаче би важало само за електротоничните потенциали и в действителност зависимостта на *Хорвег-Вайс* зависи от редица други фактори. Голямо значение има кинетиката на активиране на различните йонни канали, което до голяма степен определя липсата на възбуждане дори и при много силни стимули, ако продължителността им е твърде малка. Ходът на кривата сила-продължителност е еднакъв за всички възбудими тъкани, като те се различават по количествените си характеристики. Поради това за по-лесното ѝ охарактеризиране *Лапик* е предложил използването на две точки от нея - минималното дразнене при продължително време на действие на дразнителя (наречено от него *реобаза* при електрическо дразнене) и времето, необходимо за два пъти по-силен стимул да предизвика възбуждане (наречено *хронаксия*). Определянето на реобазата и хронаксията имат практично значение при изследване промените във възбудимостта на нервите и мускулите при различни патологични процеси.



Фиг. 4.15. Абсолютен и относителен рефрактерен период. Ако два дразнителя, S_1 и S_2 следват един след друг, отговорът на втория дразнител зависи от отстоянието му във времето от първия.

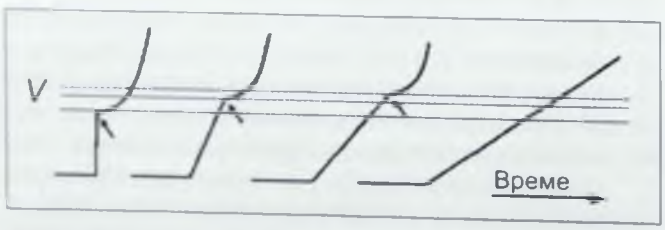
При изследване на възбудимостта с електрично дразнене се установява, че прагът на възбуждане на нервните влакна зависи от техния диаметър - по-дебелите влакна са по-лесно възбудими. Поради зависимостта на трансмембранното съпротивление от диаметъра на нервното влакно, при едно и също електрично дразнене токът, протичащ през мембраната на по-дебелите влакна, е по-голям и съответно са по-големи и промените в мембранния потенциал, като се достига по-лесно критичното ниво на деполяризация и получаването на потенциал на действие.

Промени във възбудимостта по време на възбуждане

Възбудимостта на неврона се променя по време на развитието на акционния потенциал, бидейки различна в различните му фази. При достигане на върховата стойност на потенциала на действие и началото на бързата реполяризация натриевите канали са отворени или инактивизирани и практически е невъзможна по-нататъшна деполяризация на мембраната. В този момент невронът е невъзприемчив за друго дразнене - наблюдава се т. нар. *абсолютен рефрактерен период*. Това означава, че от две следващи много близко във времето дразнения второто остава без ефект (Фиг. 4.15). С постепенно развиващата се реполяризация част от натриевите канали възстановяват своето изходно състояние и могат да бъдат отново активирани. Това означава, че ако дразненето е достатъчно силно, може да се получи отново потенциал на действие, макар и с по-малка амплитуда (по-малък брой активирани натриеви канали). Наблюдава се т. нар. *относителен рефрактерен период*. Мембраната възстановява своята нормална възбудимост когато се възстанови отново състоянието на покой и съответно йонните пропускливости. Наличието на рефрактерни периоди от една страна ограничава максималната честота на ефективните дразнители, а от друга страна има съществено значение за определяне посоката на разпространение на нервните импулси и за развитието на някои патологични процеси.

Повечето клетки на възбудимите тъкани притежават добре изразени следови потенциали, които допълнително променят възбудимостта, сливайки се с относителния рефрактерен период. Хиперполяризиращият следови потенциал намалява, а деполяризиращият увеличава възбудимостта. Когато последният е особено проявен, може да се наблюдава преходно увеличена възбудимост, т. нар. *супернормална фаза*.

Акомодация. За ефективността на дразнителите съществена се оказва и скоростта, с която нараства силата им. Ако това става рязко и дразнителят е с прагова сила, се получава възбуждане. Ако обаче при същата сила нарастването й във времето става твърде бавно, възбуждане не се получава. Наблюдава се явлението *акомодация* (Фиг. 4.16). Това може да се обясни, като се има предвид кинетиката в промяната на пропускливостта на йонните канали. Тъй като инактивацията на натриевите канали настъпва сравнително бързо, ако дразнителят плавно променя своята сила, може да се получи така, че голяма част от каналите да се инактивират преди още да е достигнато критичното ниво на деполяризация и такъв дразнител да остане неефективен въпреки относително голямата си сила. Освен това деполяризацията активира със закъснение калиевите канали, като повишената калиева пропускливост спомага за реполяризация на мембраната и възпрепятствува по-нататъшната й деполяризация.



Фиг. 4.16. Акомодация. Праговото ниво на деполяризация (стрелките) зависи от скоростта, с която се променя силата на дразнителя. В някои случаи, ако това става твърде бавно, въобще може да не се достигне до генериране на потенциал на действие.

Роля на екстрацелуларните йони. Освен особеностите на съответната възбудима клетка и характеристиките на стимула, за настъпване на процеса на възбуждане имат значение и съставките на екстрацелуларната течност. Някои от тях влияят директно върху мембранния потенциал и променяйки го, водят до съответни изменения във възбудимостта на тъканта. В това отношение калиевите йони са особено важни, тъй като потенциалът на покой се определя основно от тях. Така например, при повишаване на екстрацелуларната им концентрация настъпва деполяризация, която би довела до повишаване на възбудимостта, но едновременно с това спомага за инактивирането на натриевите канали, прагът се повишава и настъпва т. нар. *калиев блок*. Други йони може да повлияват възбудимостта без директно да променят мембранния потенциал. Особено значение в това отношение имат калциевите йони. При намалена калциева концентрация в екстрацелуланата течност се наблюдава повишена възбудимост на нервната и мускулната тъкан. Значение за поддържане на нормалната възбудимост има и концентрацията на водородните йони.

Особености в различните възбудими тъкани

В различните възбудими тъкани преобладават едни или други разновидности на йонни канали, включително и на тези, зависими от потенциала. Наблюдават се и известни разлики в интрацелуларната концентрация на отделните йони. Всичко това обуславя разликите в нивото на потенциала на покой, критичния потенциал (респективно праговата деполяризация), характеристиките на потенциала на покой и потенциала на действие, рефрактерните периоди (Фиг. 4.17). Така например в клетките на сърдечния мускул освен бързите натриеви канали съществуват и канали с по-бавна кинетика на отваряне и затваряне, които са пропускливи едновременно и за натриеви и за калциеви йони. Калиевите канали са няколко разновидности. Тези особености определят и характерната форма с плато на потенциала на действие при сърдечните клетки. При гладкомускулните клетки в зависимост от вида им съществуват различни по кинетика йонни канали, което обуславя и разнообразието на електричните явления при тях.

Автоматия. В някои случаи потенциалът на покой не е устойчив и клетъчната мембрана постепенно се деполяризира. При достигане на критичния потенциал се генерира потенциал на действие и се получава *самовъзбуждане* - генериране на потенциали на действие без външно въздействие, което понякога се означава и като *автоматия*. Автоматия се наблюдава в някои гладки мускули, в клетките на възбудно-проводната система на сърцето и в някои видове неврони. Автоматията се обуславя от наличието на йонни канали, чиято кинетика и зависимост от потенциала са такива, че водят до бавна деполяризация, евентуално стигаща до критичното ниво и получаване на потенциал на действие.

Провеждане на възбуждането

Освен възбудимостта, проводимостта е другото основно свойство на възбудимите тъкани - възникналите вследствие на възбуждането промени в мембранния потенциал се провеждат до повече или по-малко отдалечени от мястото на възбуждането участъци от клетъчната мембрана, а могат и да се предават от клетка на клетка. Поради пасивните електрични свойства на клетъчната мембрана, промените в мембранния потенциал се предават електротонично в съседни участъци на мембраната, но поради намаляване на амплитудата (ср. константа на дължина) бързо затихват. В някои случаи този механизъм на електротонично предаване е напълно достатъчен и обикновено се наблюдава при някои неврони в централната нервна система и в ретината. Такива неврони са с голямо трансмембранно съпротивление, което означава, че те притежават сравнително голяма константа на дължина. В общия случай, обаче, е необходимо периодично усилване на промяната в мембранния потенциал, за да се предотврати затихването и кодираната в него информация да може да се предаде на голямо разстояние, както е например при аксоните на нервните клетки. Тъй като потенциалите на действие се разпространяват без затихване, те дават тази възможност за надеждно предаване на информацията на големи разстояния.

В основата на провеждането на нервните импулси стоят промени в съседни на възбудената част на мембраната участъци. Тези промени се дължат на електротонично провеждане на възникналите йонни токове вследствие на генерирания във възбудения участък потенциал на действие. Тъй като в този участък мембраната временно се презарежда и става положителна от вътрешната спрямо външната си страна, създават се условия за протичане на йонни токове към съседните участъци. По този начин мембранният потенциал на съседните на възбудения участък места намалява по абсолютна стойност, т. е. клетъчната мембрана се деполяризира (Фиг. 4.18). Амплитудата на потенциала на действие е значителна (обикновено над 100 mV) и възникналите локални токове в съседните участъци на мембраната са достатъчно силни, за да се достигне критичното ниво на деполяризация и да се генерират нови потенциали на действие. Те от своя страна стават източник на нови локални токове, които се разпространяват в съседни участъци и също предизвикват генерирането на потенциали на действие. Така възникналата вълна от потенциали на действие се разпространява със значителна скорост по хода на съответната възбудима мембрана. Първоначално дори се е смятало, че тази скорост е толкова голяма, че никога няма да бъде възможно да се измери. Поради много по-голямата скорост на електротонично разпространение на локалните токове в сравнение с генерирането на потенциала на действие, основен фактор, който определя скоростта на разпространение на нервния импулс са пасивните свойства на нервното влакно, определени чрез константата на дължина, λ и константата на време, τ. Скоростта на разпространение на нервния импулс е пропорционална на отношението на тези две величини, λ/τ. Това още веднъж подчертава голямото значение на диаметъра на влакното, тъй като той има много по-голямо значение за промяната в λ, отколкото в τ.

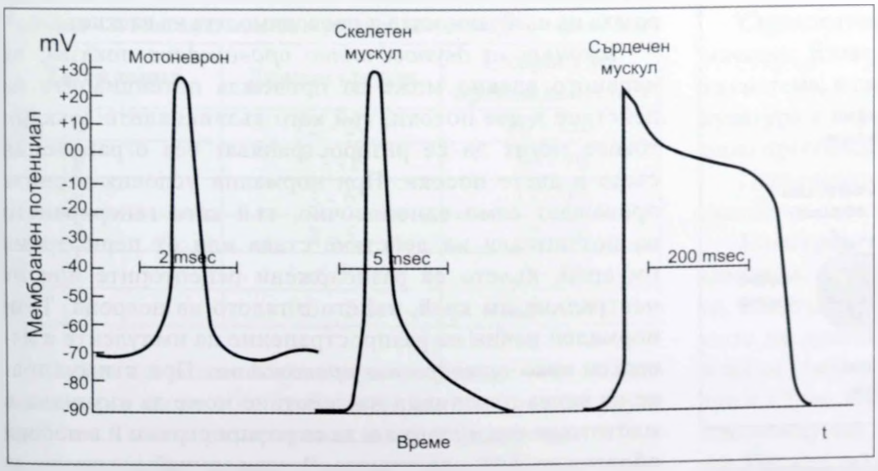
В зависимост от това дали нервните влакна допълнително са обвити от миелинова обвивка, те се делят на два вида - *амиелинови* и *миелинови*. Скоростта и механизма на провеждане по двата вида влакна е различна.

Амиелинови влакна. Провеждането по амиелиновите влакна става по описания начин, основаващ се на пасивните електрични свойства на нервното влакно и генерирането на потенциали на действие, пробягващи по този начин по цялата му дължина. Амиелиновите влакна провеждат сравнително бавно - до няколко метра в секунда. Такива са, например, влакната на вегетативната нервна система. Тъй като скоростта на провеждане зависи от диаметъра на влакната, повишаване на скоростта може да се постигне чрез увеличение на диаметъра им, но това практически е възможно в сравнително тесни граници. За да се обезпечи висока скорост на провеждане и бързи реакции, амиелиновите влакна би трябвало да са с дебелина от порядъка на десетки милиметри.

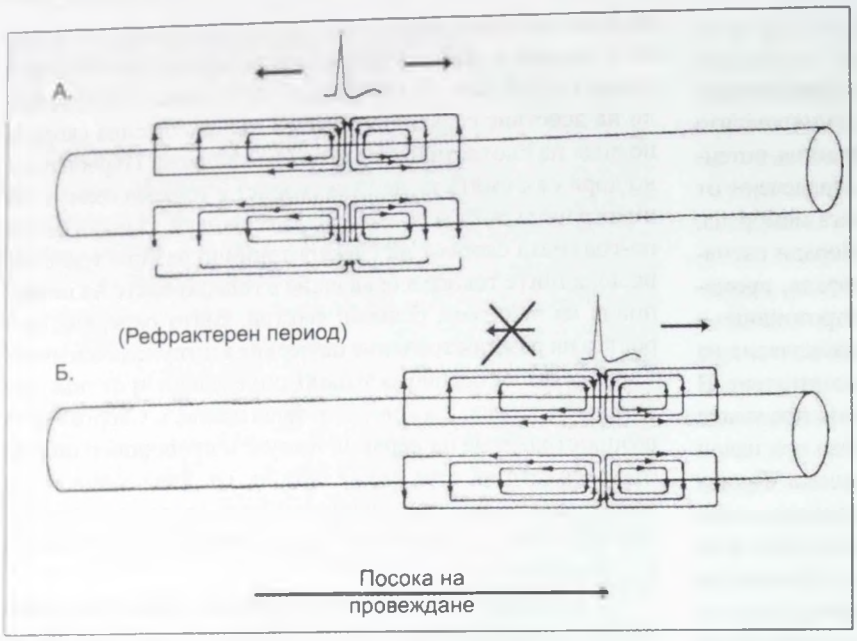
Миелинизирани влакна. Миелиновата обвивка представлява многослойни спираловидно завити мембрани на израстъци от *Швановите клетки* в периферните нерви или от олигодендроглията в централната нервна система (Фиг. 4.19). Главната им съставка е *основен миелинов белтък*. Миелиновата обвивка от една страна намалява капацитета на мембраната, а от друга увеличава значително нейното трансмембранно съпротивление. Поради това, че вътрешното надлъжно съпротивление на влакната остава непроменено, константата на дължина значително се увеличава. Това позволява много по-ефективното разпространение на локалните йонни токове.

Миелиновата обвивка не е непрекъсната по целия ход на нервните влакна. През определено разстояние тя се прекъсва в *прищъпванията на Ранвие*. При периферните нерви това разстояние е около 1 mm и отговаря на дължината на миелиновата обвивка, образувана от една Шванова клетка.

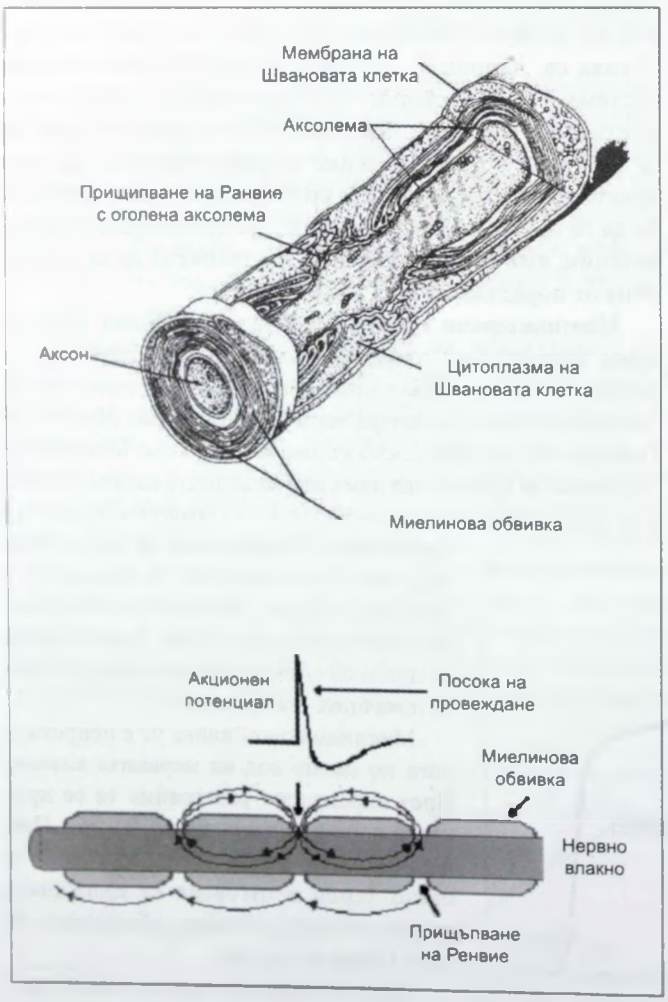
Миелинизираните нервни влакна притежават различна пътност на йонните канали по хода на своята мембрана. Най-голяма пътност на зависимите от потен-



Фиг. 4.17. Потенциал на действие при различни тъкани. Вижда се разликата в потенциала на покой и в продължителността и характерния ход на отделните фази на потенциала на действие.



Фиг. 4.18. Възникналите вследствие на потенциала на действие локални токове водят до деполяризация на съседните участъци на клетъчната мембрана, което от своя страна предизвиква генерирането на нов потенциал на действие и т. н. (А). Потенциалът се разпространява само в една посока поради наличието на абсолютен рефрактерен период (Б).



Фиг. 4.19. Провеждане на възбуждането по миелинизираните нервни влакна. А. миелинизирано нервно влакно с прищъпване на Ранвие. Б- салтаторно провеждане.

циала канали се наблюдава в областта на прищъпванията на Ранвие. Поради това в тези участъци мембраната е най-лесно възбудима.

Характерното разпределение на йонните канали по хода на миелинизираните нервни влакна обуславя слабата промяна в мембранния потенциал в миелинизираните участъци и значително по-голяма промяна в областите на прищъпванията на Ранвие. Това, заедно с по-големия трансмембранен ток в тези участъци вследствие на разликите в трансмембранното съпротивление в миелинизираните и немиелинизираните участъци, позволява генерирането на потенциали на действие само в областта на прищъпванията на Ранвие. По този начин потенциалите на действие се разпространяват скокообразно от едно прищъпване на Ранвие до следващото. Този начин на разпространение на потенциала на действие е известен като *салтаторно предаване* на импулсите и осигурява много по-голяма скорост на разпространение - над 100 m/s.

Малката плътност на зависими от потенциала канали в областта на миелинизираните участъци затруднява генерирането на потенциали на действие в тези области. Поради това в случаи на демиелинизация константата на дължина може толкова да се намали, че локалните токове да не могат ефективно да променят мембранния потенциал в областта на прищъпването на Ранвие и по този начин да се блокира провеждането по съответното нервно влакно.

Закони за провеждането. При провеждане на нервните импулси по периферните нерви са установени някои закономерности, които се означават като *закони за провеждането.* Това са законът за физиологичната цялост, законът за двупосочното провеждане, законът за изолираното провеждане.

Законът за физиологичната цялост изисква цялостта на нерва да не бъде нарушена, за да може да провежда ефективно нервните импулси. Всяко увреждане на мембраната променя условията за получаване на потенциал на покой и за генериране на потенциал на действие и съответно се отразява на възбудимостта и проводимостта на влакното.

Законът за двупосочното провеждане показва, че нервното влакно може да провежда потенциалите на действие в две посоки, тъй като възникналите локални токове могат да се разпространяват без ограничения също в двете посоки. При нормални условия нервите провеждат само еднопосочно, тъй като генерирането на потенциали на действие става или от периферния им край, където са разположени рецепторите или от централния им край, където е тялото на неврона. Този нормален начин на разпространение на импулсите е известен като *ортодромно провеждане.* При стимулиране на нерва потенциал на действие може да възникне в мястото на стимулация и да се разпространи и в посока обратна на физиологичната. В този случай се говори за *антидромно провеждане.* Въпреки закона за двупосочното провеждане потенциалът на действие може да пре-

мине еднократно само в една посока по нервното влакно без да се разпространява напред и назад поради наличието на рефрактерен период. Тъй като мембраната по време на рефрактерния период е невъзбудима, локалните йонни токове не могат да предизвикат нов потенциал на действие в мястото на вече възникналия такъв. Константата на време и константата на дължина са такива, че осигуряват достатъчно спадане на амплитудата на локалните токове преди още съответната част от влакното да е възстановило своята възбудимост (Фиг. 4.18Б).

Законът за изолираното провеждане осигурява нервните влакна в един нерв да провеждат генерираните в тях потенциали на действие независимо едно от друго. Това до голяма степен се дължи на обстоятелството, че съпротивлението в екстрацелуларното пространство е много по-малко от трансмембранното и съпровождащите потенциала на действие локални токове протичат предимно през екстрацелуларното пространство, а не през мембраните на съседните нервни влакна.

Класификация на нервните влакна

Въз основа на диаметъра си, скоростта на провеждане и дали са миелинизирани или не, нервните влакна могат се разделят на няколко отделни групи. Една от основните класификации е тази, предложена от Ерлангер и Гасер. Съгласно нея, влакната се разделят в три групи: A, B и C (Табл. 4.2). Група A са с най-голям диаметър миелинизирани нервни влакна, провеждащи с най-висока скорост. Те допълнително се разделят на 4 подгрупи (α, β, γ и δ). Нервните влакна от група B са също миелинизирани, но по-тънки и съответно провеждат с по-малка скорост, а влакната от тип C са амиелинови, с най-малък диаметър и провеждат най-бавно. Влакната от различните групи проявяват известна функционала специфичност. Тези от тип B са преганглийни вегетативни, Aα са соматични сетивни и двигателни, Aβ и Aδ са сетивни, Aγ са соматични двигателни, а влакната от тип C са соматични сетивни и постганглийни вегетативни.

Таблица 4.2. Класификация на нервните влакна по *Ерлангер и Гасер*

Тип влакна		Диаметър, μm	Скорост на провеждане, m/s
A	α	12 - 20	70 - 120
	β	5 - 12	30 - 70
	γ	3 - 6	15 - 30
	δ	2 - 5	12 - 30
B		< 3	3 - 15
C		0.3 - 2.3	0.5 - 2.3

Отделните видове влакна се различават не само по своя диаметър и скорост на провеждане, но и по редица други свойства. Така например провеждането по влакната тип B се повлиява в най-голяма степен от хипоксия, докато приложеното външно налягане повлиява най-силно проводимостта по влакната тип A. Местните анестетици проявяват действието си най-силно върху провеждането по влакната тип C.

Освен споменатата буквена класификация, често се използва и цифровата класификация по Лойд (Табл. 4.3). Тя има обаче по-малко приложение и се използва предимно по отношение на проприоцептивните сетивни влакна. Това са предимно аферентни влакна от мускулите и сухожилията, които се отнасят към групите I или II.

Таблица 4.3 Класификация на нервните влакна по *Лойд*

Тип влакна	Диаметър, μm	Скорост на провеждане, m/s
I (Ia, Ib)	12 - 20	70 - 120
II	4 - 12	24 - 70
III	1 - 4	3 - 24
IV	< 1	< 2

Физиология на синапса

Синапс наричаме мястото на контакт и взаимодействие между две клетки, където се извършва предаване на информация под формата на специфични сигнали, разменяни между клетките. В тесния смисъл на думата с термина "синапс" се означава мястото на контакт между две нервни клетки. В широкия смисъл на думата "синапс" означава и мястото на контакт между нервна и мускулна клетка (т.н. *нервно-мускулен синапс*), между нервна и жлезиста, както и мястото на контакт между клетките на други тъкани, освен нервната.

Посредством синапсите става предаване на информация от една нервна клетка на друга. Всеки неврон образува около 1000 синапса.Тъй като човешкият мозъксъдържа приблизително 10^{11} неврона, то броя на синапсите в него е около 10^{14} т.е. повече, отколкото звездите в нашата галактика. Благодарение на синаптичните си контакти, отделните нервни клетки се свързват в единна нервна мрежа със сложен характер, в която възбудният процес се насочва в една или друга посока чрез активиране на определени синапси.

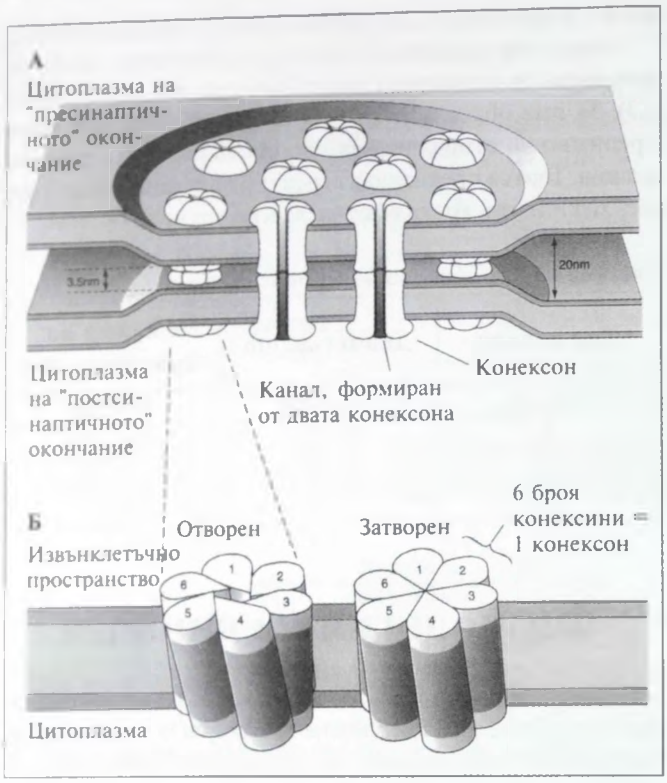
Видове синапси

Съществуват два типа синапси: електрически и химически. Електрическите синапси са застъпени в нервната система, в гладко-мускулните органи, в сърцевата мускулатура и черния дроб. В нервната система, обаче, като цяло преобладават химическите синапси.

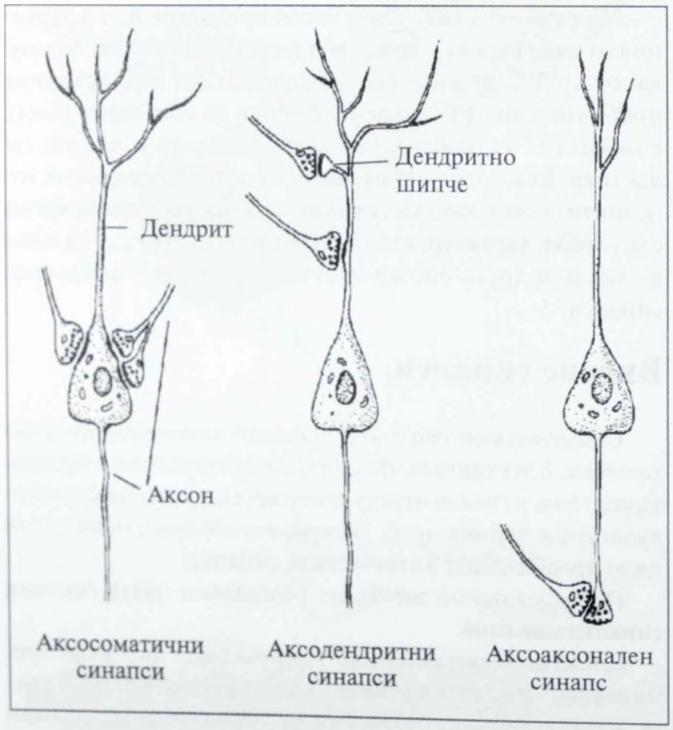
Последователно ще бъдат разгледани двата основни синаптични типа.

Електрически синапси. Те позволяват директно преминаване на йони и малки молекули от една клетка в друга. Електронно-микроскопски се установява, че мембраните на клетките, формиращи електрически синапс, са плътно приближени една до друга. Разстоянието между тях е 3,5 *nm* значително по-малко от нормалното разстояние между две съседни клетки, което е от порядъка на 20 *nm*. Поради тази причина електрическият синапс често се означава и с термина *цепковидно свързване (gap junction).*

Предаването в електрическия синапс става посред-



Фиг. 4.20 Модел на електрически синапс. А. Всеки синапс е изграден от два *конексона*, формиращи общ йонен канал. **Б.** Всеки конексон е изграден от 6 субединици, наречени *конексини*. Представени са две състояния на конексона: отворено (вляво) и затворено (вдясно). Затварянето на конексона се дължи на приплъзването на конексините и прилягането им плътно един до друг.



Фиг. 4.21. Различни видове синапси с химическо предаване: аксосоматични, аксодендритни (с локализация върху основния ствол на дендрита или върху дендритните шипчета) и аксо-аксонални.

ством специален канал, свързващ двете клетки (фиг. 4.20). Всеки канал е изграден от двойка белтъчни молекули, наречени *конексони*. Конексоните на всяка двойка са разположени точно един срещу друг във всяка една от синаптичните мембрани. Всеки конексон, от своя страна, е изграден от шест белтъчни субединици, наречени *конексини*, които са подредени хексагонално. При допирането на двата конексона се формира канал, който позволява преминаването на йони и малки молекули (захароза, цАМФ, нискомолекулярни пептиди) от едната клетка в другата. Каналът на електрическия синапс не винаги е отворен. Той променя своята проводимост под влияние на редица фактори pH, Ca^{2+} и др. Счита се, че отварянето и затварянето на канала се дължи на конформационни промени в конексините, водещи до тяхната ротация (фиг. 4.20 Б).

Електрическите синапси обезпечават предаване на информация между съседни, близко разположени клетки. Предаването се характеризира с *голяма скорост*, което позволява възбуждането на голяма маса от клетки едновременно. То е *двупосочно (бидирекционално)*: предаването на сигнала може да става от едната клетка към другата и обратно. Това рязко разграничава предаването в електрическите синапси от това в химическите, което е винаги еднопосочно (виж по-долу).

Химически синапси. При тях предаването на информацията от една клетка на друга става посредством специално химическо вещество, наречено *медиатор* или *невротрансмитер*. Синаптичното окончание, от което се отделя медиаторът, се нарича *пресинаптично*, а това, върху което медиаторът оказва своето действие *постсинаптично*. Най-често функцията на пресинаптично окончание изпълняват крайните разклонения на аксона, а на постсинаптично окончание части от сомата или дендритите на неврона. В зависимост от това различаваме аксосоматични и аксодендритни синапси. Възможни са, обаче, и други комбинации, напр. аксо-аксонални синапси (фиг. 4.21).

В пресинаптичното окончание се намират множество *синаптични мехурчета (везикули)*, в които се съдържа медиаторът (фиг. 4.22). В отговор на достигнали до пресинаптичното окончание акционни потенциали медиаторът се освобождава в *синаптичната цепка*. Тя се намира между пресинаптичното и постсинаптичното окончание и е с размери 20-40 *nm*. Чрез дифузия медиаторът достига до постсинаптичното окончание, където се свързва със специфични *мембранни рецептори*. Това води до отваряне или затваряне на определени йонни канали. Промененатa по такъв начин проницаемост на мембраната води до възникването на *постсинаптични потенциали* с определена характеристика.

Предаването на информацията в химическите синапси се извършва само в една посока от пресинаптичното към постсинаптичното окончание: еднопосочност или унидирекционалност на предаването. То се извършва с известно закъснение спрямо момента на пристигане на възбуждането в пресинаптичното окончание (*синаптична задръжка*), поради наличието на няколко последователни стъпки, опосредстващи процеса на синаптичното предаване. Синаптичната задръжка е от порядъка средно на няколко милисекунди, но не е по-кратка от 0.3-0.5 *ms*. Въпреки че предаването в химическите синапси е по-бавно от това в електрическите, химическите синапси притежават редица предимства. При тях съществуват условия за *усилване на сигнала*: отделянето само на на 1-2 везикули, всяка от които съдържа няколко хиляди молекули медиатор, води

Фиг. 4.22. Електронно-микроскопска снимка на синапс. В пресинаптичното окончание, което заема централната част на снимката, се виждат множество митохондрии и голям брой синаптични мехурчета. Двете тъмни стрелки сочат активните зони на пресинаптичната мембрана.

до отварянето на хиляди йонни каналчета в постсинаптичната мембрана. Освен това, химическите синапси са много по-пластични от електрическите синапси. Тяхната активност може да бъде модифицирана в широки граници, благодарение на съществуването както на възбудни, така и на задръжни механизми (докато електрическите синапси са почти изключително възбудни). По такъв начин силата и ефективността на синаптичното предаване могат да бъдат променяни в широки граници. Заради своята по-голяма пластичност, химическите синапси участвуват в реализирането на всички по-сложни процеси в ЦНС.

В изложението, което следва от тук нататък, терминът "синапс" ще бъде използван в смисъл на "химически синапс".

Отделяне на медиатор от пресинаптичното окончание

За отделянето на медиатор от пресинаптичното окончание са необходими две условия: 1) деполяризация на пресинаптичното окончание; 2) увеличение на вътреклетъчното съдържание на Ca^{2+} в пресинаптичното окончание.

Предаваните по аксона акционни потенциали предизвикват деполяризация на крайните му разклонения, т.е. на пресинаптичните окончания.Това води до отваряне на потенциал-зависимите Ca^{2+} йонни каналчета, които са особено многобройни в тези области (фиг. 4.23). Колкото поголяма е деполяризацията на пресинаптичното окончание, толкова по-голям е броят на отворените Ca^{2+} каналчета. Увеличената пропускливост на мембраната за Ca^{2+} води до придвижването му от извънклетъчното към вътреклетъчното пространство и до увеличение на вътреклетъчната му концентрация. Това от своя страна предизвиква, по още не напълно установен начин, придвижване на синаптичните мехурчета към пресинаптичната мембрана и отделяне на медиатор в синаптичната цепка. Количеството на отделения медиатор е право пропорционално на концентрацията на вътреклетъчния Ca^{2+}.

Отделянето на медиатор в синаптичната цепка става чрез *екзоцитоза* – процес на сливане на везикулата с пресинаптичната мембана и изливане на съдържимото й в синаптичната цепка. Екзоцитозата протича в няколко фази, които ще бъдат описани последователно.

В състояние на покой (при невъзбудено пресинаптично окончание) синаптичните везикули са прикрепени към цитоскелета на клетката. Това се обуславя от взаимодействията, които съществуват между елементите на цитоскелета – от една страна, и някои протеини, изграждащи стената на синаптичните везикули – от друга. При деполяризация на пресинаптичното окончание тези връзки отслабват и везикулите започват да се придвижват към пресинаптичната мембрана. Те се събират в определени участъци на пресинаптичната мембрана и се подреждат в готовност за сливане с нея. Тези участъци се характеризират със специфичен белтъчен състав и са равномерно разпределени от вътрешната страна на пресинаптичната мембрана. Наричат се *активни зони*. Мембраната на везикулката става част отпресинаптичната мембрана именно в областта на активните зони, при което съдържимото й се излива в синаптичната цепка. Този етап се предшества от формиране на общ канал, свързващ кухината на синаптичната везикула със синаптичната цепка.

Във формирането на този свързващ канал участвуват както везикуларните протеини (*синаптофизин, синаптобревин* и *синаптотагмин*), така и протеините, изграждащи активните зони (*синтаксин* например). Единият край на всеки един от тези протеини е прикрепен към съответната мембрана, а другият му край се движи свободно, подобно на опашка. Двата вида протеини се свързват с „опашките" си, при което везикулката се притегля като с примка към пресинаптичната мембрана, като едновременно с това се формира и свързващия канал. Често за комплекса, който се образува при взаимодействието на двата вида синаптични протеини, се използва термина SNARE комплекс (този акроним отразява много точно същността на процеса: *snare* означава „клопка", „хващам в клопка").

Активирането на двата вида SNARE протеини е резултат от нахлуващите по време на деполяризацията Ca^{2+} йони. Последните изследвания сочат, че броят на калциевите йонни канали е най-голям в областта на активните зони. Това позволява изключително бързо нарастване (в рамките само на няколко десетки микросекунди) на калциевата концентрация в пресинаптичното окончание. Формират се миниатюрни пространствени области с повишена концентрация на Ca^{2+} йони – своеобразни бързопреходни калциеви микродомейни, които често се означават и като „калциеви вълни". Детектори на повишената вътреклетъчна концентрация на Ca^{2+} йони са някои от споменатите протеини (синапсотагминът се сочи като един от водещите), които се активират и тригерират процеса на екзоцитоза. Значението на калциевите йони за отделяне на медиатора се потвърждава и от наблюдението, че в безкалциева среда синаптичните мехурчета остават трайно прикрепени към цитоскелета на пресинаптичното окончание, вследствие на което предаването през синапса се блокира.

Синаптичното предаване е силно нарушено при *ботулизма* – заболяване, дължащо се на хранително отравяне с ботулинов токсин, продукт от дейността на *Clostridium botulinum*. Причината е невъзможност за формиране на SNARE комплекс, поради което е блокирана екзоцитозата на медиатора. Токсинът засяга особено силнохолинергичните синапси: 10 молекули от него са достатъчни да блокират нервно-мускулното предаване.

Фиг. 4.23 Предаване на възбуждането през синапса. Различните етапи са изобразени един под друг. Вдясно горе е представен акционният потенциал, достигнал до пресинаптичното окончание, а вдясно долу постсинаптичният потенциал и следващият го акционен потенциал, генерирани от постсинаптичния неврон. Демонстрирана е синаптичната задръжка.

Квантов анализ на синаптичното предаване. Всяка синаптична везикула съдържа точно определен брой молекули от даден медиатор така например везикулите в холинергичните синапси съдържат средно по 10 000 молекули ацетилхолин. Това количество се означава с термина *квант*. Общото количество отделен медиатор в даден синапс може да бъде изразено в кванти, като броят на квантите се получава като разделим количеството медиатор на броя на молекулите в една везикула.

Взаимодействие на медиатора с постсинаптичната мембрана. Видове постсинаптични рецептори

Попадналият в синаптичната цепка медиатор достига до постсинаптичната мембрана, където избирателно се свързва със специфичен за него мембранен рецептор. Мембранните рецептори представляват интегрални белтъци на клетъчната мембрана, които имат способността да разпознават и да се свързват със съответния медиатор. *Свързването на медиатора с мембранния рецептор води до промяна в пермеабилитета на мембраната за определен вид йони, вследствие на което се идва до изменение на мембранния потенциал: мембраната или се деполяризира (възбужда) или се хиперполяризира (задържа) в зависимост от това кои йонни каналчета се отварят или затварят.*

Един и същи медиатор, свързвайки се с различни рецептори, може да предизвика в едни случаи възбуждане, а в други случаи задържане на постсинаптичната мембрана. Ацетилхолинът, например, предизвиква деполяризация на мембраната на напречно-набраздените мускулни влакна от една страна и хиперполяризация на мембраната на клетките на миокарда от друга. В първия случай ацетилхолинът се свързва с N-, а във втория с M_2 холинорецептори, разположени в постсинаптичните мембрани на съответните структури. Следователно, *определящ фактор за това дали даден синапс ще функционира като възбуден или като задръжен е типът на рецептора, а не самия медиатор.*

В зависимост от това по какъв начин регулират йонната проницаемост, мембранните рецептори се разделят на два типа: 1) рецептори, контролиращи йонните каналчета директно; 2) рецептори, контролиращи йонните каналчета индиректно (с помощта на Gпротеин и "втори посредник"). Двата типа рецептори се наричат съответно *йонотропни* и *метаботропни*. В първия случай и двете функции: "разпознавателната" (идентифицирането и свързването с медиатора) и "ефекторната" (промяната на йонната проницаемост) се изпълняват от различни участъци на една и съща макромолекула. Във втория случай двете функции се изпълняват от различни молекули, като връзката между тях се осъществява от *G*-протеини и втори посредници (фиг. 4.24).

Рецепторите, които директно контролират йонните каналчета (йонотропните рецептори), представляват белтъчни молекули, изградени от няколко субединици, които формират йонно каналче (пора) с определена характеристика. Субединиците на рецептора – обикновено 4-5 на брой, се подреждат в пространството на мембраната около една въображаема централна ос, оформяйки каналчето или пората на рецептора. Всяка субединица, от своя страна, представлява полипептидна верига, пронизваща няколкократно клетъчната мембрана (тези участъци се наричат трансмембранни и се бележат с TM 1, 2, 3). Участъците, които имат способността да се свързват с медиатора, както и с негови агонисти и антагонисти, са разположени откъм екстрацелуларната част на мембраната.

Йонотропните рецептори са основно два вида: пропускащи избирателно определени катйони или определени аниони. Селективността на каналчето зависи главно от характера на радикалите, които са подредени от вътрешната страна на пората: ако те са с кисел характер (аминокиселините аспартат и глутамат), каналчето проявява избирателност към катйоните, а ако са с основен характер (аминокиселините аргинин и лизин) към анийоните. От значение е също така и размерът на пората.

Свързването на медиатора с рецептора води до настъпване на конформационни промени в структурата на белтъчната макромолекула и до активиране на каналчето.

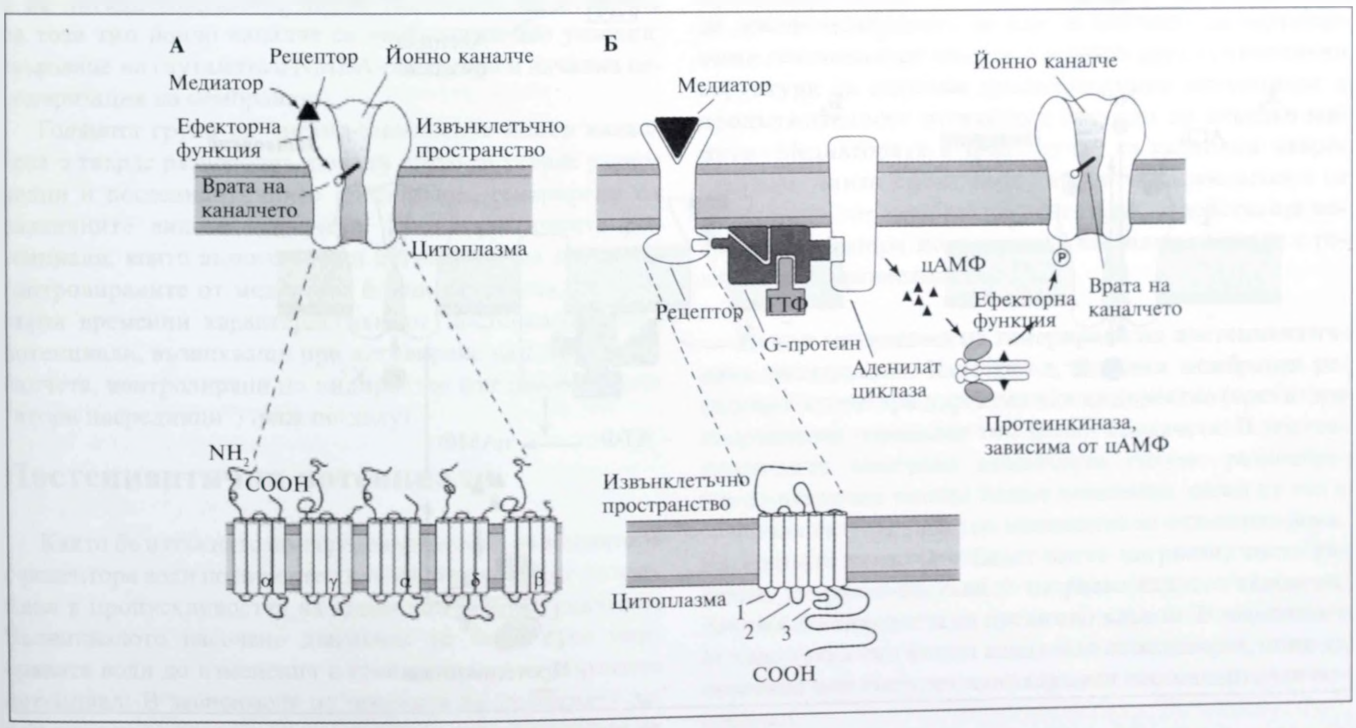
Към групата на мембранните рецептори, директно контролиращи йонната проницаемост, се отнасят: N-холинорецепторът, някои от глутаматните рецептори, като NMDAи AMPAрецепторите, GABAа рецептора, глициновите рецептори. Всички те се кодират от сходни гени и притежават както идентичност в организацията на отделните субединици, така и редица сходни участъци в молекулата си. От тази група най-добре е проучен *N*-холинорецепторът, който медиира предаването през нервномускулния синапс. Той представлява гликопротеин с молекулно тегло около 275 000. Изграден е от 5 субединици две *α (алфа)*, една *β (бета)*, една *γ (гама)* и една *σ (делта)*. При свързването на всяка една от двете *α* субединици на рецепторът с по една молекула ацетилхолин настъпват конформационни промени в белтъчната молекула, при което се идва до отваряне на йонното каналче (фиг. 4.25А). Йонното каналче на N холинорецептора пропуска както Na^+, така K^+, които се движат по своя концентрационен градиент. Тъй като при отваряне на каналчето потокът от Na^+йони, насочен навътре, превишава потокът от K^+йони, насочен навън, като цяло мембраната се деполяризира.

Рецепторите, контролиращи йонната проницаемост по индиректен път (метаботропни рецептори, G-протеин свързани рецептори), съставляват отделно семейство от белтъчни молекули. Всички те са изградени от еднаединствена субединица, пронизваща клетъчната мембрана седем пъти (трансмембранните участъци на рецептора се означават като ТМ 1-7). Метаботропните рецептори са рецептори в тесния смисъл на думата. Те осъществяват единствено „разпознавателната" функция, т.е. свързването на рецептора с медиатора и неговотоидентифициране. "Ефекторната" функция в този случай се изпълнява от други белтъчни молекули – G-протеини, втори посредници и протеинкинази, които са разположени на определено отстояние от рецептора (Фиг. 4,25Б).

Свързването на медиатора с рецептора най-напред води до активиране на един специфичен ГТФ-свързващ протеин, наречен *G-протеин*, разположен в близост до рецептора. Той от своя страна потенцира активността на определен *ефекторен ензим*, изработващ т.н. *втори посредник ("second messenger")*. Докато G-протеинът и ензимът, изработващ втория посредник, се локализират в клетъчната мембрана, то самият "втори посредник" най-често е водно-разтворимо съединение, което дифундира във вътрешността на клетката и повлиява различни страни от нейния метаболизъм. Обикновено "вторият посредник" активира синтезата на определени *протеинкинази*, които фосфорилират различни клетъчни белтъци, променяйки по такъв начин тяхната активност. При фосфорилиране на белтъчните съставки, изграждащи вътрешната (интрацелуларна) част на дадено йонно каналче, например, се идва до изменение на неговата проницаемост. Някои "втори посредници" предизвикват освобождаване на Ca^{2+} от вътреклетъчните депа, при което се активират различни страни от клетъчния метаболизъм. Така се реализират ефектите на метаботробните рецептори

Към групата на рецепторите, контролиращи йонната проницаемост по индиректен път, се отнасят α и β -адренергичните рецептори, М-холинорецепторите, допаминовите и серотонинови рецептори, както и рецепторите, свързващи се с различни невропептиди.

Съществуват различни типове G-протеини, като всеки от тях се свързва избирателно с определен първичен ефекторен ензим: например, G-протеини, проявяващи афинитет към аденилатциклазата или G-протеини, проявяващи афинитет към фосфолипаза С и т.н. Връзката на G-проте-



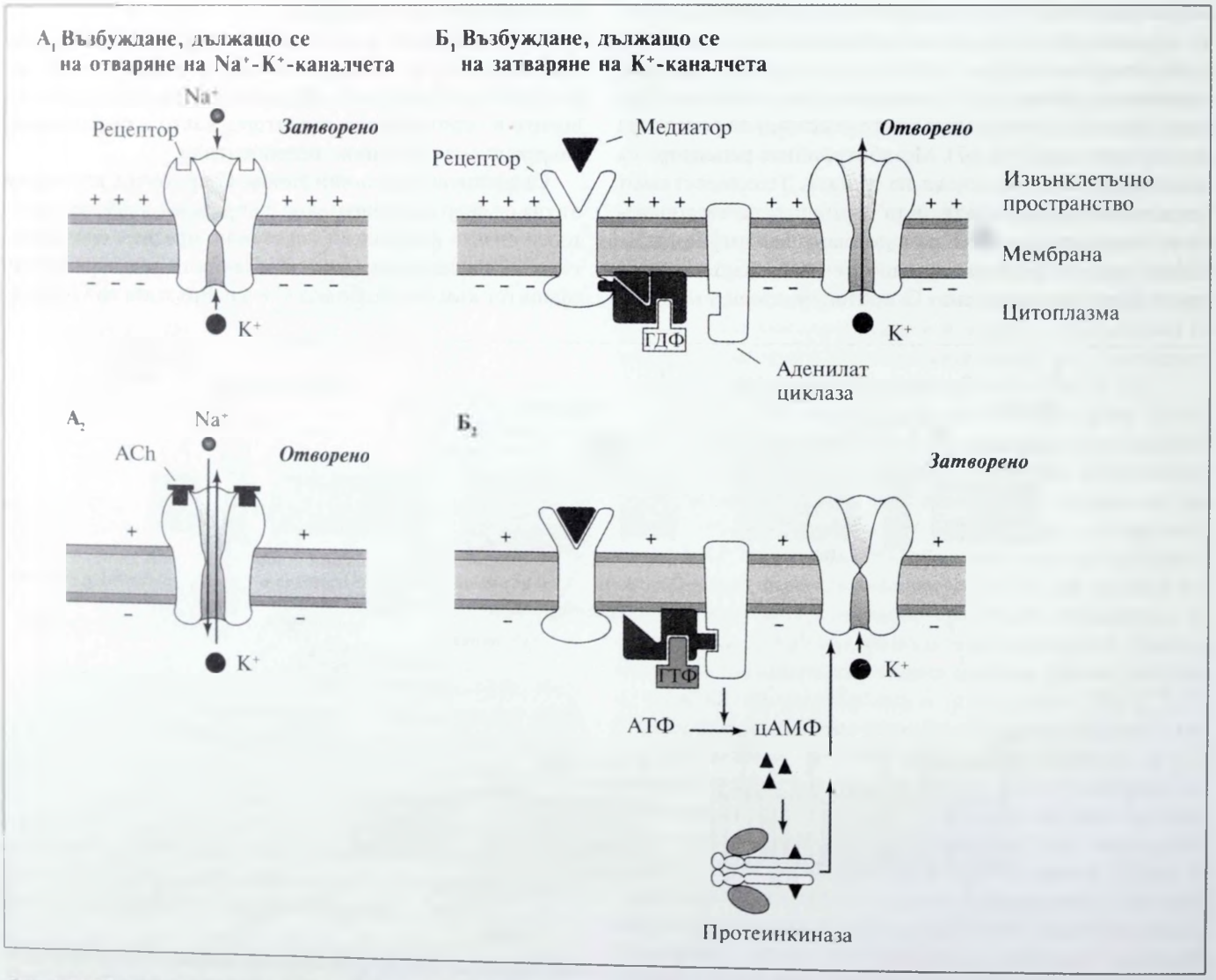
Фиг. 4.24. Видове мембранни рецептори. А. Рецептори, директно контролиращи йонната проницаемост (йонотрични рецептори). Този тип рецептори са изградени обикновено от 5 субединици, подредени концентрично около една централна ос, като всяка субединица пронизва 4 или 5 пъти клетъчната мембрана. **Б**. Рецептори, индиректно контролиращи йонната проницаемост посредством G-протеин и "втори посредник" (метаботрипни рецептори). Рецепторите от този тип са изградени от една-единствена субединица, пронизваща седемкратно клетъчната мембрана.

ина с ефекторния ензим се осъществява само в случаите, когато *G*-протеинът предварително е взаимодействал с формирания вече комплекс медиатор/рецептор. Свързвайки се с първичния ефекторен ензим, G-протеините могат както да стимулират, така и да подтискат активността му. В първият случай те се означават като G_S -, а във вторият като G_i протеини. В някои случаи (по-често като изключение от общата схема, отколкото като правило) *G*-протеините могат да въздействат върху активността на дадено йонно каналче пряко, без участието на "втори посредник".

Различните *ефекторни ензими* (аденилатциклаза, фосфолипаза С, фосфолипаза A_2 и др.) имат отношение към изработването на точно определени "втори посредници". Засега подробно са проучени "вторите посредници" цикличен аденозинмонофосфат (цАМФ), диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрифосфат (ИТФ). В последно време са описани и някои нови "посредници", като арахидоновата киселина и цикличния гуанозинмонофосфат (цГМФ). Цикличният АМФ се образува от клетъчния АТФ под влияние на ензима аденилатциклаза (Фиг. 4.25Б). ДАГ и ИТФ се получават от фосфатидилинозитол-дифосфата на клетъчната мембрана под влиянието на ензима фосфолипаза С, а ензимът фосфолипаза A_2 превръща фосфолипидите на клетъчната мембрана в арахидонова киселина.

Чрез различни, контролирани от тях *протеинкинази*, "вторите посредници" могат да окажат влияние върху активността на определени йонни каналчета. Протеинкиназите разтворими в цитозола съединения, са няколко типа, като всеки от тях действа в съдружие с определен "втори посредник". Протеинкиназите променят проницаемостта на каналчетата чрез фосфорилиране. Понякога "вторите посредници" могат да въздействат върху активността на каналчетата директно, без посредничеството на протеинкинази. Особено място сред протеинкиназите заема тирозинкиназата.

За повече подробности относно G-протеините, ефекторните ензими, вторите посредници и протеинкиназите – виж Механизми на междуклетъчна сигнализация (в глава 2).



Фиг. 4.25. Механизми на възникване на възбудни постсинаптични потенциали. А. Спокойно (горе) и активирано състояние (долу) на рецептор, контролиращ директно проницаемостта на смесено Na^+ K^+ каналче. Свързването на медиатора с рецептора предизвиква отваряне на каналчето. По този начин действа медиаторът ацетилхолин в нервно-мускулния синапс. **Б.** Спокойно (горе) и активирано състояние (долу) на рецептор, контролиращ по индиректен начин проницаемостта на K^+ каналче. Свързването на медиатора с рецептора води (чрез активиране на "вторичния посредник" цАМФ и свързаната с него протеинкиназа) до фосфорилиране и затваряне на каналчето.

Характеристика на йонните канали в постсинаптичната мембрана

Йонните каналчета в постсинаптичната мембрана се отнасят предимно към групата на *лиганд-зависимите (лиганд-чувствителните) йонни каналчета.* Тяхната проницаемост се контролира по химически път. „Вратата" на този тип йонни каналчета се отваря или затваря под влиянието на различни химически вещества медиатори, модулатори и хормони. За разлика от тях, потенциал-зависимите йонни каналчета в мембраната на аксона променят своята проницаемост като функция на мембранния потенциал. В мембраната на сомата и дендритите на нервната

клетка също има потенциал-зависими каналчета, но техният брой, сравнен с броя на лиганд-зависимите, е значително по-нисък.

Потенциал-зависимите и лиганд-зависимите йонни каналчета притежават различни временни характеристики: отварянето и затварянето на потенциал-зависимите каналчета настъпва по-бързо и трае по-кратко време в сравнение със същите процеси при лиганд-зависимите каналчета. Това намира отражение в характеристиката на потенциалите, възникващи при включване на двата типа канали: потенциал-зависимите йонни каналчета са свързани с генерирането на краткотрайни, бързи потенциали, какъвто е акционният потенциал (продължителност 0.5 1 *ms*), а лиганд-зависимите с генерирането на по-бавни потенциали, каквито са постсинаптичните потенциали (продължителност 10-20 *ms*). Особено място сред тези две групи заема йонното каналче, формирано от NMDA-рецептора (виж по-долу), което притежава едновременно характеристиките както на потенциал-зависимите, така и на лиганд-зависимите йонни каналчета. За отваряне на този тип йонно каналче са необходими две условия: свързване на глутамата с NMDA-рецептора и начална деполяризация на мембраната.

Голямата група на лиганд-зависимите йонни каналчета е твърде разнородна, поради което са твърде разнородни и постсинаптичните потенциали, генерирани от различните видове каналчета. Постсинаптичните потенциали, които възникват при активиране на директно контролираните от медиатора йонни каналчета, са с по-бързи временни характеристики от постсинаптичните потенциали, възникващи при активиране на йонните каналчета, контролирани по индиректен път (посредством "втори посредници") (виж по-долу).

Постсинаптични потенциали

Както бе изтъкнато по-горе, свързването на медиатора с рецептора води по директен или индиректен път до промяна в пропускливостта на даден тип йонни каналчета. Възникналото насочено движение на йони през мембраната води до изменения в стойността на мембранния потенциал. В зависимост от посоката на промяната деполяризация или хиперполяризация, тези изменения се означават с термините *възбудни (ВПСП) и задръжни постсинаптични потенциали (ЗПСП)* съответно. Деполяризационните потенциали се наричат още възбудни, защото всяка деполяризация приближава стойността на мембранния потенциал към критичното ниво (*Екр*) и по такъв начин улеснява възникването на акционен потенциал в областта на аксонното хълмче. Хиперполяризационните потенциали отдалечават стойността на мембранния потенциал от *Екр* и следователно, затрудняват възникването на акционен потенциал.

Постсинаптичните потенциали се различават от акционните потенциали със значително по-бавния си времеви ход: те притежават обикновено една възходяща фаза с продължителност 1-2 *ms* и една низходяща фаза с продължителност 10-15 *ms*. Тяхната амплитуда е право пропорционална на количеството отделен медиатор и следователно на степента на деполяризация на пресинаптичното окончание. В различните типове синапси, обаче, средните амплитуди на постсинаптичните потенциали се различават едни от други в значителна степен. В *нервно-мускулния синапс*, например, амплитутип каналчета, както бе отбелязано по-горе, се контролират от *N*-холинорецепторите. Електродвижещите сили задата на ВПСП е от порядъка на 70 mV. При потенциал на покой на мускулната клетка E_0 = 90 mV, всеки един ВПСП довежда мембраната до *Екр* и предизвиква генериране на акционен потенциал. Следователно, предаването в нервно-мускулния синапс се характеризира с висока степен на ефективност. Значение за това има и фактът, че влиянията върху мускулните влакна са само възбудни (липсват задръжни синапси). Синапсите в ЦНС притежават други характерни особености. Всеки неврон получава както възбудни, така и задръжни влияния от множество неврони, които използват различни медиатори. Възникващите постсинаптични потенциали са с амплитуда 0.2 0.4 mV. Въпреки че потенциалът на покой на нервната клетка E_0 = 70 mV е значително по-нисък от този на мускулната, единичният ВПСП никога не е в състояние да доведе мембраната до *Екр*. В клетките на *периферните симпатикови ганглии* и в някои други синаптични структури са описани постсинаптични потенциали с продължителност от няколко секунди до няколко минути. Медиаторите в тези случаи са различни невропептиди, чиито ефект върху йонната проницаемост се опосредства от мембранни рецептори, задействащи посредством "втори посредници" каскадни реакции с голяма продължителност.

Йонни механизми на генериране на постсинаптичните потенциали. Известно е, че всеки мембранен рецептор контролира директно или индиректно (чрез втори посредници) определен тип йонни каналчета. В постсинаптичната мембрана съществува голямо разнообразие от различни типове йонни каналчета, всеки от тях с различна селективност по отношение на отделните йони. Катйонните каналчета биват чисто натриеви, чисто калиеви, натриево-калиеви и натриево-калиево-калциеви. Анионните каналчета са предимно хлорни. В зависимост от това какъв тип йонни каналчета се активират, може да възникне или възбуден или задръжен постсинаптичен потенциал.

ВПСП може да възникне по няколко възможни начина: 1) чрез отваряне на Na^+ каналчета; 2) чрез отваряне на Na^+-K^+ или Na^+-K^+-Ca^{+2}каналчета; 3) чрез затваряне на K^+-каналчета. Ако при взаимодействието на медиатора

със съответния мембранен рецептор се увеличи пропускливостта за Na^+, натриевите йони започват да нахлуват в клетката по посока на концентрационния си и електрически градиент. Електродвижещата сила (ЕДС) (електрохимичният градиент), определяща големината на натриевия йонен поток, е равна на разликата от мембранния потенциал на покой (E_0) и равновесния потенциал за Na^+ (E_{Na^+})

$$ЕДС = E_0 - E_{Na+} = -60 - (+55) = -115 \text{ mV}$$

Нахлуването на голямо количество положително заредени товари във вътрешността на клетката води до деполяризация на мембраната и до генериране на ВПСП.

В действителност натриевите каналчета са сравнително слабо представени в постсинаптичната мембрана. Най-често ВПСП възниква при отваряне на относително по-слабо селективни катйонни каналчета, пропускащи едновременно както Na^+, така и K^+ йони (фиг. 4.25). Такъв тип каналчета, както бе отбелязано по-горе, се контролират от N-холинорецепторите. Електродвижещите сили за Na^+ и K^+ имат различни стойности, като $ЕДС_{Na+} > ЕДС_{K+}$

$$ЕДС_{Na+} = -115\text{mV}; \; ЕДС_{K+} = -60\ (-75) = +15\text{mV}$$

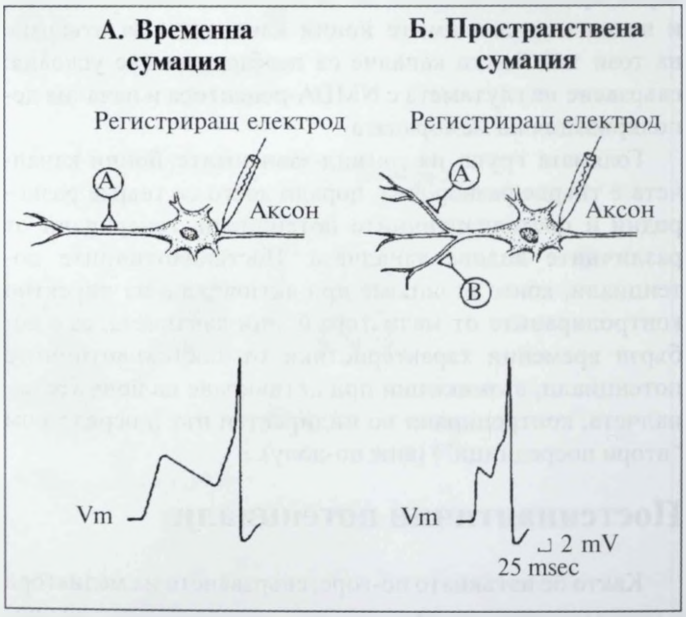
Поради това потокът от нахлуващите във вътрешността на клетката Na^+ йони значително превишава потока от напускащите клетката K^+ йони, вследствие на което се идва до деполяризация на мембраната. ВПСП възниква и при отваряне на Na^+-K^+-$Ca2^{2+}$ каналчета, контролирани от *NMDA*рецептора (за подробности виж *Видове медиатори; глутамат*).

Затварянето на K^+-каналчета предизвиква също ВПСП. При това се възпрепятства излизането на K^+ йони извън клетката. Натрупването на положителни товари във вътрешността на клетката води до деполяризация на мембраната и до генериране на ВПСП.

Генерирането на ЗПСП става по няколко начина: 1) чрез отваряне на Cl^- каналчета; 2) чрез отваряне на K^+ каналчета; 3) чрез затваряне на Na^+ каналчета. В първия случай е налице поток от Cl^-йони, придвижващи се към вътрешността на клетката. Натрупването на отрицателно заредени товари от вътрешната страна на мембраната води до нейната хиперполяризация и до генерирането на ЗПСП. Такъв механизъм на действие притежават задръжните медиатори глицин и γ-аминомаслената киселина (GABA), когато ефектът й се опосредства от GABAa рецептори (виж Видове медиатори: GABA). Отварянето на K^+ каналчета във втория случай предизвиква поток от K^+ йони, движещи се по посока на концентрационния си градиент отвътре навън. Тъй като вътрешността на клетката губи положителни товари, тя става по-негативно заредена, т.е. мембраната й се хиперполяризира. Такъв йонен механизъм притежава GABA, когато ефектът й се опосредствява от GABAb рецепторите. Затварянето на Na^+ каналчета при третия случай води до хиперполяризация на мембраната, дължаща се на натрупването на повече положителни товари от външната й страна. Генерирането на постсинаптични потенциали посредством механизми, включващи затварянето, а не отварянето на определени йонни каналчета, се осъществява обикновено от мембранни рецептори, контролиращи пермеабилитета на каналчето по индиректен път (чрез "втори посредници").

Сумация на постсинаптични потенциали. Тъй като върху дендритите и сомата на една нервна клетка окончават множество пресинаптични окончания, създават се условия за сумация на постсинаптични потенциали.

Съществуват два типа сумация: пространствена и временна (фиг. 4.26). При *пространствената сумация* се извършва взаимодействие между потенциалите, възникващи при едновременното възбуждане на две или повече съседно-разположени пресинаптични окончания. Взаимодействието е по типа на алгебричната сумация: т.е. ако двата постсинаптични потенциала са възбуждащи, но нито един от тях не е в състояние самостоятелно да доведе мембранния потенциал до Е*кр*, то едновременното им генериране приближава в по-висока степен стойността на мембранния потенциал до критичното ниво и увеличава вероятността за генериране на акционен потенциал. Обратно: пространствената сумация на един възбуден и един задръжен потенциал предизвиква отдалечаване на мембранния потенциал от Е*кр* в сравнение със състоянието му когато мембраната е под влиянието само на възбудния потенциал, което намалява шансовете на неврона за генериране на акционен потенциал. При *временната сумация* си взаимодействат два или повече постсинаптични потенциала, възникващи последователно, като всеки следващ постсинаптичен потенциал възниква преди още да е отзвучал предшестващият. Отделните постсинаптични потенциали могат да бъдат резултат от възбуждането както на едно и също, така и на различни пресинаптични окончания. Когато преди още да е отзвучал първия постсинап-



Фиг. 4.26.Временна и пространствена сумация на постсинаптични потенциали. А. Двукратното възбуждане в кратък период от време на едно и също пресинаптично окончание (A) предизвиква сумиране на два ВПСП, следващи един след друг. В резултат на това се достига критичното ниво на деполяризация и се генерира акционен потенциал *(временна сумация)*. **Б.** Краткотрайното възбуждане на две пресинаптични окончания (A) и (B) едновременно или с кратък интервал помежду им поражда два постсинаптични потенциала, които се сумират, в резултат на което се генерира акционен потенциал (*пространствена сумация)*.

тичен потенциал, в резултат на повторно възбуждане на същото или на съседно, близко разположено пресинаптично окончание възникне втори постсинаптичен потенциал, двата потенциала си взаимодействат, сумирайки се. Така на нивото на постсинаптичната мембрана чрез механизмите на пространствена и временна сумация се осъществяват взаимодействия между много и различни по характер постсинаптични потенциали, като постсинаптичната мембрана изпълнява функцията на своеобразно интегриращо устройство.

Известно е, че акционните потенциали възникват найлесно в областта на аксонното хълмче, където броят върху единица площ на потенциал-зависимите канали, участващи в генерирането на акционните потенциали, е най-голям. Постсинаптичните потенциали се разпространяват от мястото на възникването си (дендритите и сомата на неврона) до областта на аксонното хълмче електротонично, благодарение на пасивните електрични свойства на клетъчната мембрана. Голяма част от постсинаптичните потенциали, възникващи в областта на дендритите, затихват преди още да са достигнали до сомата на нервната клетка, тъй като поради малкото си напречно сечение и относително голямата си дължина дендритите притежават високо омично съпротивление. *Намалението на амплитудата на постсинаптичните потенциали недалече от мястото на генерирането им е обща закономерност на синаптичното предаване и се означава с термина разпространение с декремент.* Колкото по-близо до сомата е разположен даден дендритен синапс, толкова по-голямо е неговото участие в определяне на крайното състояние на соматичната мембрана.За разлика от дендритите сомата на неврона притежава ниско омично съпротивление, поради което всяка промяна в потенциала в която и да е нейна точка се разпространява почти веднага навсякъде из сомата.Това е от съществено значение, за да може соматичната мембрана да изпълнява успешно функциите си на интегриращо устройство. Ако в резултат на извършената интеграция стойността на мембранния потенциал в областта на аксонното хълмче достигне *Екр*, невронът генерира акционен потенциал, който започва да се разпространява по дължината на аксона; в противен случай акционен потенциал не се генерира.

Видове медиатори

Веществата, които изпълняват функцията на медиатори, могат да бъдат разделени на две големи групи: нискомолекулни съединения и невропептиди. Съществуват някои характерни особености, които различават едната група медиатори от другата. Нискомолекулните медиаторни съединения се синтезират на място, в областта на пресинаптичното окончание, докато невропептидите се синтезират в сомата на нервната клетка и се пренасят в посока към пресинаптичните окончания чрез механизмите на аксонален транспорт. Синаптичните везикули, в които се съхраняват двете основни групи медиатори, също са различни. Тези, в които се съхраняват невропептиди, са по-големи и с по-голяма оптична плътност. При отделяне на съдържимото им в синаптичната цепка те се свързват с участъци на пресинаптичната мембрана, различни от активните зони. Ефектът на нискомолекулните медиаторни съединения е бърз, докато ефектът на невропептидите е значително по-бавен, като те са в състояние да предизвикат дълготрайни промени в проницаемостта на йонните каналчета, а така също и изменения в броя на мембранните рецептори.

От крайните окончания на някои неврони се отделя повече от един медиатор. Обикновено един нискомолекулен, "класически" медиатор се съчетава с един или два невропептида. Характерни са съчетанията на ацетилхолин с вазоактивен интестинален невропептид (VIP); на норадреналин със соматостатин, енкефалини и невротензин; на допамин с холецистокинин. В тези случаи говорим за *котрансмисия*, а медиаторите, отделящи се от един и същи неврон, наричаме *котрансмитери (комедиатори)*.

Медиаторите, които не са се свързали с мембранните рецептори, се разграждат под влиянието на специфични ензими, съдържащи се в синаптичната цепка. Разпадните продукти се поемат от пресинаптичното окончание, където се използват при синтезата на нов медиатор (*рециклиране на медиатора*). Друг начин за инактивация е *обратното захващане* на неизразходвания медиатор от пресинаптичното окончание. В този процес в частност, както и в цялостното регулиране на количеството отделен медиатор в по-общ план, участват т.н. *пресинаптични мембранни рецептори*, описани неотдавна (виж по-долу). При метаболизирането на някои медиатори (глутамат, GABA) дейно участие взимат клетките на глиалната тъкан.

Първоначалното схващане, че мембранните рецептори са разположени единствено в постсинаптичната мембрана претърпя развитие. Бе показано, че мембранни рецептори има и в пресинаптичната мембрана. Те се наричат *пресинаптични рецептори* или *авторецептори*. Тяхната основна функция е да регулират количеството отделен медиатор от пресинаптичното окончание. При свързването на медиатора с рецептора се задействат G-протеини и втори посредници, които потискат по-нататъшното отделяне на медиатор от пресинаптичното окончание (отрицателна обратна връзка). В по-редки случаи пресинаптичните рецептори стимулират синтезата и отделянето на медиатор.

Нискомолекулни съединения:

Ацетилхолин

Медиатор, който се отделя от преганглийните нервни влакна на симпатиковия и парасимпатиков дял на ВНС, от крайните окончания на парасимпатиковия дял, от големите пирамидни клетки на моторната зона на кората, от спиналните моторни неврони, инервиращи скелетната мускулатура, както и от редица ядра на главния мозък.Той се синтезира в пресинаптичното окончание от *ацетилкоензим А* и *холин* в присъствието на ензима *холин ацетилтрансфераза*. В областта на синаптичната цепка ацетилхолинът се разгражда до ацетат и холин под действието на ензима *холинестераза*, като разпадните продукти се използват от пресинаптичното окончание за синтезата на нови количества ацетилхолин.

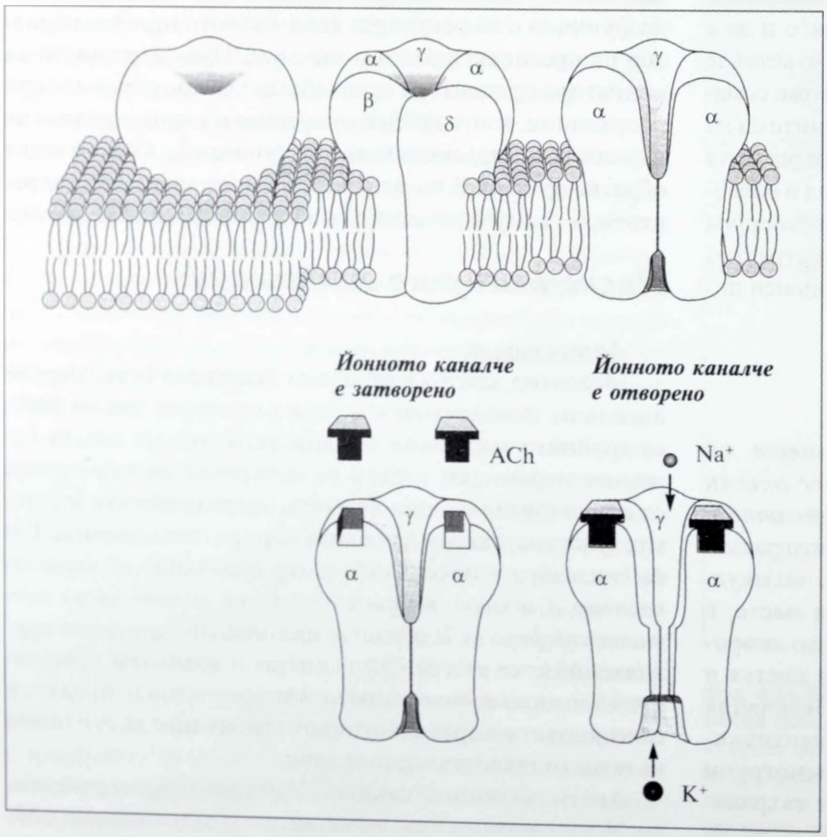
Ацетилхолинът се свързва с2типа мембранни рецептори: N-холинорецептори (чувствителни към никотин) и М-холинорецептори (чувствителни към мускарин).

N-холинорецепторите се намират в напречно-набраздените мускулни клетки, във вегетативните ганглии и в

ЦНС. Те са първите изолирани и клонирани мембранни рецептори. Отнасят се към групата на рецепторите, повлияващи директно пропускливостта на мембраната. N-холинорецепторът представлява йонно каналче, пропускливо за Na^+ и K^+, което се активира при свързване с ацетилхолина и води до деполяризация на клетъчната мембрана (фиг 4.27).

N-холинорецепторите са пентамери (изградени са от пет субединици). Тези, които са локализирани в нервно-мускулния синапс, съдържат две α, една β, една γ и една δ субединици (фиг 4.27), докато тези в ЦНС са изградени само от α и β субединици.

M-холинорецепторите се отнасят към групата на рецепторите, които контролират пермеабилитета на мембраната с посредничеството на различни системи от G-протеини и "втори посредници". Класически се подразделят на две основни групи: M1предизвикващи деполяризация (възбуждане) и M2 – предизвикващи хиперполяризация (задържане). При M1активация се наблюдава затваряне на K+каналчета с последваща деполяризация на клетъчната мембрана. Локализират се главно в ЦНС и в симпатиковите ганглии. Активирането на M_2холинорецепторите предизвиква отваряне на K^+каналчета (с посредничеството на G-протеин или, според други автори, с участието и на цАМФ). Това води до хиперполяризация на мембраната. Този тип рецептори опосредстват задръжния ефект на парасимпатикуса върху сърцевата мускулатура. Освен класическите два типа холино-рецептори, са описани още три допълнителни групи: M_3, M_4 и M_5. M_3-рецепторите водят до деполяризация. Те опосредстват секреторната активност на редица жлези (бронхиални, слюнчени и др.), както и съкращенията на гладката мускулатура на много вътрешни органи.



Фиг. 4.27. Пространствен модел на N-холинорецептора в нервно-мускулния синапс (по *Karlin et al.*). Рецепторът е изграден от пет субединици – две α, една β, една γ и една δ. Свързването по една молекула ацетилхолин (ACh) към всяка една от двете α субединици предизвиква отваряне на каналчето.

Биогенни амини

Към тази група се отнасят допамина, норадреналина (норепинефрин), адреналина (епинефрин) и серотонина (5-хидроксиптриптамин), като първите три се наричат още катехоламини.

Допаминът се образува от аминокиселината *тирозин*. Той се изявява както като самостоятелен медиатор, така и като прекурсор на норадреналина. Допаминът се изработва в редица ядра на ЦНС, между които и *substantia nigra*. Допаминергичните неврони на *substantia nigra* участват в регулацията на двигателната активност, включвайки се в в общи регулаторни нервни вериги с невроните на базалните ганглии. Увреждат се при болестта на Паркинсон, при която се прилага заместваща допаминова терапия с цел компенсиране на намаленото количество на допамин в ЦНС. Освен в регулация на двигателната активност, допаминът се включва като основен медиатор в т.н. дифузни модулиращи системи на мозъка, определящи функциите на челните и лимбични дялове на мозъчната кора.

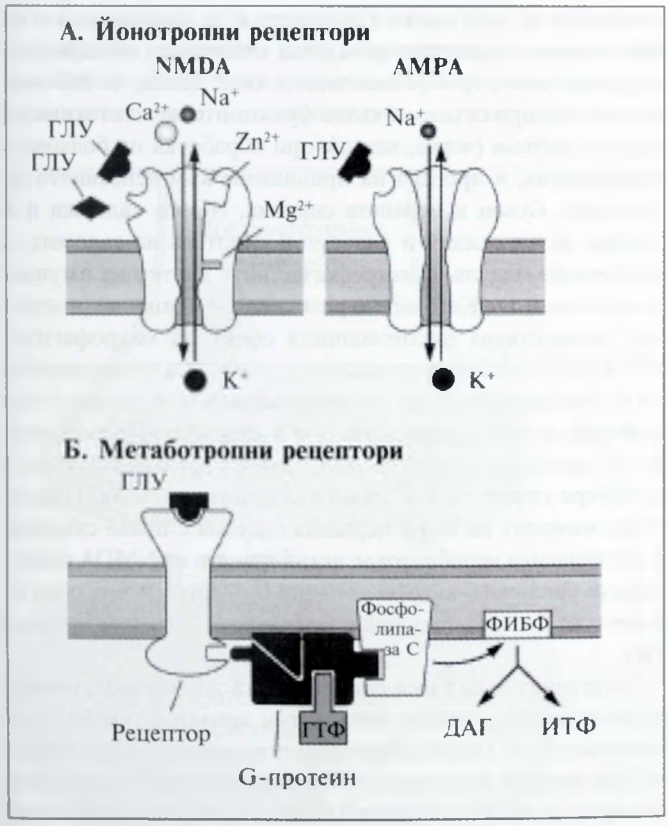
Норадреналинът се образува от *допам*ина с помощта на ензима *допамин β-хидроксилаза*. Отделя се от крайните окончания на симпатиковите нервни влакна (заедно с малки количества адреналин), както и от влакната на невроните в *locus coeruleus* в областта на моста, откъдето достига до различни части на мозъка, контролирайки общия тонус и настроението. *Норадреналинът и адреналинът осъществяват своя ефект посредством две групи адренергични рецептори: α и β. Всяка група се подразделя поне на още две подгрупи: α_1, α_2, β_1 и β_2 мембранни рецептори.* Норадреналинът проявява афинитет към α_1, α_2 и β_1 рецепторите, а адреналинът към всички подвидове на α и на β рецепторите. α_1 рецепторите се локализират в гладко-мускулните клетки на кръвоносните съдове, където при активирането се предизвикват деполяризация и последваща вазоконстрикция. α_2 рецепторите са разположени предимно пресинаптично: счита се, че потискат отделянето на медиатор. β_1 рецепторите реализират симпатиковия ефект върху сърцевата мускулатура както и върху ЮГА на бъбрека. Активирането им е свързано с деполяризация на клетъчната мембрана и възбуждане на съответната структура. β_2 рецепторите се намират в гладката мускулатура на съдовете, на дихателните пътища, в жлезистите клетки. Тяхното активиране е свързано с хиперполяризация на клетъчната мембрана и потискане на функциите на съответния орган (релаксация на гладко-мускулната клетка, намаление на секреторната активност на жлезистите клетки и т.н.). β_2 рецепторите се отнасят към групата на рецепторите, контролиращи по индиректен път йонната проницаемост. Те осъществяват своя ефект посредством аденилатциклазата.

Описаните неотдавна β3 рецептори се локализират в мастната тъкан, където медиират гликолизата.

Освен в постсинаптичната мембрана, α и β адренергични рецептори се намират и в пресинаптичната мембрана, където участвуват в регулацията на количеството отделен медиатор, взаимодействайки с катехоламините в синаптичната цепка и контролирайки тяхното обратно захващане от пресинаптичното окончание (виж по-долу).

Серотонинът се образува от аминокиселината *триптофан* с помощта на ензима *триптофан хидроксилаза*. Той се изработва в различни части на ЦНС, като особено добре е представен в областта на мозъчния ствол (*nucleus raphe*). Участва при контролиране на настроението и съня. Регулира предаването на информацията по болковите пътища. Серотонинът осъществява своя ефект посредством няколко различни групи рецептори: 5HT-1A – C, 5HT-2, 5HT-3 и т.н. като активирането на някои от тях е свързано с възникването на възбудни, а на други с възникването на задръжни ПСП.

Инактивирането на биогенните амини, които вече са изпълнили функцията си на медиатор, става по два начина: 1) чрез обратно захващане от пресинаптичното окончание, където те се подлагат на рециклиране; по този начин се инактивират около 80% от общото количество биогенни амини. 2) чрез разграждането им от ензимите *моноаминооксидаза (МАО)* и *катехол-орто-метилтрансфераза (КОМТ)*, като разпадните продукти се използват при синтезата на нови количества медиатор; този начин на инактивиране се използва при около 20% от катехоламините. Процесът на обратно захващане зависи от специфични рецептори и транспортни протеини, локализирани в пресинаптичното окончание. Той е изключително податлив на действието на различни медикаменти. Например, амфетаминът и кокаинът потискат обратното захващане на катехоламините, докато част от антидепресантите потискат обратното захващане на серотонина.



Фиг. 4.28. Видове глутаматни рецептори: А. Йонотропни (директно контролиращи йонната проницаемост). **Б**. Метаботропни (индиректно контролиращи йонната проницаемост). Към йонотропните рецептори се отнася *NMDA*-рецепторът, който контролира активността на каналче, пропускащо Na^+, K^+ и Ca^{2+} и AMPA-рецепторът, който контролира активността на каналче, пропускащо Na^+ и K^+. Освен активен център за свързване с глутамата (ГЛУ), йонотропните рецептори притежават и допълнителни места за свързване с глицин (ГЛИ), Zn^+, Mg^{2+}. Представеният на фигурата метаботропен рецептор контролира образуването на "вторичните посредници" инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ) от фосфатидил инозитол бифосфата (ФИБФ) на клетъчната мембрана.

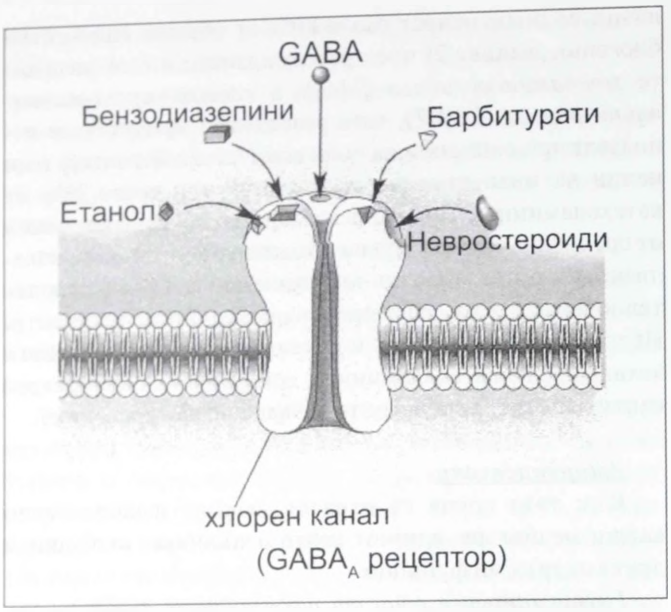
Аминокиселини

Към тази група се отнасят няколко изключително важни медиатора, едни от които изпълняват възбудни, а други задръжни функции.

Глутаматът *е един от най-мощните възбудни медиатори в ЦНС.* Образува се от *α -кетоглутарата* в цикъла на трикарбоновите киселини. Осъществява своя ефект посредством различни типове глутаматни рецептори, някои от които повлияват йонната проницаемост директно (*йонотропни глутаматни рецептори*), а други посредством "втори посредници" (*метаботропни глутаматни рецептори*) (фиг. 4.28). Засега най-добре са проучени NMDA(N-метил-D-аспартат) рецепторите и AMPA(α-амино-3хидрокси-5-метилизоксазол-пропионат) рецепторите. И двата типа водят до деполяризация, последвана от активиране на функциите на структурата, в която се намират.

NMDA-рецепторът (фиг. 4.28 А) е йонотропен глутаматен рецептор, пропускащ три вида йони: Na^+, K^+ и Ca^{2+}. В състояние на покой ($E=E_0$) луменът на каналчето е блокиран от Mg^{2+}, като "разблокирането" му се осъществява при деполяризация на мембраната. За активирането на NMDA-рецептора са необходими две условия: свързване на глутамата с рецептора и деполяризация на мембраната. От изложеното става ясно, че NMDA-рецепторът притежава едновременно характерните особености както на потенциал-зависимите, така и на лиганд-зависимите йонни каналчета, като по такъв начин заема особено място сред рецепторите. AMPA-рецепторът също повлиява директно йонната проницаемост, контролирайки активността на каналче, пропускащо главно Na^+ и K^+ йони. Той обикновено действа в съдружие с разположения по съседство NMDAрецептор. Освободеният от пресинаптичното окончание глутамат се свързва и с двата типа рецептори. Най-напред, обаче, се активира AMPA-рецептора, за когото единственото и достатъчно условие за активация е свързването с медиатора. Възникналата деполяризация се разпространява пасивно по мембраната и достига до NMDAрецептор, при което магнезиевият катион, привлечен от негативитета на деполяризирания участък, напуска лумена на NMDA-рецептора и предизвиква активирането му.

При определени условия глутаматът може да бъде силно токсичен за нервната тъкан. В условията на тъканна култура даже краткотрайното излагане на високи концентрации глутамат води до загиване на редица неврони. Въпреки че този ефект може да се опосредства и от други глутаматни рецептори, счита се, че основна



Фиг. 4.29. GABAa рецептор. Изграден е от пет субединици, които формират хлорен канал. Показани са свързващите места за медиатора и съединенията, модулиращите активността на канала.

роля в този процес изпълняват NMDA-рецепторите, при активирането на които се идва до нахлуване на големи количества Ca^{2+} през контролираните от тях йонни канали. Високата вътреклетъчна концентрация на Ca^{2+} може да доведе до активиране на редица Ca^{2+}зависими протеази и до натрупване на големи количества *свободни радикали*, които са силно токсични за клетката. Допуска се, че загиването на голям брой неврони по време на продължителни гърчове в условията на *status epilepticus* също се дължи на токсичното действие на глутамата.

Токсичните ефекти на глутамата се проявяват и в патогенезата на инсулта и при всички други случаи, когато страда мозъчното кръвообръщение. Липсата на достатъчно кислород се отразява на нормалното функциониране на йонните помпи (недоимък на АТФ), което води до деполяризация на клетъчните мембрани. Това от своя страна активира NMDA рецепторите, което причинява загуба на голям брой неврони по описания вече механизъм. Медикаменти, които селективно блокират NMDAрецепторите, се изпитват клинично с оглед предотвратяване на токсичния ефект на глутамата в тези случаи.

γ-аминомаслената киселина (GABA) *изпълнява функциите на мощен задръжен медиатор в ЦНС.* Образува се от глутамата с помощта на ензима *глутаматдекарбоксилаза.* Осъществява ефекта си посредством три типа мембранни рецептори: GABAa, GABAb и GABAc. (съгласно класическата класификация) GABAa и GABAc са йонотропни рецептори, докато GABAb е метаботропен рецептор.

GABAa рецепторът представлява йонно каналче, селективно за Cl йони, при активирането на което възниква ЗПСП. Барбитурати и бензодиазепини (медикаментите диазепам, валиум, либриум и др.), използвани в клиниката като седативни (успокоителни) и антиконвулсантни средства, улесняват отварянето на йонното каналче (фиг. 4.29).GABAc рецепторът също представлява хлорен канал, но токовете, протичащи през него се различават по своята характеристика от токовете на GABAa рецептора. Липсват и характерните за GABAa рецептора залавни места. Съгласно последните класификации, GABAc рецепторът се разглежда като подвид на GABAa рецепторът и се означава като GABAa (ρ), като ρ (ро) е названието на типа субединици, които го изграждат.

Активирането на GABAb рецепторите води до възникване на ЗПСП, който, обаче, се дължи на отваряне на K^+ каналчета с посредничеството на един G-протеин.

Глицинът изпълнява функциите на задръжен медиатор на различни места в ЦНС. Води до възникването на ЗПСП, увеличавайки проницаемостта за Clйони. Преустановяването на синаптичното действие на аминокиселините се осъществява частично чрез обратно захващане от пресинаптичното окончание и частично чрез разграждането им в глиалните клетки, откъдето разпадните продукти се насочват към пресинаптичното окончание и се подлагат на рециклиране.

Други нискомолекулни медиатори

Азотния оксид (NO) е един необикновен медиатор. Той не се съхранява в синаптични везикули, защото благодарение на малката си газообразна молекула преминава безпрепятствено през синаптичните мембрани, без да се свързва със специфични рецептори. Образува се от L -аргинина под влиянието на ензима *азотен оксид синтаза (NOS).* Разпределението на този ензим е показател и за локализацията на NO, а именно: клетките на кората, хипокампа, хипофизата, *corpus striatum*, гръбначния мозък. Има данни, че NO взима участие при осъществяване функциите на вегетативната нервна система (черва, пенис), при обработка на болковата информация, в процеса на привикване към действието на опиатите. Освен в нервната система, NO се съдържа и в редица други тъкани и системи в ендотела на съдовете, в бъбречната медула, в макрофагиалните клетки на имунната система и т.н. Като силно реактивно съединение (именно той осъществява цитотоксичния ефект на макрофагите), NO не се синтезира непрекъснато, а само при активиране на NOS, което се извършва под влиянието на много и различни фактори. Азотен оксид синтазата в макрофагите се активира от редица цитокини, докато тази в нервната система се активира главно от Ca^{2+}калмодулиновата система. Поради това синтезата на NO в нервната система е пряко свързана с глутаматния метаболизъм: активирането на NMDA рецепторите увеличава вътреклетъчния Ca^{2+}, стимулира образуването на Ca^{2+}калмодулинов комплекс и NOS, а оттам и на NO.

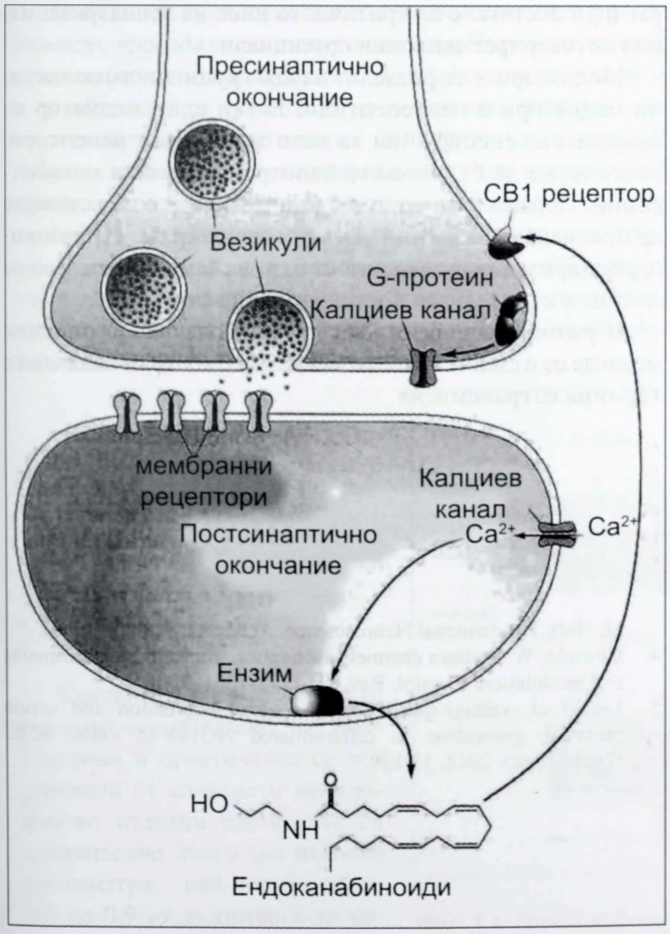
Азотният оксид има способността да активира редица протеини, образувайки ковалентни връзки с тях. При активирането на гуанилатциклазата, например, се увеличава цГМФ един от доказаните "втори посредници" в клетката. Има данни, че NO улеснява и освобождаването на медиатор от синаптичните везикули, подпомагайки тяхното фосфорилиране с посредничеството на гуанилатциклазата.

Ендоканабиноиди. Едно от най-вълнуващите открития през последните години е откриването на ендогенните канабиноиди (ендоканабиноиди). Първоначално бяха изолирани канабиноидните рецептори (CB1 и CB2) тези, с които се свързва хашишът, извличан от индийския коноп (*Canabis sativa*, *Canabis indica*) и използван заради неговия психотропен ефект. Впоследствие бяха открити и ендоканабиноидите естествените лиганди на тези рецептори. Ендоканабиноидите представляват малки липидни

молекули, отделяни от постсинаптичния и въздействащи върху пресинаптичния неврон (фиг. 4.30). Тази необичайна посока на въздействие ги нареди сред едни от първите известни *ретроградни месенджъри* (NO също може да действа в ретроградна посока). Макар че функциите на ендоканабиноидите все още не са напълно изяснени, допуска се, че те участват в контролиране на синаптичното предаване по следния начин. Синтезата на ендоканабиноиди силно се потенцира в неврони, генериращи мощен разряд от акционни потенциали (най-вероятно поради рязкото нарастване на вътрекалциевата концентрация). Тъй като не се съхраняват в синаптични везикули и с лекота преминават през клетъчната мембрана, ендоканабиноидите бързо напускат неврона и проникват в съседните тъкани. Там те се свързват със СВрецепторите, голяма част от които са разположени пресинаптично, като така повлияват отделянето на медиатор от пресинаптичното окончанание. Канабиноидни рецептори са описани в редица области на мозъка, имащи отношение към регулация на движенията, обработка на болковата информация, глада и апетита и др. Канабиноидни рецептори съществуват и в имунната система.

Невропептиди:

Както бе отбелязано вече, невропептидите, изпълняващи медиаторна функция, се синтезират в сомата на нервната клетка, където се включват в секреторни везикули



Фиг. 4.30. Ендоканабиноидите като „ретроградни месенджъри". Повече подробности – в текста.

и под тази форма се пренасят чрез механизмите на бърз аксонален транспорт (виж. гл.18) към пресинаптичните окончания. Там те се включват в специфични синаптични везикули и се отделят в синаптичната цепка при деполяризация на пресинаптичното окончание. Характерно за невропептидите е, че те не подлежат на обратно захващане от пресинаптичното окончание след осъществяване на синаптичното им действие. Инактивират се под влиянието на специфични протеази, поради което са твърде нетрайни като съединения.

Броят на описаните невропептиди, изпълняващи функцията на медиатори, нараства непрекъснато. Част от тях са близки по химически състав до някои хормони, което доказва наличието на общи характерни особености в двата основни начина на регулация: нервната и хуморалната. Най-общо невропептидите могат да бъдат разделени на няколко групи, като във всяка група са включени сходни по своя състав и действие вещества. По-важните групи са следните: *гастрини* (гастрин, холецистокинин), *секретини* (секретин, вазоактивен интестинален пептид *VIP*, гастрин инхибиращ пептид GIP, глюкагон), *соматостатини* (соматостатин, панкреатичен полипептид), *инсулини* (инсулин, соматомедини, нервен растежен фактор), *тахикинини* (субстанция *P*), *ендогенни опиати* (енкефалини и ендорфини).

Невропептидите от една и съща група произхождат от един или няколко прекурсора белтъчни молекули, от които чрез отцепване се образуват биологично-активните съставки. Ендогенните опиати, например, произхождат от три прекурсорни форми: преопиомеланокортин, продинорфин и проенкефалин. Преопиомеланокортинът е родоначалник на β ендорфина (но също така и на АКТХ, на МСИ и др.), проенкефалина на *met*-енкефалина и *leu*-енкефалина, а продинорфина на динорфина. Ендогенните опиати изпълняват функцията на медиатори в различни области на централната и периферна нервна система, като особено подчертано е участието им в преработката и предаването на болковата информация. Те реализират своя ефект посредством три групи опиатни рецептори: μ(мю), δ (делта) и к(капа). β -ендорфинът взаимодейства предимно с μ, *met*-енкефалинът и *leu*-енкефалинът предимно с δ, а динорфинът предимно с к рецепторите.

Обобщение

Нервната и мускулната тъкана са възбудими тъкани и като такива притежават свойствата възбудимост и проводимост. Възбуждането е свойството на клетките да отговарят на определени дразнители с промени в мембранния си потенциал. Последният се определя от разпределението на йоните от двете страни на клетъчната мембрана и от пропускливостта на мембраната за различните йони. Основно значение за асиметричното разпределение на йоните има натриево-калиевата помпа. Стойността на мембранния потенциал може да се намери чрез уравнението на Голдман-Ходжкин-Кац. При покой тази стойност е известна като потенциал на покой. Последният зависи предимно от разпределението на калиевите йони от двете страни на мембраната.

При дразнене на клетките на възбудимите тъкани мембранната проницаемост за йоните се променя и това води до промяна в мембранния им потенциал. Тази промяна може да се прояви в локални рецепторни или постсинаптични потенциали или може да се разпространи по мембраната като потенциал на действие (акционен потенциал).

Промените в мембранния потенциал се обуславят от наличието на регулируеми йонни канали в мембраните на възбудимите тъкани. За потенциала на действие основно значение имат зависимите от потенциала канали за натрий, за калий или за калций. Промяната в проницаемостта става значима когато мембранният потенциал надминеопределено критично ниво на деполяризация. Стимули, които предизвикват такава деполяризация са известни като прагови стимули. Критичното ниво и силата на праговия стимул са мярка за възбудимостта

При деполяризация, достигаща критичното ниво, зависимите от потенциала натриеви канали се активират, което води до увеличаване на първоначалната деполяризация и активиране на нови натриеви канали. Тази своеобразна положителна обратна връзка стои в основата на генериране на възходящото рамо на потенциала на действие. Последващата бърза реполяризация се дължи на забавено активиране на калиеви канали и спонтанно инактивиране на натриевите канали. Поради бързия си ход на развитие, потенциалът на действие е известен още като нервен импулс. По време на потенциала на действие се наблюдава т. нар. рефрактерност: клетките са невъзприемчиви към друго дразнене. Тя зависи от времевия ход на активиране и инактивиране на регулируемите йонни канали.

Възникналите промени в мембранния потенциал могат да се разпространяват пасивно по мембраната на възбудимите клетки. Това разпространение обаче е със затихване и поради това има локален характер. За разлика от това потенциалът на действие при разпространението си не променя своята амплитуда и за него е приложим законът за всичко или нищо. Разпространението на потенциалът на действие по нервните влакна става с различна скорост. Последната зависи съществено от дебелината на нервните влакна. По-дебелите влакна провеждат нервните импулси с по-висока скорост. Наличието на миелинова обвивка увеличава значително скоростта на провеждане, тъй като потенциалите на действие се генерират в областта на прищъпванията на Ранвие и провеждането става салтаторно. В зависимост от скоростта на провеждане, дебелината и наличието на миелинова обвивка нервните влакна могат да бъдат класифицирани в отделни групи.

Синапс наричаме мястото на контакт и взаимодействие между две клетки, където се извършва предаване на информация под формата на специфични сигнали, разменяни между клетките. Синапсите биват електрични и химични. При химичните синапси, които са по-многобройни от електричните, предаването се осъществява посредством медиатор (невротрансмитер), който се отделя от пресинаптичното окончание и се свързва с мембранни рецептори, разположени в постсинаптичното окончание. Съществуват два вида мембранни рецептори – йонотропни и метаботропни (G-протеин свързани). В резултат на взаимодействието на медиатора с постсинаптичните мембранни рецептори се променя пермеабилитетът на постсинаптичната мембрана (чрез директни или индиректни въздействия) и възниква постсинаптичен потенциал.

Постсинаптичните потенциали биват възбудни и задръжни. Тяхната амплитуда зависи от количеството медиатор, взаимодействал с постсинаптичните мембранни рецептори. Постсинаптичните потенциали се сумират в пространството и времето (пространствена и временна сумация, съответно) и се разпространяват с декремент по мембраната на нервната клетка. Като резултат от интеграцията на множество постсинаптични потенциали, електровъзбудимите части на неврона аксонът и неговите разклонения, генерират (при достигане на критичното ниво на деполяризация) или не генерират акционни потенциали.

Медиаторите се разделят на две групи: нискомолекулни медиатори и невропептиди. Всеки един медиатор се свързва със специфични за него мембранни рецептори, които може да бъдат както йонотропни, така и метаботропни. Поради това един и същи медиатор е в състояние да предизвика различни ефекти – деполяризация или хиперполяризация, в зависимост от това какви рецептори са налице в съответната постсинаптична структура.

В редица случаи от едно и също нервно окончание може да се отделят няколко медиатора, което се означава с термина котрансмисия.

Литература

1. Aidley, D. J. The physiology of excitable cells. Cambridge University Press, 1996.
2. Hille, B. Ion channels of Excitable membranes. Sinauer Associates, 2001.
3. Squire L., Bloom F., Connell S., Roberts J., Spitzer N. & Zigmond M. (Ed). Fundamental Neuroscience. Academic Press, 2003.
4. Ulbricht, W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation, Physiol. Rev. 85: 1271-1301, 2005.
5. Liu et al. voltage-geted sodium chanel expression and action potential generation in differentiated NG108-15 cells. BMC Neuroscience 2012, 13:129

ФИЗИОЛОГИЯ НА МУСКУЛИТЕ 5.

Мускулите са активната част на опорнодвигателната система. Те създават силата, която привежда в движение лостовите системи на скелета и така спомагат за придвижване на тялото и неговите части в пространството и за поддържане на позата и противодействуване на земното притегляне. Не така явно е движението на вътрешните органи при изпълняване на функциите им, което пак става с помощта на мускули. *Въз основа на функционалните си и структурни особености, мускулите в организма се делят на скелетни мускули, гладки мускули и сърдечен мускул.* При наблюдение под микроскоп клетките на скелетните мускули имат редуващи се тъмни и светли ивици и поради това са известни още като *напречнонабраздени мускули.* Напречна набразденост притежава и сърдечният мускул, докато такава отсъствува при мускулите, изграждащи стените на вътрешните органи, поради което те са известни като *гладки мускули.* Скелетните мускули са под контрол на соматичната нервна система, докато другите два вида се инервират от вегетативната нервна система и съкращенията им са неволеви.

Всички мускули притежават основните свойства *възбудимост*, *проводимост* и *съкратимост*. Първите две свойства са типични за възбудимите тъкани (мускулна и нервна) и се обуславят от свойствата на клетъчната мембрана, докато свойството съкратимост е специфично за мускулната тъкан и зависи от специализирани клетъчни органели. Въпреки че механизмът на мускулното съкращение е сходен при различните видове мускули, те имат своите характерни особености, които ги правят пригодни за изпълняваната от тях функция - движение на частите на тялото при скелетните мускули, двигателна активност на вътрешните органи и помпената функция на сърцето.

Скелетни мускули

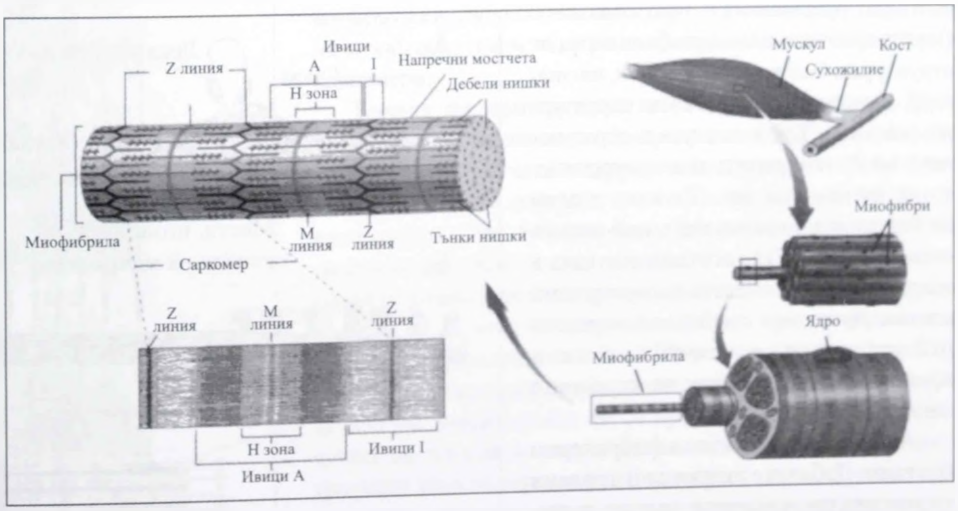
Функционално устройство

Клетките на скелетните мускули, *миофибрите*, са многоядрени и практически са образувани от сливането на множество отделни клетки. Те са сравнително дълги (до няколко сантиметра, най-често около 0.6 до 0.9 от дължината на целия мускул), а диаметърът им обикновено е в границите от 10 до 100 μm. Известни са още като мускулни влакна. Те са групирани в отделни мускулни снопчета, които от своя страна образуват целия мускул (Фиг. 5.1). Снопчетата са обвити от съединителна тъкан (перимизиум), която дава допълнителни повлекла вътре в тях (ендомизиум), обгръщащи всяко отделно мускулно влакно. Отвън целият мускул е обвит с лист от плътна съединителна тъкан, епимизиум.

Мускулните клетки, както всички клетки на организма имат клетъчна мембрана, *сарколема*, и цитоплазма, *саркоплазма*. Около 20 % от обема на клетката може да бъде зает от митохондрии, които са главните органели, свързани с доставянето на енергия от окислителните процеси в клетката. Енергията се съхранява в макроергичните връзки на АТФ; той се разгражда на АДФ и фосфатен остатък с освобождаването на енергия. Мускулната клетка съдържа мастни капчици и определени запаси от глюкоза под формата на гликоген, образуващ малки гранули в клетката, а също и множество ензимни системи, необходими за нормалната обмяна на веществата.

Микроскопски строеж на мускулната клетка

При наблюдение под микроскоп се забелязва, че мускулната клетка съдържа множество микровлакна, *миофибрили*, преминаващи по цялата ѝ дължина (Фиг. 5.1). Всяка миофибрила има диаметър около 1 μm, като в една клетка броят им може да надхвърли 1000. Самите миофибрили са изградени от още по-тънки нишки, *миофиламенти*, които са няколко вида. Последните не са безразборно струпани, а

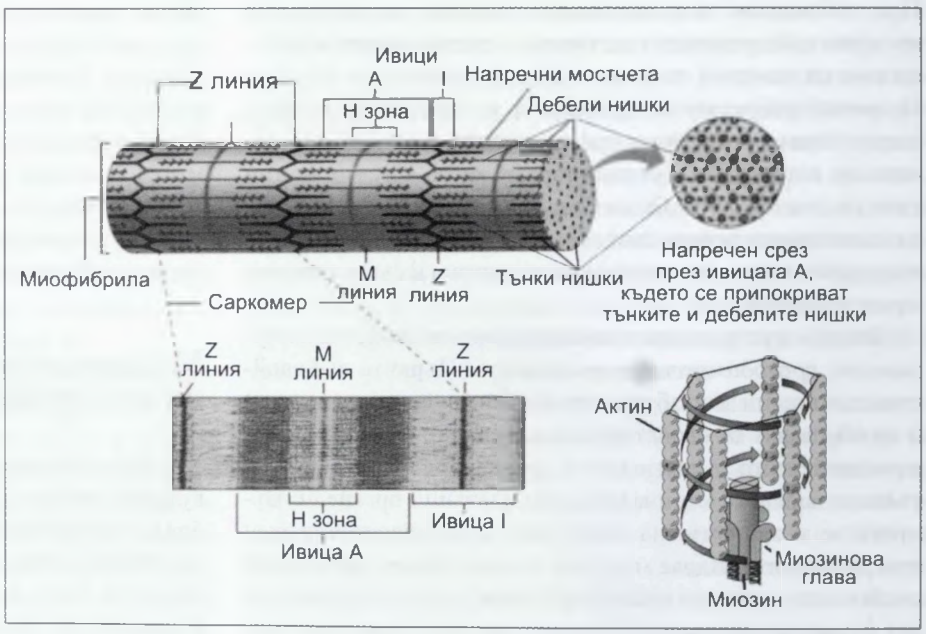


Фиг. 5.1. Функционално устройство на скелетните мускули. Изотропната зона (I) е по-светла и съдържа тънки нишки. Анизотропната зона (A) е тъмна и съдържа дебели нишки, които се припокриват с тънките в периферните участъци на зоната. Редуването на изотропни и анизотропни зони обуславя напречната набразденост на мускула.

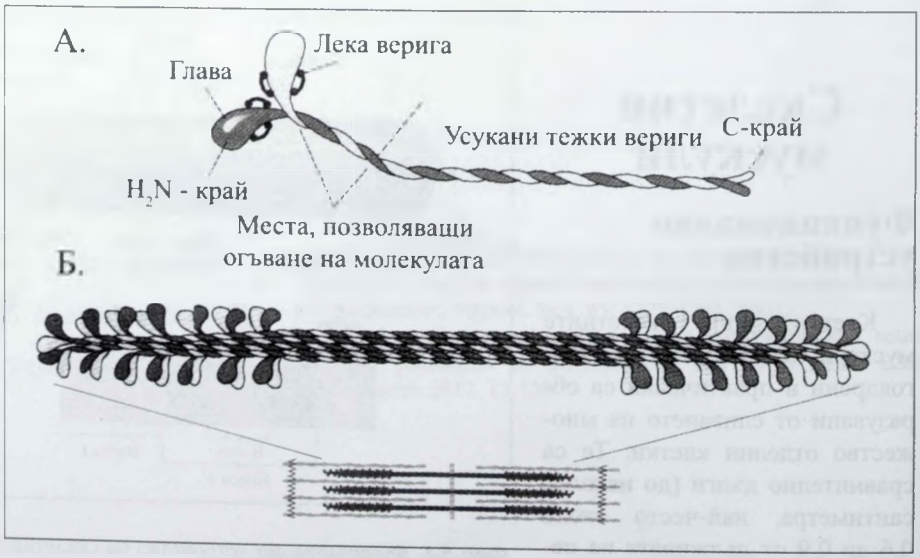
следват строго определен ред на подреждане. Оказва се, че всяка миофибрила е сноп от последователно редуващи се и подредени по определен начин миофиламенти. Специфичното подреждане на миофиламентите изгражда повтарящата се структура по дължината на миофибрилите, наречена *саркомер* (Фиг. 5.1, Фиг. 5.2). Дължината на последния е около 2.2 μm и по дължината на една миофибрила се редуват последователно хиляди саркомери. Саркомерът е изграден от няколко вида белтъчни молекули, сред които основно място заемат *миозинът* и *актинът*. Те образуват съответно дебели и тънки нишки (Фиг. 5.2). Дебелите (миозиновите) нишки заемат централната част на саркомера, като от двете страни се припокриват с тънките (актиновите) нишки. Последните се прикрепят за *Z-мембраните*, които ограничават саркомера от двете му страни. Частта на саркомера, където се разположени миозиновите нишки при светлинна микроскопия изглежда по-тъмна и се означава като *анизотропна* (A) зона за разлика от по-светлите, *изотропни* (I) зони от двете й страни, в които се намират само актинови нишки. Така по дължината на миофибрилата се наблюдават последователно светли и тъмни ивици, като светлите се образуват от две изотропни зони на съседни саркомери. Тъй като мускулното влакно съдържа много миофибрили и при всички тях подреждането е едно и също, под микроскоп се създава впечатлението за напречна набразденост. При напречен срез саркомерът ще изглежда различно в зависимост от това къде минава равнината на среза. Ако тя е през средата на саркомера, ще се видят само миозиновите нишки, при по-странично попадение ще се видят миозинови и заобикалящи ги, хексагонално разположени, актинови нишки и ако срезът е в изотропната зона ще се видят само актинови нишки. Между Z-мембраните са разположени нишките на основните съкратителни белтъци (*актинът* и *миозинът*) заедно с няколко регулаторни белтъци (*тропонин*, *тропомиозин*). Саркомерът като цяло е стабилизиран от структурни белтъци: α-*актинин*, *титин* и др. α-актининът има важно структурно значение. Той участвува в образуването на Z-мембраните и в прикрепянето на актина към тях. Титинът е един от белтъците в организма с най-голямо молекулно тегло и е основна съставка в изграждането на скелета на мускулната клетка. До голяма степен той определя нейните пасивни еластични свойства и правилното подреждане на отделните миофиламенти.

Актинът и миозинът са фибрилерни белтъци. Дебелите нишки са изградени от миозинови мономери, имащи дълга, пръчковидна част и удебелена глава. Пръчковидната част е изградена от две спирално завити "тежки" вериги, които завършват с глави (Фиг. 5.3). В областта на главата са прикрепени две "леки" вериги, които играят важна роля в механизма и регулацията на мускулното съкращение. Миозиновите мономери образуват дебелите нишки, свързвайки се с дългата си част, като главите им се издават на 19 nm встрани, подобно на израстъци, от така образуваната нишка (Фиг. 5.3). Пръчковидната част на молекулата съдържа по-подвижен участък на около 45 nm от главата, който може леко да се огъва и да служи като "става" по време на съкращението (Фиг. 5.3, стрелката на Фиг. 5.4). Поради характерния начин на завиване на дългата част на мономерите главите са подредени спираловидно със стъпка около 43 nm, повтаряща се през всеки шест напречно подаващи се глави.

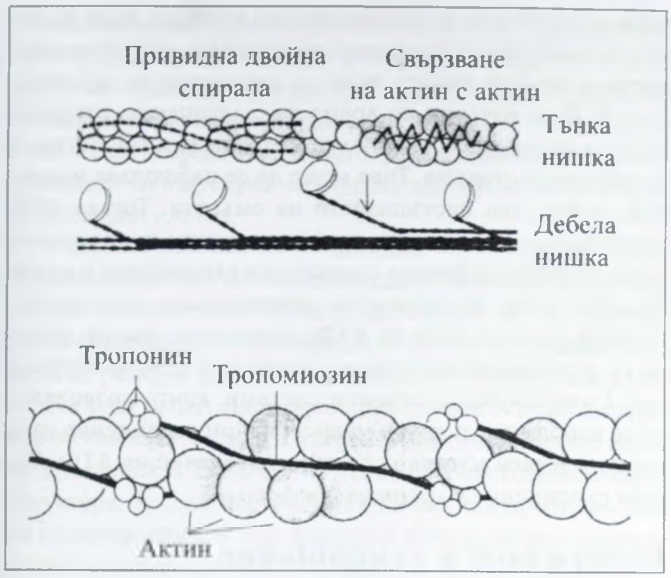
В средата миозиновите нишки имат гладък участък, тъй като там мономерите се свързват опашка с опашка. Тази средна зона на свързване е известна като М-линия и разделя леко просветлената част (Н-зоната), където няма припокриване между актинови и миозинови нишки. М-зо-



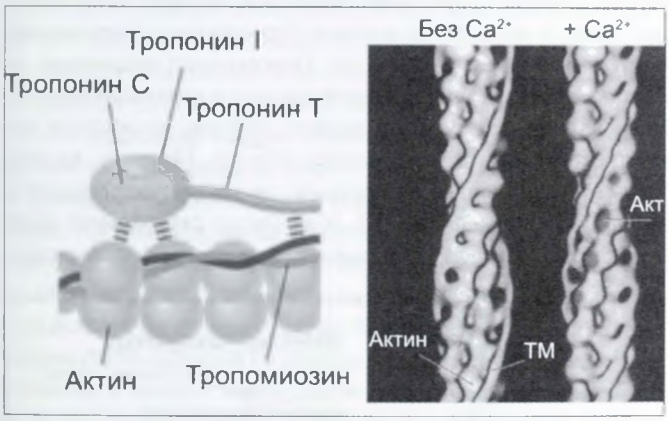
Фиг. 5. 2. Схема на саркомера и взаимното разположение на тънките и дебелите нишки.



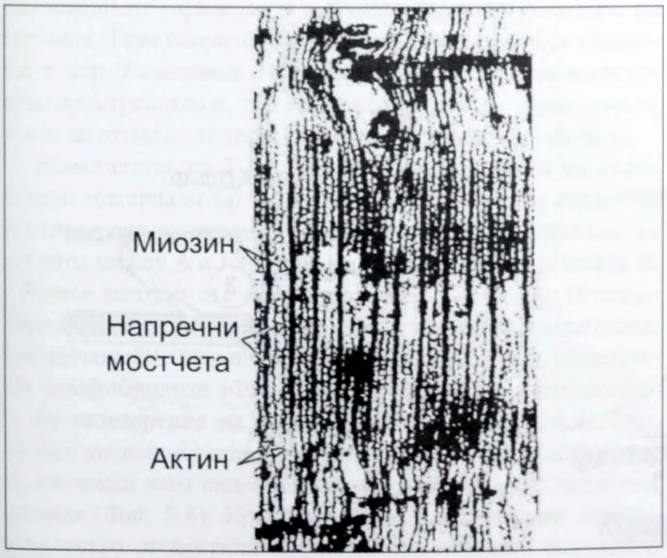
Фиг. 5. 3. Устройство на дебелите (миозинови) нишки. А. Миозинов мономер. Б. Миозинова нишка, резултат от полимеризацията на множество миозинови мономери.



Фиг. 5. 4. Устройство на тънките (актинови) нишки. Горе е показано разположението на тънките (актинови) спрямо дебелите (миозинови) нишки, а долу – взаимното разположение на актин, тропонин и тропомиозин в тънката нишка.



Фиг. 5. 5. Тропонин и тропомиозин в тънката нишка. ТМ – тропомиозин; АктМ – активни центрове за свързване с миозина.



Фиг. 5. 6. Електронна микрография на скелетен мускул. Със стрелки са означени актинът, миозинът и напречните мостчета между тях.

ната разделя саркомера на две функционално симетрични половини, като миозиновите глави на двете части са ориентирани в противоположна посока.

Тънките нишки също са изградени от множество мономери, т. нар. глобулерен или G-актин. Последователно подредените двойки от G-актин образуват две дълги вериги от F (фибрилерен) актин (Фиг. 5.4). Тъй като всяка следваща двойка е леко завъртяна спрямо предишната, създава се впечатление за двойно спирално завити нишки.

Тясно свързани с актина са други два белтъка - *тропонин* и *тропомиозин* (Фиг. 5.4, Фиг. 5.5). Те се прикрепят към актиновите нишки и играят важна роля в механизма на мускулното съкращение. Тропомиозинът е сравнително къс фибрилерен белтък, който се намира в браздата на двойната актинова нишка. По актиновата нишка се намират активни центрове, които могат да се свързват с миозиновите нишки. Тропомиозинът покрива тези центрове и при покой възпрепятствува свързването на актина и миозина. Тропонинът е прикрепен към тропомиозина и има регулаторна роля. Той има три субединици, С, I и Т, и в зависимост от вътреклетъчната концентрация на калциевите йони може да издърпва тропомиозина от активните центрове на актина и така последният да се свърже с миозина в актомиозинов комплекс.

Разгледаните дотук белтъчни молекули са пряко свързани с механизма и регулацията на мускулното съкращение. Освен тропонин и тропомиозин към регулиращите белтъци могат да се отнесат и някои ензими, които имат специфична роля за мускулното съкращение, напр. креатинкиназата.

Механизъм на мускулното съкращение

По време на мускулното съкращение мускулът се скъсява вследствие на промяна във взаимното разположение на актиновите и миозиновите нишки. Механизмът, по който става това, се обяснява с "теорията за приплъзващите се филаменти". Основният факт, подкрепящ тази теория е наблюдението, че при съкращение на мускула анизотропната зона запазва дължината си, докато изотропната зона и саркомерът като цяло се скъсяват. По този начин съкращението на мускула се явява сбор от съкращението на отделните му саркомери.

Теория на приплъзването (Ходжкин-Хъксли). Причината за приплъзване на миофиламентите е образуването на напречни мостчета между актина и миозина. Това става между активните центрове на актина и главите на миозиновите нишки (Фиг. 5.6) при повишаване на концентрацията на калциевите йони и при наличието на АТФ. Миозиновите глави са разположени напречно, под ъгъл около 90° спрямо дългата ос на миозиновата нишка. След прикрепването им към актина и разпадането на АТФ (виж по-долу и фиг. 5.7), главите претърпяват конформационни промени, при които ъгълът на ориентацията им се променя на около 45°. В резултат на това актиновите нишки се придърпват към централната зона на саркомера. Следва разпадане на напречното мостче, главата се връща в първоначалното си положение и цикълът се повтаря. Действителната последователност на придвижването на актина все още не е напълно изяснена. Предполага се, че първоначално миозинът се свързва с ак-

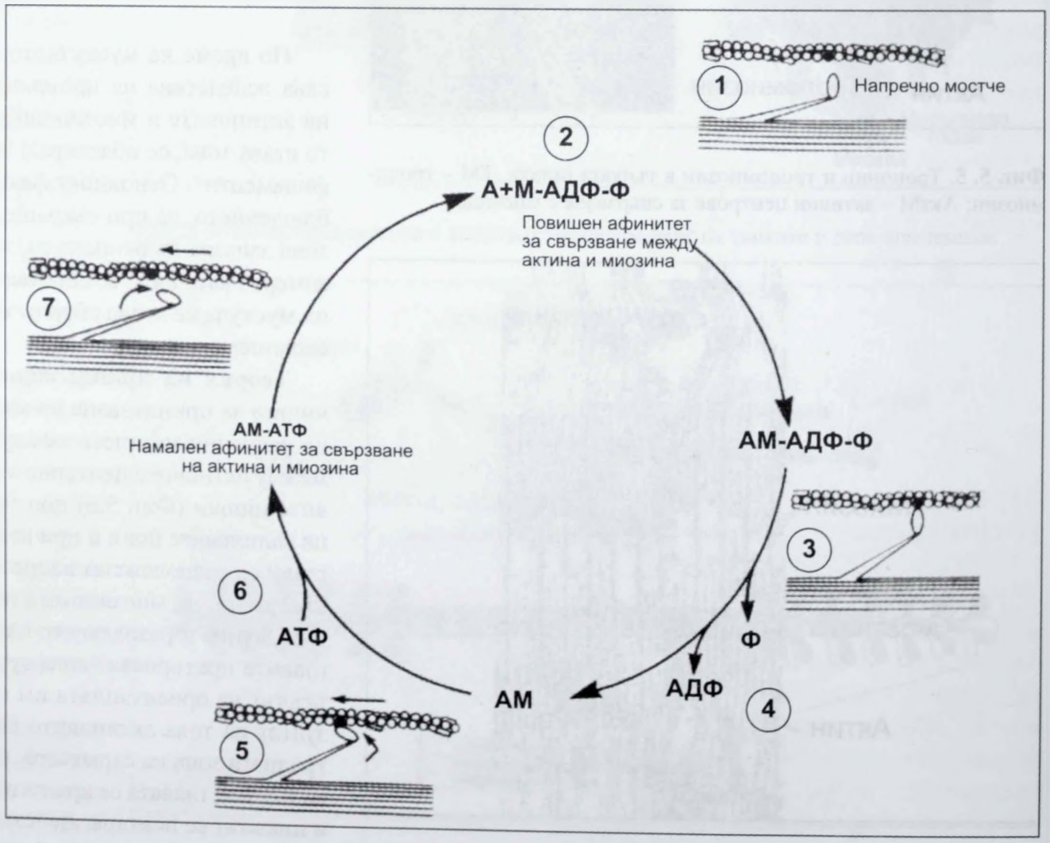
тина не особено здраво, което позволява известно огъване. След това връзката става здрава и това води до силно придърпване от около 40 nm. "Ставата" на миозиновата молекула вероятно също участвува в придърпването на здраво свързаната глава. Броят и честотата на образуването на напречни мостчета определя общия ефект от съкращението по отношение на развитата сила. Образуването на напречни мостчета зависи от наличието на калциеви йони, които при взаимодействието си с тропонина предизвикват отместване на тропомиозина и откриване на активните центрове на актиновата нишка. Концентрацията на калциевите йони вътреклетъчно е много ниска и се повишава само когато мускулът се възбуди. Свързването на възбуждането и съкращението представлява сложна поредица от явления, която започва с възникването на акционния потенциал и води до генерирането на мускулна сила.

Химиомеханично свързване. Цикъл на Лимн-Тейлър. Химиомеханичното свързване представлява последователността от процеси, които превръщат освободената от АТФ енергия в движение. За осъществяване на това движение е необходимо образуването на активни напречни мостчета между актина и миозина, последвано от конформационни промени в миозиновата молекула. И двата процеса са тясно свързани с наличието на АТФ и разграждането му до АДФ и фосфат.

Миозинът притежава АТФ-азна активност. Това означава, че когато АТФ е свързан с миозиновите глави, той постепенно се разпада на АДФ + Ф. Скоростта на тази реакция се увеличава около 200 пъти, когато миозинът е свързан с актина в т. нар. *актомиозин*. Това се отразява особено на една от крайните фази на реакцията - дисоциацията на АДФ и Ф от миозина. От друга страна АТФ намалява силно афинитета на миозина за свързването му с актина. По този начин основната последователност на химиомеханичното свързване е следната: (1) АТФ се свързва със специфично място на миозиновата глава, (2) АТФ се разгражда до АДФ и Ф, които остават свързани с миозина, (3) миозинът се свързва с актина, (4) АДФ и Ф се отделят от миозина, (5) освободената при това енергия води до конформационни промени в миозина, които придвижват актина, (6) АТФ се свързва с миозина, (7) връзката между актина и миозина се разкъсва. На Фиг. 5.7 е дадена обобщена схема на този цикъла, известен още като *цикъл на Лимн-Тейлър*. От тази последователност се оказва, че АТФ е нужен не само, за да достави енергията за съкращението на мускула, но и да направи възможно разпадането на връзката миозин-актин, което в крайна сметка води до отпускане на мускула. Ако АТФ се изчерпи по време на съкращение, отпускането на мускула значително се затруднява и той остава в съкратено състояние. Това може да се наблюдава например скоро след настъпването на смъртта. Тогава АТФ повече не се произвежда, а автолитичните процеси още не са разрушили фината структура на мускулите и се наблюдава т. нар. послесмъртно вкочаняване - *rigor mortis*. Поради важната роля на АТФ мускулните клетки могат да го синтезират не само по аеробен, а и по анаеробен път. Съществуват и ензимни системи, които позволяват да се използват и други макроергични съединения като непосредствен източник за възстановяване на АТФ. Такова съединение е *креатинфосфатът*.

Възбуждане и съкращение в мускулната клетка

При нормални условия съкращенията на скелетните мускули не са спонтанни, а започват винаги след съответно дразнене. Това е основна разлика от гладките и сърцевия мускул, където съкращението може да започне без външно дразнене и дори да се повтаря периодично с определена честота, както е при сърцето. *Нормалният дразнител за съкращението на скелетните мускули е нервният импулс*, дотигнал от централната нервна система до мускула по съответното двигателно нервно влакно. Мястото, където импулсът се предава от нервното на мускулното влакно е *мионевралният синапс*. На това място сарколемата дава множество гънки и образува т. нар. *моторна плочица*.



Фиг. 5. 7. Обобщена схема на цикъла на Лимн-Тейлър. А – актин; М – миозин; АМ – актомиозин. Останалите означения са както в основния текст.

Обикновено всяка мускулна клетка има една моторна плочица и се инервира от един мотоневрон. Някои по-дълги мускулни влакна имат повече от една моторна плочка, но всички те са свързани с крайни окончания на влакното на един и същ неврон. Последното, разклонявайки се при навлизането си в мускула, се свързва едновременно с няколко мускулни клетки.

Разпространение на акционния потенциал. Роля на Т-системата. Постсинаптичният потенциал на моторната плочка е достатъчно голям по амплитуда, за да надмине критичния праг и да предизвика акционен потенциал, който да се разпространи по мембраната на мускулната клетка. По този начин мионевралният синапс е типичен пример за синапс 1:1 - всеки импулс в пресинаптичното влакно предизвиква акционен потенциал в постсинаптичната структура, без да е необходима времева или пространствена сумация, както е при повечето клетки на централната нервна система.

При различни опити е установено, че съкращение в мускула се наблюдава само ако сарколемата му се деполяризира до около -50 mV. Това е т. нар. *праг на съкращение*. Тъй като акционният потенциал надхвърля многократно тази стойност и поради горните съображения, всеки импулс, достигнал до моторната плочка, води до съкращаване на мускула. Акционният потенциал се разпространява по мембраната на влакното със скорост от няколко метра за секунда (до около 15 m/s). По този начин той обхваща цялото влакно за няколко милисекунди. Както вече беше отбелязано, следващата стъпка в мускулното съкращение е промяната в цитозолната концентрация на калциевите йони. Ако тази промяна се предизвикваше само от деполяризацията на клетъчната мембрана, то повишаването на концентрацията на калциевите йони във вътрешността на клетката би ставало твърде бавно, като се има предвид скоростта на дифузия на йоните. От механична гледна точка обаче, е важно съкращението да започне едновременно и да продължи с еднакъв времеви ход във всички миофибрили. Това се постига посредством Т-системата.

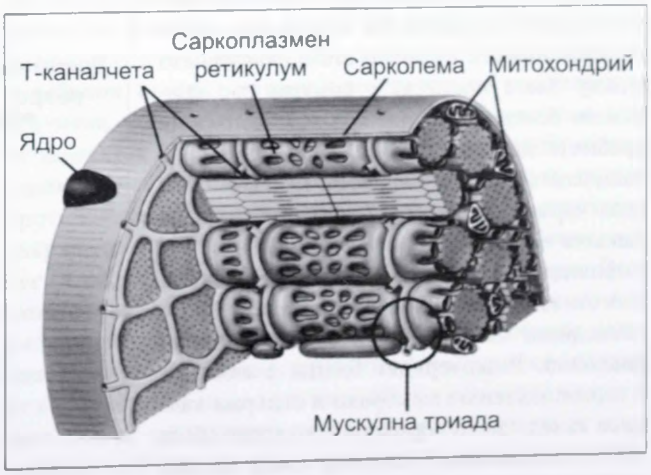
Т-система и саркоплазмен ретикулум. Мускулното влакно притежава специализирана система от каналчета, започващи от сарколемата и навлизащи в дълбочината на клетката. Тези напречни, трансверзални, каналчета образуват т. нар. *Т-система*. Те са продължение на извънклетъчното пространство и, тъй като са свързани със сарколемата, могат да провеждат акционните потенциали в дълбочина.

Каналчетата на Т-системата са разположени на определени интервали по такъв начин, че до всеки саркомер достигат две каналчета, разположени приблизително на мястото между А и I-зоните. На тези места каналчетата са в близък контакт със *саркоплазмения ретикулум*. Последният е сложна система от надлъжни участъци и мембрани, ограничаващи интрацелуларни пространства и обхващащи миофибрилите (Фиг. 5.8) *Т-каналчето* с прилежащите му разширения на саркоплазмения ретикулум (т. нар. *крайни цистерни*) при надлъжен срез на мускулната клетка изглежда като своеобразно образувание, т.н. *мускулна триада* (Фиг. 5.8). Крайните цистерни съдържат голямо количество от клетъчния калций. Т-системата осигурява бързо провеждане на акционния потенциал до местата, където става самото съкращение, а саркоплазменият ретикулум осигурява бързата промяна в калциевата концентрация, необходима за започването или за прекратяването на съкращението.

Тъй като Т-каналчетата представляват вгъвания на сарколемата, заграждащи малки пространства извънклетъчна течност, те могат да провеждат акционните потенциали към вътрешността на клетката. По този начин акционните потенциали достигат в непосредствена близост до съкратителните елементи на клетката. Скоростта на провеждане в каналчетата не е голяма, но е напълно достатъчна, като се има предвид малкият диаметър на мускулните клетки – при дебелина на мускулното влакно около 100 μm са необходими едва 0.7 ms за обхващане на цялото влакно от съкратителния процес!

Т-системата играе ключова роля и при преобразуването на електричния сигнал (акционният потенциал) в химичен (повишаване на концентрацията на калциевите йони). Това лежи в основата на свързването на възбуждането и съкращението.

Роля на калциевите йони и саркоплазмения ретикулум. При покой концентрацията на калциевите йони в мускулната клетка е около 10^{-7}mol/l. Съкращението започва, когато тази концентрация се повиши до около 10^{-6}mol/l и се развива напълно при концентрация 10^{-5} mol/l. При изследване на миофибрилите за АТФ-азна активност се оказва, че праговата концентрация на калциевите йони, необходима за съкращението, съответствува на тази, при която се повишава и ензимната активност на миозина. Поддържането на калциевата концентрация и промените ѝ по време на съкращението зависят от саркоплазмения ретикулум. При покой мембраните на крайните цистерни са непропускливи за калциеви йони. В надлъжните му участъци има транспортни системи, които чрез активен помпен механизъм пренасят калциевите йони от цитозола вътре в кухините на саркоплазмения ретикулум. Енергията, необходима за това, се доставя от разграждането на АТФ чрез Ca^{2+}/Mg^{2+}-зависима АТФ-аза. Тази транспортна система е много активна при високи калциеви концентрации в цитозола, а при концентрация около 10^{-8} mol/l практически престава да действува. Задържането на калциевите йони вътре в саркоплазмения ретикулум се улеснява и от свързването им със специален белтък, *калсеквестрин*. По този начин, при сравнително малък концентрационен градиент, пространството на саркоплазмения ретикулум може



Фиг. 5.8. Т- система. Саркоплазменият ретикулум образува своеобразни разширения, които заедно с Т- каналчетата формират мускулните триади.

да поеме голямо количество калциеви йони.

По време на възбуждане саркоплазмената мембрана в областта на цистерните става временно пропусклива за калциевите йони и последните преминават в цитозола на клетката като концентрацията им там бързо се повишава. Това стимулира описания помпен механизъм и калциевите йони бързо се извличат обратно в кухините на саркоплазмения ретикулум. Така се възстановява нормалната им цитозолна концентрация при покой. След изпомпване от мембраните на надлъжните участъци на саркоплазмения ретикулум калциевите йони отново се пренасят към крайните цистерни и времето, необходимо за това, е вероятно един от факторите, ограничаващи честотата на съкратителните цикли.

По описания по-горе начин саркоплазменият ретикулум осигурява бързото набавяне на калциеви йони, необходими за механизма на мускулното съкращение. При това отделянето им става непосредствено там, където те са най-необходими - около всеки саркомер има по две мускулни триади, съдържащи крайни цистерни.

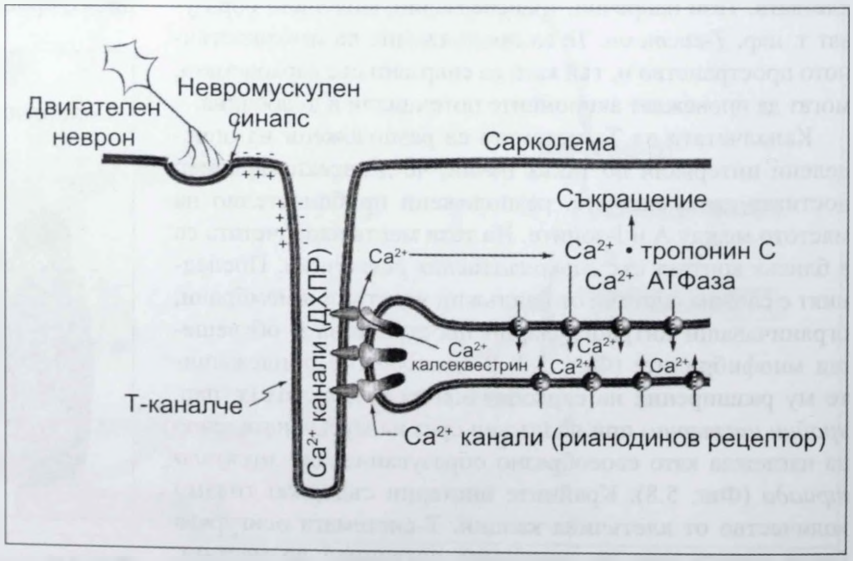
Спрягане на възбуждането и съкращението. Както вече беше казано, актиновите нишки са свързани с други два белтъка - тропонин и тропомиозин (Фиг. 5.4 и Фиг. 5.5). Съотношението между трите белтъка е 7:1:1, така че една молекула тропомиозин обхваща 7 мономера актин, като към нея е прикрепена и една молекула тропонин чрез Т-субединицата си. С-субединицата на тропонина има 4 свързващи места за калциеви йони. Когато те са заети от калций, настъпилите конформационни промени изместват тропомиозина по такъв начин, че се откриват активните центрове на актина, позволявайки свързването му с миозина. I-субединицата на тропонина има потискащо действие върху АТФ-азната активност на актомиозиновия комплекс, което е по-слабо, ако С-субединицата е свързана с калциеви йони. По този начин свръзването на калциевите йони улеснява както свързването на актина с миозина, така и разграждането на АТФ. Това позволява да се образуват напречни мостчета между актина и миозина и да се освободи нужната за преместването на мостчето енергия, т.е. да се извърши самото съкращение.

Спрягането на възбуждането със съкращението се постига благодарение на това, че електричните явления, кодирани в акционния потенциал, довеждат до повишаване на калциевата концентрация в цитозола на мускулното влакно. Механизмът, по който става свързването между двата процеса, е свързан със специален белтъчен комплекс в мембраната на крайните цистерни, позволяващ промяна в калциевата им пропускливост. Този комплекс дава израстъци, "крачка", към съответното каналче на Т-системата и е изграден от субединиците на голяма белтъчна молекула, известна като *рианодинов рецептор*, тъй като последната свързва растителния алкалоид рианодин. Рецепторният белтък е включен в саркоплазмената мембрана и съдържа калциев канал, който нормално е затворен (Фиг. 5.9). Рианодиновият рецептор почти запълва цепката между мембраната на саркоплазмения ретикулум и Т-каналчето. Съответните участъци на мембраната на Т-каналчето съдържат друг белтъчен комплекс, *дихидропиридинов рецептор* (ДХПР, свързващ лекарството дихидропиридин). Последният представлява зависимо от потенциала калциево каналче от L-тип, което при покой потиска калциевите каналчета в рианодиновия рецептор.

Когато при възбуждане на мускулната клетка акционният потенциал се разпространява по Т-системата настъпва преместване на електрични товари в съдържащите се там дихидропиридинови рецептори. Настъпилите вследствие на това конформационни промени активират калциевите каналчета като едновременно с това се отварят рианодиновите рецептори и калциевите йони бързо напускат пространството на саркоплазмения ретикулум. По описания механизъм цитозолната концентрация на калциевите йони може да се увеличи до 1 mmol/l, ако каналчетата стоят отворени достатъчно дълго време.

Като обобщение може да се каже, че свързването на възбуждането със съкращението почива на преобразуване на електричния сигнал в химичен от каналчетата на Т-системата и повишаване на калциевата пропускливост чрез промяна в рианодиновия рецептор в мембраната на саркоплазмения ретикулум.

Промяната в калциевата концентрация след единично дразнене е сравнително краткотрайна, тъй като йоните бързо се изпомпват обратно в кухините на саркоплазмения ретикулум. Тези "калциеви импулси" настъпват сравнително бързо след дразненето и също така бързо отзвучават. Самото съкращение и генерирането на сила обаче става много по-бавно и продължава да нараства дори и след като калциевата концентрация в цитозола е започнала да спада. Това би трябвало да се очаква, тъй като калциевите йони позволяват съкращението да започне, но неговият ход се определя от кинетиката на различните стъпки, участвуващи в приплъзването на актиновите спрямо миозиновите нишки, а също и от механичните свойства на мускула. От друга страна, съществува добре изразена зависимост между концентрацията на калциевите йони и развитата от съкращението сила. Това също би трябвало да се очаква, тъй като силата ще



Фиг. 5. 9. Спрягане на възбуждането със съкращението посредством Т- системата и саркоплазмения ретикулум. Обясненията са дадени в текста.

зависи от броя на образуваните напречни мостчета, а последните са в зависимост от освободените активни центрове на актина. Тъй като една молекула тропомиозин е свързана с една молекула тропонин, количеството на комплексите тропонин/тропомиозин ще бъде пропорционално на концентрацията на калциевите йони. Тропомиозинът е много по-къс от актина, около 40 nm. По тази причина отместването му ще засяга само малка част от актиновата нишка и съответното освобождаване на активните й центрове. Поради това количеството на освободените активни центрове, а оттук и активните напречни мостчета, ще бъде пропорционално на калциевата концентрация.

Електромиография

Електрическите явления в мускула предхождат механичните и съответстват точно на нивото му на активиране. Както всички останали електрични явления в организма, така и тези, съпровождащи мускулната активност могат да се записват и изучават. Методът, който позволява това се нарича електромиография, а съответният запис е *електромиограма* (*ЕМГ*). За получаване на добър електромиографски запис обикновено се използват иглени електроди, които се забиват в областта на дадения мускул. Задоволителни резултати обаче могат да се получат и при използването на повърхностни електроди, поставени на кожата над мускула. По този начин се записва сумарната електрична активност от близко разположени двигателни единици и сигналът е сравнително голям. Поради това и чувствителността на използваните усилватели не е необходимо да е твърде голяма - достатъчно е да има усилване около 200 до 500 μV/cm. Тъй като става въпрос все пак за сумирани акционни потенциали, честотната характеристика на усилвателя трябва да е съответно подбрана, за да осигури усилването на сравнително високи честоти, поне 2 kHz. При получен по такъв начин запис е сравнително лесно да се различи активността на отделните двигателни единици и при увеличаване на силата на съкращението да се наблюдава включването на нови двигателни единици. Трябва да се има предвид, че ЕМГ отразява електрическата активност на мускула, а не механичния му отговор, въпреки че при нормални условия има съответствие между тях.

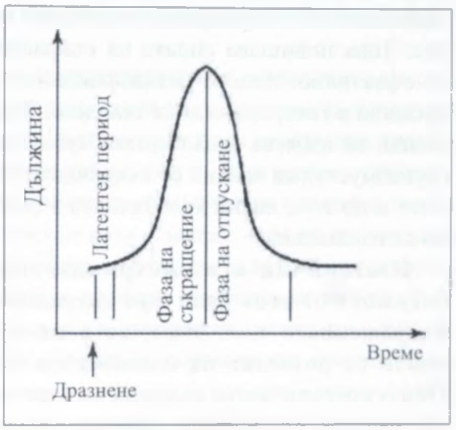
ЕМГ намира широко приложение при изучаване на нервно-мускулните взаимоотношения и на възбудния отговор на мускула. Методиката е много важна, а в някои случаи и незаменима при клиничната оценка на мускулната система и на взаимодействията й с нервната система.

Видове мускулни съкращения

Единично мускулно съкращение. Мускулното съкращение е крайният ефект от дразненето на мускула. Всяко съкращение започва с известно закъснение след дразненето, *латентен период*. Той продължава няколко милисекунди (5 - 10) и причините му не са напълно ясни. Очевидно, процесите на свързване на възбуждането и съкращението също допринасят за латентния период. След този начален период следва фазата на мускулното *съкращение*, която обикновено продължава значително по-дълго. В зависимост от вида на мускула тя може да трае от няколко до стотици милисекунди. Следваща е фазата на *отпускане* с приблизително същия времеви ход. Описаната последователност следва единичното дразнене на мускула и е известна като *единично мускулно съкращение* или мускулно подърпване (Фиг.5.10).

Заслужава да отбележим различния времеви ход на електричните и механичните явления, съпътстващи мускулното съкращение. Акционните потенциали в мускулите са значително по-продължителни в сравнение с тези при нервните клетки - те са от порядъка на 5-10 ms. Сравнени обаче с времетраенето на пълния цикъл на мускулното съкращение (типично 50 - 100 ms), те се оказват значително по-кратки от механичните прояви. Това има сериозни последици и определя някои от важните характеристики на видовете мускулни съкращения.

Сумация на мускулните съкращения. Тетанус. При проучване на отговора на мускула при последователни дразнения проличават някои основни закономерности, които произлизат от споменатите по-горе разлики между електричните и механичните явления в мускула. Ако следващите едно след друго дразнения са достатъчно отдалечени във времето, мускулът отговаря с отделни мускулни подърпвания. С постепенното скъсяване на интервала между дразненията индивидуалността на съкращенията постепенно се загубва и те започват да се сливат в общо съкращение - *сумация на мускулните съкращения*. Това става, ако интервалът между дразненията е по-малък от продължителността на пълния цикъл на мускулното подърпване. При това,ако този интервал е все пак по-дълъг от фазата на съкращение, полученото сумирано съкращение е неравно, с вълнообразни колебания, съответстващи по честота на честотата на дразнене. Ако интервалът се скъси още повече и стане по-малък от фазата на съкращение, вълнообразният характер се заличава и то изглежда като едно гладко протичащо и продължително съкращение. Първият тип съкращение е известен като *непълен* или *назъбен тетанус*, а вторият - като *пълен* или *гладък тетанус*. Възможността за сумиране на съкращенията се обуславя от липсата на рефрактерен период при механичните явления. Както вече казахме, мускулното съкращение зависи от количеството на калциевите йони в цитозола на клетката и при сумирането всяко следващо дразнене чрез механизмите на електро-механичното свързване повишава започналата да намалява калциева концентрация и така поддържа съкращението. Сумацията не би могла да се обясни с промени в електричната активност на клет-



Фиг. 5.10. Единично мускулно съкращение

ката, тъй като отделните акционни потенциали не могат да се сумират и запазват винаги своята индивидуалност.

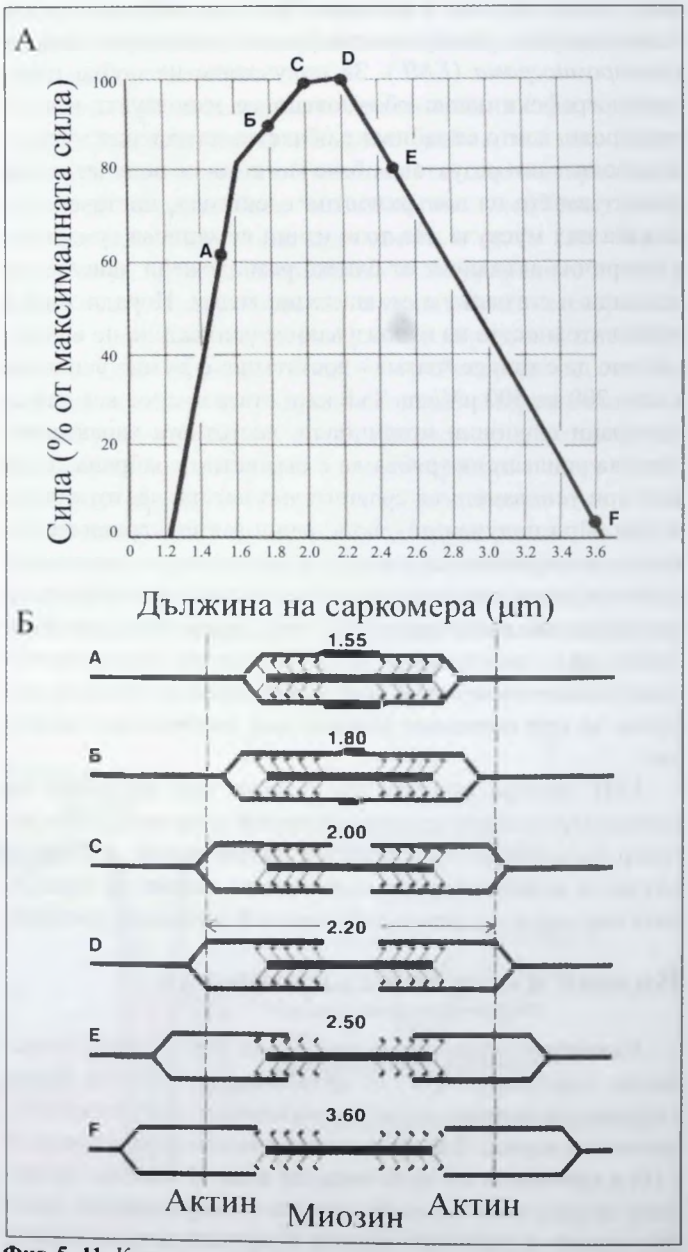
По-високата честота на дразнене предизвиква промяна не само в продължителността, но и в силата на мускулното съкращение. Тетаничните съкращения са по-големи по амплитуда от единичните подърпвания. По-голямата сила на тетаничните съкращения от една страна се дължи на превъзмогване на еластичните сили в мускула по време на първите няколко съкращения, а от друга страна - на достигането на по-високо постоянно ниво на калциевите йони в цитозола. Във втория случай ефектът ще продължава да се проявява, докато не се достигне калциево ниво от около 10^{-5} mol/l, при което всички активни места на тропонина са наситени.

При нормални условия в организма само някои мускули се съкращават по механизма на единичното мускулно съкращение. Повечето съкращения протичат по типа на *тетаничните съкращения* и особено на непълния тетанус. Това повишава силата на съкращението и го прави по-ефективно. Явното несъвършенство е вълнообразната промяна в генерираната от тях сила. Това обаче до голяма степен се избягва в цялостния мускул, тъй като отделни групи мускулни влакна се съкращават отместено във времето и по този начин колебанията в съкращението взаимно се изглаждат.

Изотонични и изометрични съкращения. В зависимост от това дали при съкращението се променя напрежението или дължината на мускула съкращенията се разделят на *изотонични* или *изометрични*. При изометричните съкращения мускулът не променя дължината си, а само напрежението (силата на съкращение). Това може да се получи, ако двата края на мускула се прикрепят така, че при съкращението да останат неподвижни. Обратно, ако мускулът бъде оставен да повдигне някоя тежест, тогава силата на съкращението е постоянна, а мускулът, повдигайки тежестта, променя дължината си. Разделянето на съкращенията на изометрични и изотонични не винаги описва съвсем точно действителното положение, тъй като дори и при най-типичното изометрично съкращение дължината на периферно и централно разположените саркомери се променя по различен начин. На практика повечето мускулни съкращения в тялото не са нито изотонични, нито изометрични. Обикновено те започват като изометрични, докато напрежението нарастне дотолкова, че да се преодолее дадения товар, след което продължават по типа на изотоничните съкращения. Понякога едновременно се променят и силата и дължината на съкращаващия се мускул и в такъв случай говорим за *ауксотонични съкращения*. Съкращения от този тип се наблюдават най-често при съдечния, а не при скелетните мускули.

Зависимост дължина-напрежение. При изучаване на изометричните съкращения се оказва, че развиваното по време на съкращение напрежение е различно в зависимост от първоначалната дължина на мускула. Тази зависимост най-добре може да се изучи ако се използува изолирано мускулно влакно, тъй като се премахват много от пасивните елементи на целия мускул. Връзката между дължината на мускулното влакно и развитото напрежение при мускулното съкращение е известна като *зависимост дължина-напрежение* (Фиг. 5.11). Тази зависимост до голяма степен може да се предскаже, като се има предвид механизмът на мускулното съкращение. Тъй като съкращението се дължи на промени в последователно подредени саркомери, анализът на отделния саркомер може да ни даде представа за поведението на цялото мускулно влакно. Ако преди началото на съкращението разтеглим мускула така, че саркомерът да достигне дължина около 3.65 μm, тогава, при последващото дразнене, мускулът не се съкращава. При по-малка дължина мускулът започва да се съкращава, като увеличава развитото напрежение обратнопропорционално на дължината, докато се достигне максимум при размер на саркомера между 2.0 и 2.2 μm. Това съответствува на дължината при спокойно състояние на мускула и се означава като L_o. При по-нататъшно намаляване на изходната дължина напрежението също започва на намалява - отначало плавно (до дължина на саркомера около 1.65 μm), а после по-стръмно. При дължина на саркомера 1.3 μm мускулът отново не се съкращава.

Обяснението на кривата дължина-напрежение може



Фиг. 5. 11. Крива на зависимостта „дължина – напрежение (сила)" (А) и взаимно разположение на актиновите и миозинови нишки във всяка една точка (A-F) от кривата „дължина – напрежение"(Б).

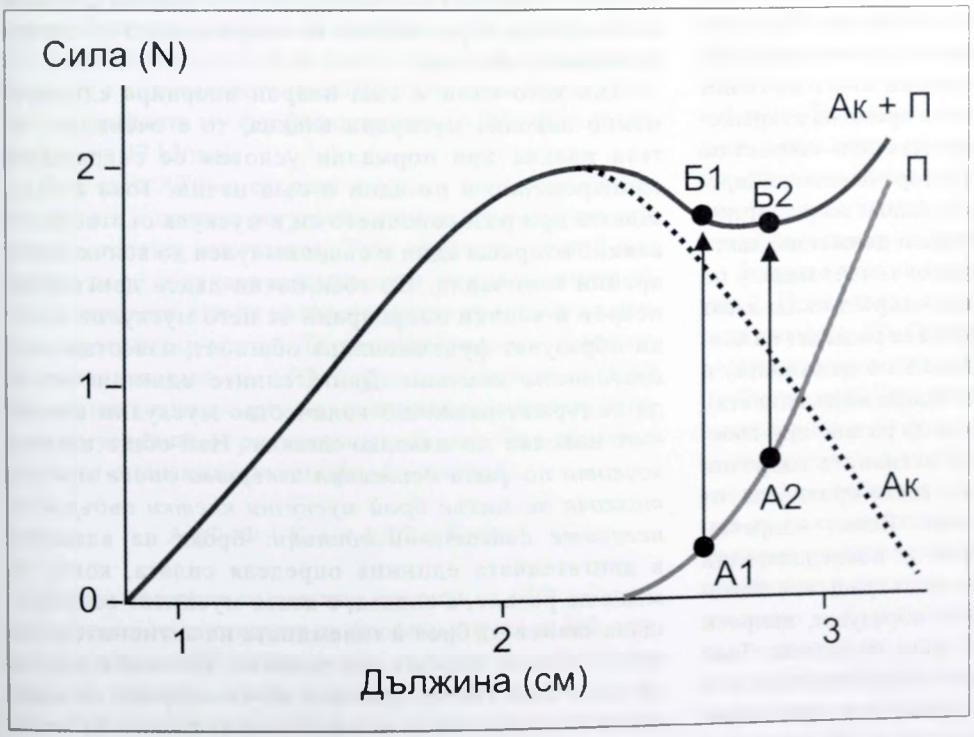
да се получи, ако горните стойности за дължина на саркомера при различни нейни точки се съпоставят със строежа на саркомера. Съгласно механизма на мускулното съкращение, напречните мостчета действуват като независими генератори на сила по време на съкращението. Това означава, че развитото напрежение ще е пропорционално на броя на напречните мостчета. Тогава от особена важност ще бъде припокриването на актиновите и миозиновите нишки, тъй като това ще определи възможния брой на тези мостчета. И наистина, горните стойности съответствуват точно на структурата на саркомера. Миозиновите нишки (А-зоната) са с дължина 1.6 μm с гладка повърхност около 0.2 μm в средната част. I-зоната е около 2.05 μm включително и Z-мембраната (0.05 μm). Ясно е, че при дължина на саркомера 3.65 μm няма никакво припокриване между актиновите и миозиновите нишки и поради това не могат да се образуват напречни мостчета. С намаляване на дължината на саркомера броят на възможните напречни мостчета ще се увеличава линейно до дължина около 2.2 μm и после без промяна до дължина 2.0 μm. Това съответствува на гладката част на миозина, където не могат да се образуват напречни мостчета. При по-малък размер от 2.0 μm актиновите нишки започват да се припокриват с тези от противоположната страна на саркомера и това води до намаляване на броя на възможните напречни мостчета. При дължина на саркомера 1.65 μm краищата на миозиновите нишки опират в Z-мембраните и това съответствува на последната стръмна част на кривата. Това съответствие между експериментално получените криви и строежа на саркомера е един от най-положителните тестове в подкрепа на теорията за приплъзващите се филаменти. Трябва също да добавим, че при покой повечето мускули имат дължина съответствуваща на платото на кривата дължина-напрежение.

Описаната по-горе зависимост разглежда само активното напрежение, което се развива при мускулното съкращение. В действителност, когато мускулите се разтегнат над определена стойност, се развива допълнително пасивно напрежение, което се сумира с активното (Фиг.5.12). Това напрежение се определя от физичните свойства на мускулната тъкан, респективно на отделните мускулни клетки. При малка изходна дължина пасивното напрежение е нула и започва да се увеличава, когато дължината стане съответна на платото на зависимостта дължина-напрежение. Поради тази причина общото напрежение е сума от пасивното напрежение и добавъчното активно напрежение. Така действителната крива дължина-напрежение има първи максимум при дължина, съответствуваща на положението при покой и след кратък спад отново стръмно нараства. Този втори подем се дължи на пасивното напрежение.

Пасивното напрежение зависи от елементите на съединителната тъкан в мускула и от пасивните качества на самия саркомер. Самата сарколема има малко значение, което е било показано с опити, при които е сравнявано пасивното напрежени на интактни влакна с такива, на които тя е премахната. Голяма част от пасивното напрежение на миофиламентите се дължи на структурните им белтъци и особено на белтъка титин. Той изгражда сложна мрежа в саркомера, която не само го стабилизира, но поддържа и нормалното хексагонално подреждане между миозина и актина. Структурата на саркомера сериозно се уврежда при разрушаване на титина.

В целия мускул кривата дължина-напрежение е подобна на тази получена с отделни мускулни влакна, въпреки че е съществено променена в зависимост от еластичните качества на различните съединителнотъканни компоненти. Това важи особено много за сухожилията, тъй като те са последователно свързани с мускула и техните пасивни свойства се сумират с неговите. Някои сухожилия са по-малко разтегливи от други и това заличава падината в централната част на кривата. В такива случаи пасивното напрежение започва да се увеличава още преди активното да е достигнало своя максимум.

При изотоничните съкращения става промяна в дължината на мускула и първоначалната му дължина определя дали ще развие достатъчно напрежение (сила), за да повдигне товара. След като това е станало, по-нататъшното съкращение продължава при постоянно напрежение в почти

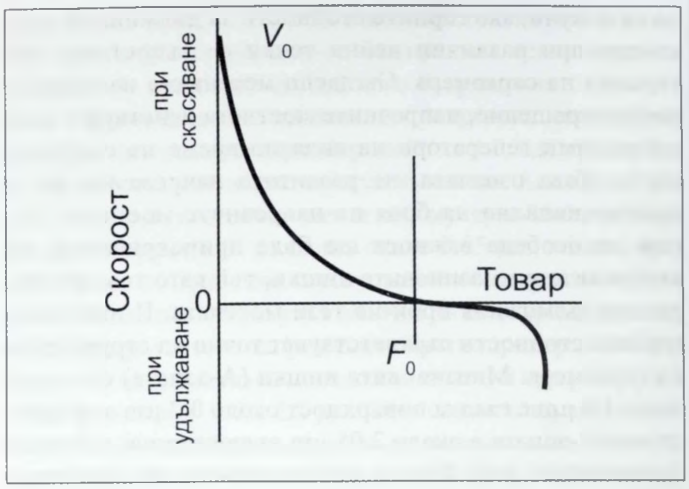


Фиг. 5. 12. Представени са три криви: на пасивното (П), на активното (Ак; пунктир) и на общото напрежение в мускула (Ак + П). В точка А1 пасивното напрежение е сравнително малко; активното напрежение в този момент е равно на разликата (Б1 – А1). С разтягане на мускула пасивната напрежение се увеличава, докато активното намалява: (Б2 - А2) < (Б1 – А1).

целия обхват на движението. Напрежението се променя и спада едва към края на обхвата на движение, когато то вече е невъзможно. Когато мускулът започне съкращението си от разтегнато положение, обхватът на движение е по-голям. Това може лесно да се обясни, като се има предвид кривата дължина-напрежение и специално нейната камбановидна форма. Мускулът може да се съкрати само когато изометрично развитото напрежение стане равно или по-голямо от товара. Това съответствува на две точки от споменатата крива и максималният обхват на движението се определя от разстоянието между тези точки. При леки товари мускулът може да започне изотонично съкращение в по-разтегнато състояние и да се съкрати до по-малка дължина.

Зависимост сила-скорост. Изотоничните съкращения се извършват с определена скорост. Скоростта на съкращение (V) зависи от товара, който мускулът трябва да повдигне и тази връзка се описва от *зависимостта сила-скорост* (Фиг. 5.13). Тя има форма на хипербола, която, в зависимост от вида на мускула, има различни наклони. Максималната скорост V_0, която мускулът може да развие се постига, когато мускулът се съкращава без товар. При увеличаване на товара скоростта намалява, като става нула при максималния товар, който мускулът може да преодолее, скъсявайки дължината си. Това съответствува на максималната сила (F_0), която мускулът активно може да развие. Ако мускулът по време на съкращение се натовари над тази максимална за него сила, F_0, скоростта остава нула - мускулът не променя дължината си, но първоначално удържа товара. Едва, когато товарът се увеличи и стане приблизително равен на $1.8xF_0$, мускулът започва да се удължава и се наблюдава стръмно спадане в кривата сила-скорост на съкращение. Това може да се определи като отрицателна скорост, тъй като вместо да намалява дължината си, мускулът я увеличава. Тази част на кривата показва, че веднъж съкратилият се мускул без промяна в дължината си може да удържи много по-голям товар, отколкото може да повдигне по време на съкращението си. Тази особеност в зависимостта сила-скорост на съкращение, заедно с описаното по-горе пасивно напрежение, прави мускулите твърде устойчиви на разтягане, което е от особено значение при някои движения, както е например при локомоцията (особено тичане надолу по наклон). Двата клона в кривата сила-скорост също дават основание мускулните съкращения да се разделят на *концентрични* (съкращение с намаляване на дължината) и *ексцентрични* (съкращения с увеличаване на дължината).

Силата, която един мускул може да развие при своето съкращение, зависи от броя на активните напречни мостчета между актина и миозина, което проличава от зависимостта дължина-напрежение. Всяко напречно мостче обаче преминава през серия от последователни стъпки и при по-високи скорости на съкращение някои напречни мостчета не могат да се образуват, въпреки наличните свободни активни центрове на актина. Това води до намален брой на активните напречни мостчета и съответно на развитието на по-малка сила при съкращението. Най-общо силата на мускулното съкращение е пропорционална на физиологичния напречник на мускула, а скоростта му - на дължината на изграждащите го мускулни влакна.



Фиг. 5. 13. Крива на зависимостта „сила – скорост" на съкращението. Частта от кривата с положителна скорост (при скъсяване на мускула) съответства на концентрични, а тази с отрицателна скорост (при удължаване на мускула) – на ексцентрични съкращения. Останалите обяснения са дадени в текста.

Регулиране силата на мускулното съкращение

Един от механизмите за повишаване силата на мускулното съкращение е съкращаване по типа на непълен или пълен тетанус. По този начин може да се постигне увеличаване на силата два до три пъти. Този механизъм за повишаване силата на съкращение обаче има ограничено значение, като се има предвид, че в организма действително наблюдаваните промени в силата са многократно по-големи. Организмът разполага с много по-съвършен механизъм за контролиране на силата на съкращение в цялостния мускул, който е свързан с начина на инервация и регулиране на съкращението от страна на нервната система.

Тъй като един и същ неврон инервира едновременно няколко мускулни влакна, то е очевидно, че тези влакна при нормални условия се съкращават едновременно и по един и същ начин. Това е така, защото при разклонението си в мускула съответното влакно изпраща едни и същи импулси до всичките си крайни окончания. По този начин даден двигателен неврон и всички инервирани от него мускулни клетки образуват функционална общност, известна като *двигателна единица*. Двигателните единици могат да съдържат различно количество мускулни влакна - от няколко до няколко хиляди. Най-общо казано, *колкото по-фини движения извършва даден мускул, толкова по-малък брой мускулни клетки съдържат неговите двигателни единици*. Броят на влакната в двигателната единица определя силата, която тя може да развие, а силата, с която мускулът се съкращава зависи от броя и големината на активните в дадения момент двигателни единици. Всичките влакна на една двигателна единица не са събрани на едно място в мускула, а са разпръснати из цялата му маса, така че да предизвикват равномерно съкращение. Броят на двигателните единици, изграждащи мускулите, също варира в широки граници - от около 50 до близо 2000.

По време на съкращението на даден мускул не всички двигателни единици се съкращават едновременно. При нормални по сила за даден мускул съкращения активните единици във всеки даден момент са около 40 %. При необходимост от по-силно съкращение процентът на активните единици се увеличава и сумирането на силата, развита от всяка една от тях поотделно, води до общо увеличаване на силата на съкращение от целия мускул. Възможността за особено мощни мускулни съкращения, както е при усилена физическа работа и при различните видове спорт, се определя не само от по-развитата мускулатура, а и от по-ефективния й контрол - включването едновременно на по-голям брой двигателни единици и по-точен контрол на работата им във времето. При обикновени условия повечето двигателни единици се съкращават асинхронно. Това спомага за споменатото изглаждане на потрепванията, дължащи се на съкращението по типа на непълния тетанус. Освен това, съществува непрекъснато смяна на едни двигателни единици с други. Това значително повишава работоспособността на мускула, като го прави по-издръжлив на умора и позволява поддържането на дадена сила на съкращението за продължително време.

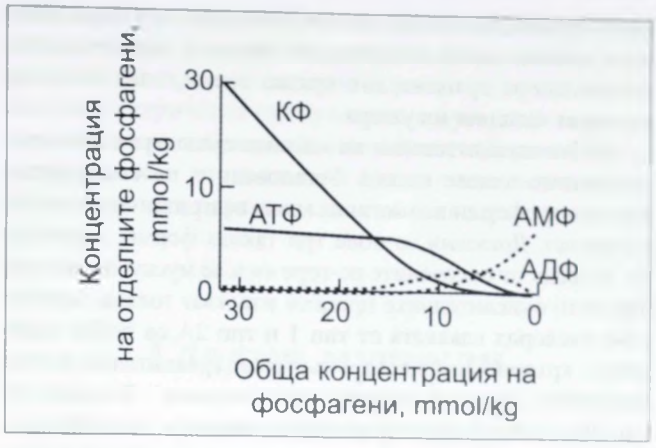
Енергиен метаболизъм на мускулното съкращение

Мускулната клетка си набавя енергия както по аеробен, така и по анаеробен път. Това зависи от ефективното снабдяване на мускула с кислород. Тези два основни пътя за набавяне на енергия са свързани с различни ензимни системи и с различни субстрати, които се използват като енергиен източник. Аеробното получаване на енергията става в митохондриите, докато процесите на анаеробното получаване на енергия са концентрирани в цитозола на клетката. И в двата случая обаче крайният продукт е получаването на АТФ. Енергийното съдържание на крайната му фосфатна връзка (АДФ~Ф) е от порядъка на 47 kJ/mol.

Тъй като АТФ е свързан с много други процеси в клетката и с тяхната регулация, той не съществува като запас в големи количества. Това означава, че той или трябва да се получава непрекъснато от споменатите обменни процеси или да се възстановява от запаси на други макроергични връзки. Такъв непосредствен източник за възстановяване на АТФ е *креатинфосфатът* (КФ). Последният е макроергично съединение, което се образува в мускулите от *реакцията на Ломан*. Тя е обратима и зависи от ензима *креатинфосфокиназа*,

$$АДФ{\sim}Ф + К \leftrightarrow АДФ + К{\sim}Ф$$

Когато в клетката се получава излишък от АТФ той отдава енергията на последната си фосфатна група на КФ, като се превръща в АДФ, който отново се включва в обменните процеси. Обратно, когато е необходимо по-голямо количество АТФ от наличното, КФ бързо спомага за неговото набавяне. Запасите от КФ обаче не са големи и се изразходват бързо след няколко мощни съкращения. Това означава, че мускулът трябва непрекъснато да набавя необходимата му енергия, било по аеробен или по анаеробен път.



Фиг. 5. 14. Промени в концентрацията на отделните фосфагени като функция на общата концентрация на фосфагени

АДФ също съдържа макроергична връзка, но неговата роля за енергетиката на мускулното съкращение е значително по-малка. Споменатите макроергични съединения при разграждането си и освобождаването на енергия отделят фосфатни остатъци и поради това са известни като *фосфагени*. Общата им концентрация определя енергийното състояние на клетката в дадения момент. Фосфагенът с най-постоянна концентрация е АТФ, а този с най-голяма резервна функция е КФ (Фиг. 5.14).

Видове мускулни влакна

В зависимост от своите характеристики мускулните влакна се делят на няколко вида. Това се обуславя от биохимични, хистологични и физиологични признаци и поради това често могат да се срещнат противоречиви на пръв поглед класификации. Най-широко приетата класификация, която комбинира редица от горните показатели е тази, *разделяща мускулните влакна на бързи и бавни*. При човека повечето мускули съдържат влакна и от двата типа, но има и такива, които са изградени предимно от бързи или предимно от бавни влакна. *Двигателните единици обаче задължително са изградени от един и същ тип мускулни влакна.*

Бавните влакна са известни като тип 1, бързите като тип 2. Последните от своя страна допълнително се разделят на 2А и 2В. Основните характеристики на бързите влакна в сравнение с бавните са, че те се съкращават по-бързо, развиват сравнително голяма сила при съкращението си и се изморяват сравнително лесно. Друга основна разлика между бързите и бавните влакна е основният метаболитен път, по който те си набавят енергия за съкращението. При бавните влакна това става предимно с използването на аеробните пътища, докато при бързите основен път е анаеробната гликолиза. Разделянето на бързите влакна допълнително на 2А и 2В е въз основа на възможността им да използват аеробните метаболитни пътища. При влакната от тип 2А тази възможност е сравнително добре изразена, докато тези от групата 2В почти не могат да си доставят енергия по аеробен път. Влакната от тип 2А се срещат рядко у човека. Поради горните характеристики бавните влакна са в състояние да поддържат дадено усилие сравнително

дълго време, без да се проявят явления на умора. Бързите влакна могат да извършат бързо и мощно съкращение, но за сравнително кратко време, след което се развиват явления на умора.

АТФ-азната активност на миозина също е различна при различните видове влакна. Установено е, че съществуват няколко изоформи на миозина, които са с различна ензимна активност. Доказани са поне три такива форми, характерни за всеки от посочените по-горе видове мускулни влакна. Тъй като окислителните процеси изискват голямо количество кислород влакната от тип 1 и тип 2А са добре снабдени с кръвоносни съдове и съдържат сравнително повече миоглобин, което ги определя като *"червени"*. Влакната от тип 2В, които са предимно гликолитични са по-слабо кръвоснабдени и съдържат по-малко миоглобин. Те са т. нар. *"бели"* влакна. Някои от разликите между различните видове мускулни влакна са дадени на таблица 5.1.

Двигателните единици също се определят като бързи или бавни в зависимост от това какви са влакната, които ги инервират. Дали дадени мускулни влакна ще се развият в бавен или бърз вид зависи от неврона, който ги инервира.

Топлина на мускулното съкращение. При мускулното съкращение практически една малка част от изразходваната енергия се превръща в механична работа. Обикновено тази част варира около 25 до 30 %. Дори по време на изометричните съкращения почти цялата енергия се превръща в топлина и затова те са твърде подходящи за изучаване на топлинните процеси, свързани с мускулното съкращение.

Отделянето на топлина по време на мускулното съкращение е твърде сложен процес и обикновено се разделя на две - отделяне на *начална топлина* и *топлина на възстановяване*. Началната топлина включва отделянето на *топлина на активирането, топлина на поддържането* и *топлина на отпускането*. Топлината на активирането се отделя непосредствено след стимулирането на мускула и се предполага, че е свързано с процесите, водещи до започване на мускулното съкращение. Това включва най-вече освобождаването на калциевите йони. Топлината на поддържането е свързана с последователните промени, водещи до генерирането на сила по време на мускулното съкращение, докато топлината на отпускане е свързана най-вече с преустановяване на процесите в мускула, свързани с получаването на механична работа. Топлината на възстановяване се отделя сравнително дълго време след отпускане на мускула и се дължи на възстановяване на енергийните запаси на мускула, които са били изразходвани по време на съкращението.

Мускулна работа и умора на мускула

Работа и мощност на мускулното съкращение. Силата, която даден мускул развива при съкращението си, зависи от много фактори: начин на стимулиране, брой на активираните двигателни единици, среден брой на влакната в една двигателна единица, първоначална дължина на мускула. За да може да се сравняват различните мускули е прието да се измерва развитата при съкращението сила, отнесена към единица напречно сечение на мускула. За повечето мускули тази стойност е около 25 $N.cm^{-2}$. В отделните двигателни единици силата варира от 1 mN до 500 mN.

Механичната работа, която се извършва при мускулното съкращение, е равна на произведението от промяната в дължината на мускула (скъсяването) и големината на преодолявания товар (силата на съкращението). За намиране на мощността на мускулното съкращение се определя работата, извършена за единица време, т. е. силата и скоростта на съкращение определят мощността. Максималната мощност на мускула е приблизително равна на една десета от произведението на максималната скорост по максималната сила. Повечето мускули се съкращават с мощност от няколко вата.

По подобен начин може да се определи не само мощността на отделен мускул, но и на група или групи от мускули, както и на мускулите на цялото тяло. В последния случай мощността на тялото е изчислена на около 160 W. Тази мощност може да се поддържа за сравнително продължителен период от време. При добре тренирани спортисти мощността може да надмине 500 W. Ако усилието е много кратко, както е при вдигане на тежести, добре тренирани атлети могат да развият мощност до 1.6 kW.

Умора на мускула. Способността на мускулите да поддържат дадено усилие за продължително време се определя като издръжливост, а намаляването или пълната загуба на работоспособност като умора. Тези две понятия могат да се прилагат както към отделните мускулни влакна и двигателни единици, така и към мускула като цяло. В по-широк смисъл умора и издръжливост могат да се приложат по отношение на цялата двигателна система и на индивида, който извършва даденото усилие (работа).

За да се проучи настъпването на умора в отделния мускул, последният се стимулира с определена честота и се отчитат промените в силата на съкращенията като функция от времето. Като резултат от такива проучвания отделните мускулни влакна, двигателните единици или мускулите могат да се класифицират като лесно уморяващи се, устойчиви на умора или умерено уморяващи се. Това е количествено описание, почиващо на намаляване на силата на съкращение след определено

Таблица 5.1 Видове мускулни влакна

Показател	Тип влакна 1	Тип влакна 2А	Тип влакна 2В
Скорост на съкращение	бавна	бърза	бърза
Митохондрии	извънредно много	много	малко
Съдържание на гликоген	ниско	високо	високо
Липидни капки	много	малко	няма
Цвят	червен	червен	бял
Устойчивост на умора	висока	умерена	ниска

време при даден вид на стимулация. Ясно е, че за настъпване на умората съществено значение имат силата и характерът на мускулното съкращение, включително неговото времетраене и наличието на паузи между отделните съкращения.

В единичното мускулно влакно настъпването на умора зависи от вида и начина на мускулното съкращение и от биохимичните пътища, осигуряващи набавянето на енергия. Мускули, съдържащи предимно влакна, които използват гликолитичния път, се уморяват лесно, поради изчерпването на гликогенните запаси в мускула и натрупването на млечна киселина. Количеството на АТФ в отделното влакно е достатъчно само за няколко съкращения. Запасите от енергия под формата на креатинфосфат също не са значително големи. Поради това влакното трябва да си осигурява енергията по метаболитен път. Тъй като енергетичният добив при анаеробната гликолиза е малък, снабдяването с достатъчно субстрат (глюкоза) е от изключително значение. Счита се, че ацидозата, дължаща се на натрупването на млечна киселина, има неблагоприятен ефект върху механизма на съкращението. Намаляването на pH повишава свързването на калциевите йони от саркоплазмения ретикулум, променя АТФ-азната активност и потиска един от ключовите ензими на гликолизата (фосфофруктокиназата). Редица автори, обаче, оспорват, че млечната киселина е единствената причина за настъпилата ацидоза, както и значимостта на ацидозата за настъпването на умората. Има данни, че натрупването на неорганичен фосфат при разграждането на креатинфосфата също води до намалено освобождаване на калциеви йони от саркоплазматичния ретикулум (поради свързването им с навлезлите в саркоплазматичния ретикулум фосфатни аниони). Освен това, намаляването на концентрацията на гликогена в мускула съответствува на извършеното усилие. Колкото по-голямо е първоначалното количество на гликогена, толкова по-дълго мускулът може ефективно да се съкращава, т.е. умората настъпва по-бавно.

Мускулите, които осигуряват необходимата им за съкращението енергия предимно чрез окислителни процеси, са устойчиви на умора. При тях енергетичният добив е много по-голям при едно и също количество субстрат и крайните продукти от обмяната (вода и въглероден двуокис) нямат неблагоприятен ефект, тъй като се отделят лесно от организма. Основен фактор за настъпване на умора в тези случаи е влошаването на снабдяване на мускула с кислород.

Освен посочените "периферни" причини, умората може да бъде и "централно" обусловена. Скелетните мускули се съкращават само когато до тях достигне импулс по съответния двигателен нерв и поради това влошаването на работата на регулиращите двигателната дейност звена на нервната система може да доведе до намаляване на ефективността на извършваната работа. Този тип умора до голяма степен е свързана с мотивацията и желанието за извършване на физическа работа.

Предполага се, че умора може да настъпи и в мионевралния синапс. И наистина, при изследване на нервномускулен препарат се показва, че умората се дължи на неефективно предаване на импулсите през синапса. В цялостния организъм обаче тези механизми за настъпване на умората изглежда нямат съществено значение. Когато при настъпила умора се приложи директна електрическа стимулация на мускула, съкращенията не се подобряват. Това показва, че причината за умората в тези случаи не е в сарколемата, мионевралния синапс или нервната система като цяло, а в самия мускул.

Гладки мускули

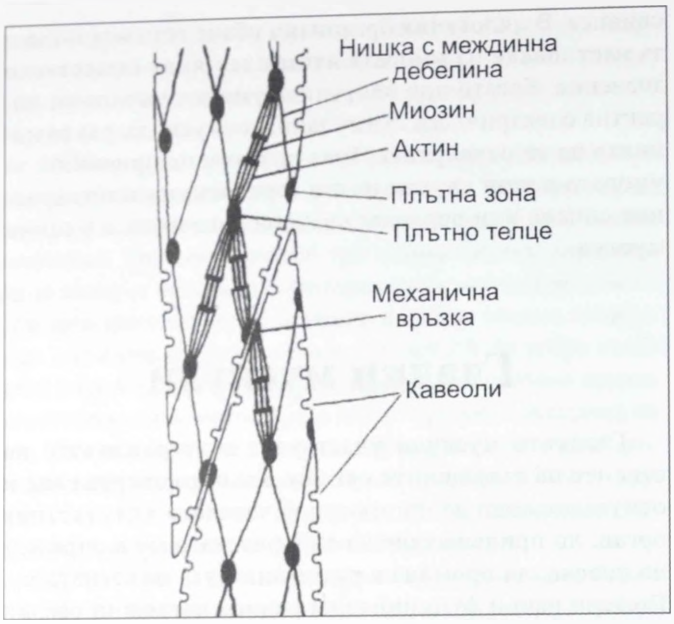
Гладките мускули участвуват в изграждането на стените на вътрешните органи. Тяхното съкращение и отпускане води до промяна в налягането в съответния орган, до придвижване на съдържимото му в определена посока, до промяна в разтегливостта на стената му. По този начин функциите на редица вътрешни органи до голяма степен се определят от свойствата на гладката им мускулатура.

Морфологични особености на гладките мускули

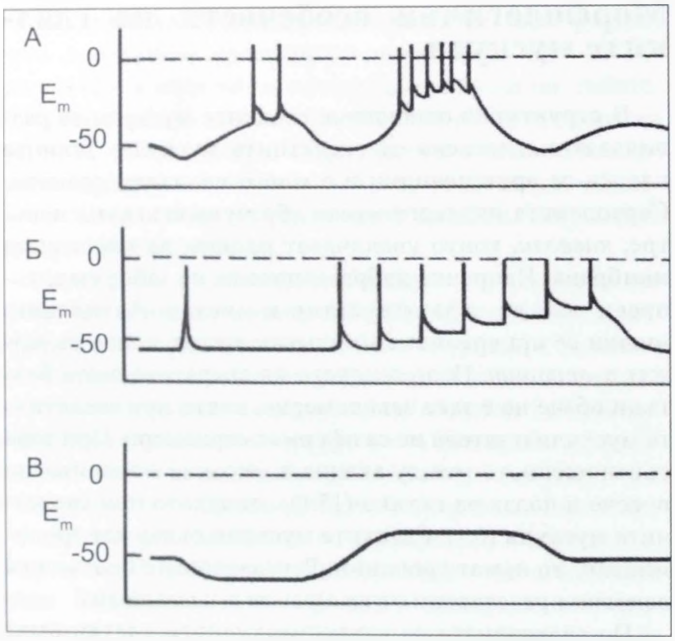
В структурно отношение гладките мускули се различават съществено от скелетните мускули. Техните клетки са вретеновидни и с много по-малки размери. Сарколемата на много места образува вгъвания навътре, *кавеоли*, които увеличават площта на клетъчната мембрана. Напречна набразденост не се забелязва, въпреки че и те съдържат актин и миозин. Актиновите нишки се прикрепват към *плътни телца*, които съдържат *α-актинин*. Подреждането на съкратителните белтъци обаче не е така закономерно, както при скелетните мускули и затова не се оформят саркомери. При това съотношението между актина и миозина е значително повече в полза на актина (15:1), отколкото при скелетните мускули (6:1). Гладките мускули съдържат тропомиозин, но нямат тропонин. Регулаторните белтъци са основно представени от *калдезмон* и *калмодулин*.

По сарколемата си гладкомускулните клетки имат *плътни зони*, които заедно с плътните телца и съответни междинни по дебелина нишки образуват "скелета" на клетката (Фиг. 5.15). Поради различно ориентираните нишки на този скелет силата на съкращението се предава във всички посоки, което я прави особено пригодна за изграждане стените на вътрешните органи. По същите причини формата може да се променя без съществена промяна в напрегнатостта на клетката при прилагане на външни сили. Плътните зони участвуват и в осъществяването на здрава механична връзка между отделните гладко мускулни клетки. Това е особено важно за здравината на мускулната обвивка на кухите органи и за механичното взаимодействие между отделните мускулни клетки.

При разтягане пасивното съпротивление на гладкомускулната клетка е много по-малко, отколкото при скелетните мускули. За това допринася характерния "скелет" и взаимното разположение на съкратителните белтъци. Поради това и поради възможността за



Фиг. 5. 15. Функционален строеж на гладкомускулна клетка.



Фиг. 5. 16. Електрофизиологична характеристика на различни гладки мускули: а – автоматия с ритмична активност; б – генериране на акционни потенциали при дразнене; в – генериране на тонични промени в мембранния потенциал при дразнене.

постоянно поддържане на напрежение с малък разход на енергия (виж по-долу), гладките мускули притежават свойството *пластичност - възможността за бавна промяна в размерите при поддържане на една и съща сила на съкращение.* Това свойство е особено важно за органите с резервоарна функция, тъй като позволява промяна в обема без промяна в налягането.

При гладките мускули не се наблюдава система от Т-каналчета. Саркоплазменият ретикулум не е така добре развит и много от неговите разширения се намират в близост до задебелени участъци на сарколемата. Предполага се, че тези участъци са еквивалентни на Т-каналчетата, като съдържат дихидропиридинови рецептори и действуват както при скелетните мускули.

Възбуждане и електрофизиологична характеристика на гладките мускули

Потенциалът на покой при гладките мускули обикновено е по-малък по абсолютна стойност от този при скелетните мускули и е в границите на -60 до -40 mV. Мембраната е повече пропусклива за Na^+ и Cl^-, като при някои гладко мускулни клетки се предполага, че съществува и активен помпен механизъм за Cl^-. Смята се, че гладките мускули не притежават бързи натриеви канали. Поради това възходящото рамо при генерирането на акционни потенциали се дължи на промяна в калциевата пропускливост и промените са по-бавни, отколкото при напречнонабраздените мускули. Промяната в калциевата пропускливост по време на възбуждане при гладките мускули има съществено значение и за повишаване на вътреклетъчната концентрация на калциевите йони. При някои гладки мускули акционният потенциал може да бъде тип плато.

При гладките мускули липсват мионеврални синапси. Инервиращото ги нервно влакно образува своеобразни разширения, от които се отделя съответният медиатор. Последният свободно дифундира в екстрацелуларното пространство и се свързва с мембранни рецептори по намиращите се в близост гладко мускулни клетки.

Видове гладки мускули. Освен че са механично свързани, много гладко мускулни клетки образуват помежду си и електрични синапси. По този начин клетките са електрично свързани и възникналото в една мускулна клетка възбуждане се предава на съседните клетки. Такива гладки мускули са известни като *висцерални.* Повечето мускули, участвуващи в изграждането на вътрешните органи са от този тип – мускулите на храносмилателния канал, пикочния мехур, уретерите, малките артерии, артериолите. Тези мускули могат да проявяват спонтанна активност (*автоматия*) и да извършват ритмични съкращения. Нервната система участвува предимно в модулиране на тяхната дейност, като инервиращите ги нервни влакна имат сравнително дифузно действие.

При другия вид гладки мускули отделните клетки са електрически изолирани една от друга. При тях може да се получи много по-прецизна регулация и те са известни като мускули от *дискретен тип.* Тези мускули не проявяват спонтанна активност (автоматия) и за тяхното съкращение е необходима външна стимулация. Инервиращите ги нервни влакна достигат до отделните гладко мускулни клетки и повлияват директно активността на всяка клетка. Група мускулни влакна са свързани с разклоненията на едно и също нервно влакно и по този начин се образуват функционални единици, подобни на моторните единици при скелетните мускули. Типични примери за този тип мускули са тези на vas deferens и на ириса. Към този вид мускули спадат също мускулите на големите съдове, трахеалната мускулатура, мускулите на бронхите, сфинктерите.

Горната класификация на гладките мускули е донякъде свързана и с електрофизиологичната им характеристика. Типично за висцералните мускули е генерирането на акционни потенциали. В едни случаи това

става като мембранният потенциал търпи периодични промени в посока на деполяризация и когато тази деполяризация достигне критичния праг се генерират акционни потенциали (автоматия, Фиг. 5.16, а). Това стои в основата на наблюдаваната ритмична активност при редица висцерални мускули.

В други случаи гладките мускули отговарят с генерирането на акционни потенциали само при дразнене, най-често от страна на вегетативните нерви, инервиращи съответния мускул. Много от изграждащите стените на вътрешните органи гладки мускули са от този тип (Фиг. 5.16, б).

За повечето мускули от дискретен тип е характерно, че при възбуждането им не се стига до генериране на акционен потенциал, а само до промяна в мембранния потенциал, сходна на постсинаптичния потенциал в мионевралния синапс на скелетните мускули (Фиг. 5.16, в).

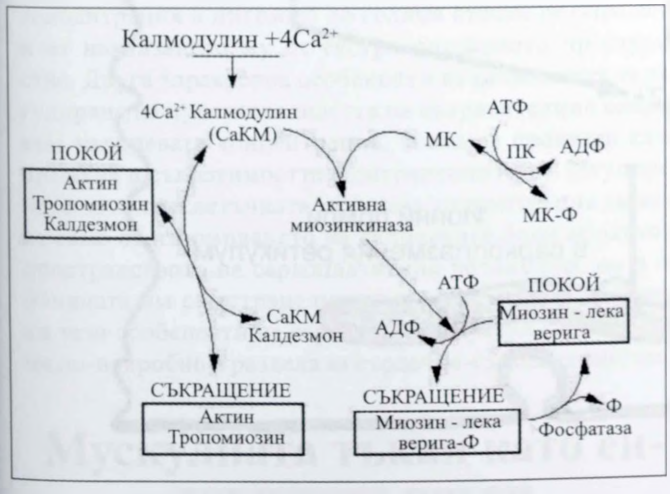
Механизъм на съкращението при гладките мускули

Както при скелетните, така и при гладките мускули, в основата на съкращението стои приплъзването на актиновите спрямо миозиновите нишки.Въпреки липсата на саркомери, пространственото подреждане на тънките и дебелите нишки позволява взаимодействието между тях, водещо до приплъзване. Няколко актинови нишки образуват подобни на розетка образувания като се прикрепят около едно плътно телце. На около 15 актинови нишки се пада по една миозинова нишка. Поради това пространствено разположение на тънките и дебелите нишки няма ясна представа за точното взаимодействие между двата вида нишки, но и в този случай се предполага, че става приплъзване на актиновите спрямо миозиновите нишки. При гладките мускули също се наблюдава зависимостта сила-напрежение. Тя е сходна с тази при скелетните мускули, което потвърждава подобния механизъм на съкращение.

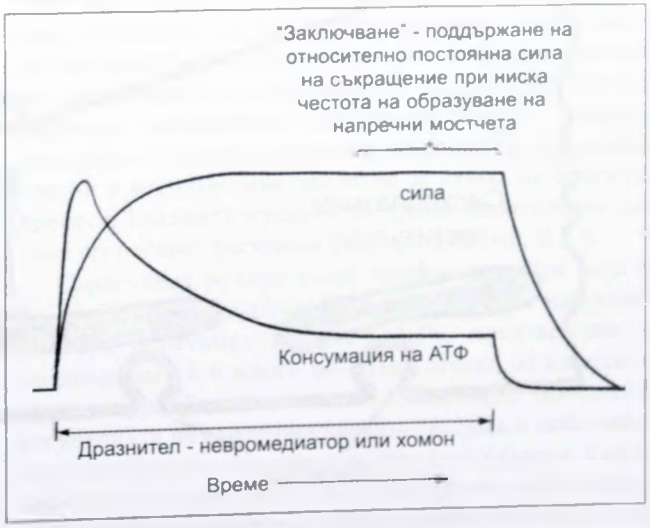
Регулиране на мускулното съкращение при гладките мускули. *И при гладките мускули основен регулатор на мускулното съкращение е цитозолната концентрация на калциевите йони.* При тях обаче калциевите йони оказват влияние не само върху актиновите, но и върху миозиновите нишки и процесът се регулира предимно чрез миозина, а не чрез актина. Наличието едновременно на няколко фактори, регулиращи съкращението, позволява гладките мускули да бъдат активирани в различна степен, т. е. при тях не важи закона за всичко или нищо.

Както при скелетните мускули, така и при гладките, миозинът притежава слабо изразена АТФ-азна активност. Тази активност обаче в случая не зависи толкова от свързването на актина с миозина и образуването на актомиозин, а от това дали една от леките вериги на миозина е фосфорилирана. По този начин включващ съкращението момент е процесът на *фосфорилиране на миозина*. За това допринася повишаването на калциевата концентрация в клетката и свързването му с *калмодулин*. Комплексът Ca^{2+}/калмодулин активира ензим, *миозинкиназа*, който фосфорилира леката верига на миозина. (Фиг. 5.17). АТФ-азната активност на миозина значително се повишава и по този начин може да се осъществи взаимодействието между актина и миозина с последователното образуване и разпадане на напречни мостчета, както в цикъла на Лимн-Тейлър. Енергията за съкращението е за сметка на разградения АТФ. Калциевите йони, освен за фосфорилирането на леката верига на миозина, имат значение и за увеличаването на афинитета на актина при свързването му с миозина. Как става това не е напълно изяснено, но се предполага, че в този процес участвува регулаторният белтък *калдезмон* (в гладките мускули липсва тропонин). Преустановяването на съкращението зависи както от намаляване на калциевата концентрация, така и от дефосфорилирането на миозина чрез съответна фосфатаза. Механизмът, по който се регулира активността на тази фосфатаза не е изяснен.

Наличието на два механизма на регулация показва, че при гладките мускули се регулира както броят на напречните мостчета, така и скоростта на тяхното образуване и разпадане. Това показва, че съкращението при гладките мускули е много по-сложен процес, отколкото при скелетните мускули и съответно на това



Фиг. 5. 17. Регулация на съкращението при гладките мускули. CaKM – комплекс на Ca^{2+} с калмодулина, ПК – зависима от цАМФ протеинкиназа, МК – миозинкиназа.



Фиг. 5. 18. Феномен на „заключването".

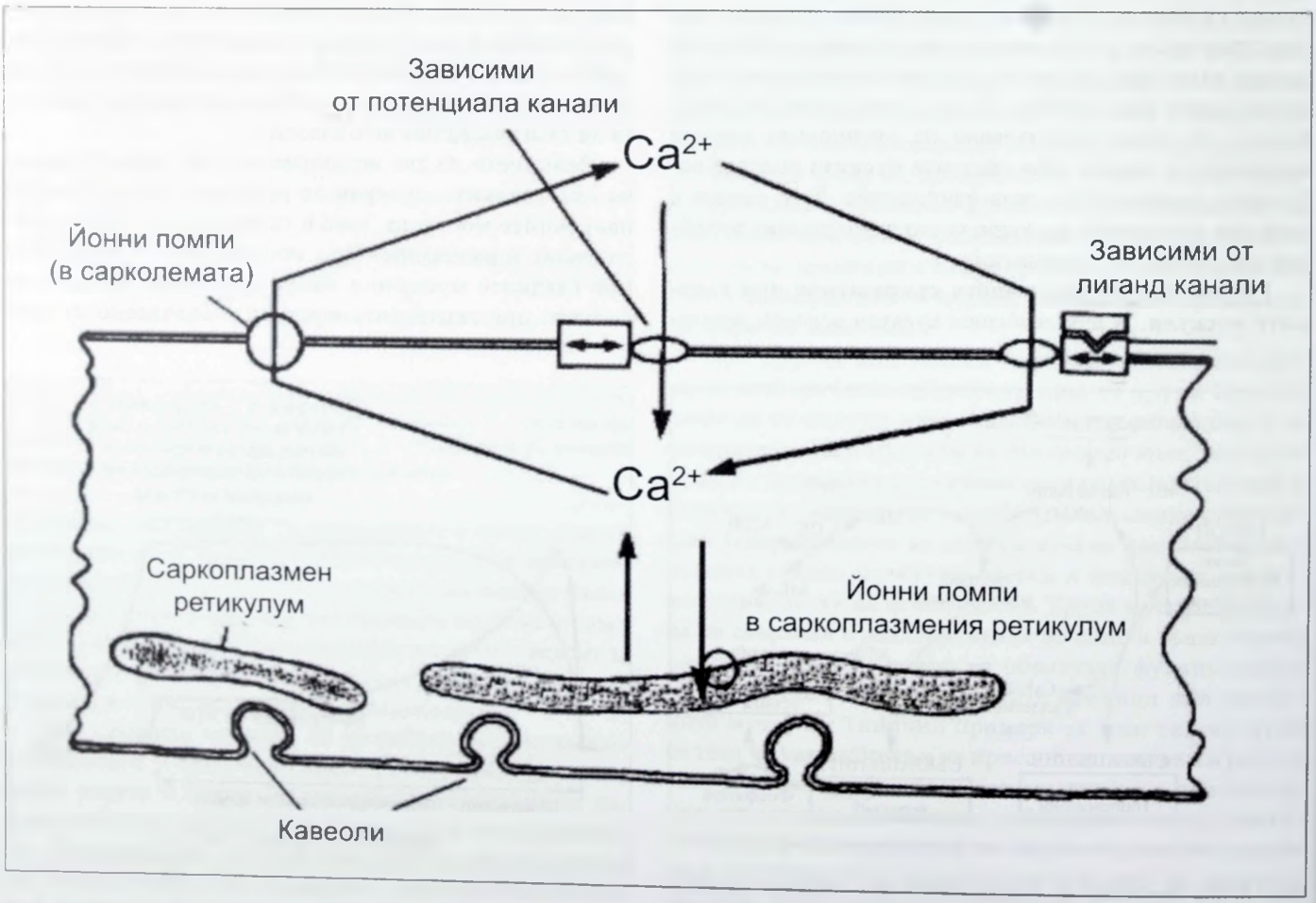
проявите на мускулното съкращение са много по-разнообразни. Типичен пример за това е т. нар. "*заключване*" - поддържането на продължително съкращение при ниска честота на образуването на напречни мостчета и консумация на АТФ (Фиг. 5.18). То се наблюдава при много вътрешни органи, за които е характерно поддържането на тонично съкращение - кръвоносни съдове, сфинктери. В основата му стои възможността за задържане на напречните мостчета в свързано състояние, при което не е необходимо непрекъснатото разграждане на АТФ. За това вероятно допринася дефосфорилирането на миозина при повишен афинитет за свързване на актин и миозин.

Регулиране на концентрацията на калциевите йони. Както при скелетните, така и при гладките мускули съществена роля за регулиране на мускулното съкращение има цитозолната концентрация на калциевите йони. Калциевата концентрация обаче може да се увеличи по няколко различни механизма. Едни от тях са свързани с промяна в мембранния потенциал, а други - с наличието на специфични, независими от потенциала, калциеви канали (Фиг. 5.19).

Сарколемата притежава *потенциал-зависими калциеви канали* (от тип L), които при деполяризация се отварят и калциеви йони навлизат вътре в клетката. Освен това, разширенията на саркоплазмения ретикулум се намират в близост до клетъчната мембрана и деполяризацията на последната, по механизъм сходен на взаимодействието на Т-каналчетата с крайните цистерни, води до освобождаване на калциеви йони от саркоплазмения ретикулум в цитозола. За повишаване на концентрацията на калциевите йони в цитозола не винаги е необходимо генерирането на акционни потенциали. Деполяризация под критичното ниво може да е достатъчна за включване на механизма на съкращение (както промените в потенциала на Фиг. 5.16, в).

Гладко мускулните клетки съдържат в сарколемата си и *механочувствителни калциеви канали*. Вследствие на това механични въздействия (разтягане) могат да доведат до увеличаване на калциевата концентрация, от което да последва мускулно съкращение и съответна промяна в тонуса на стената на съответния орган.

Фармакомеханично свързване. В много случаи промяната в калциевата концентрация в цитозола се дължи на свързването на рецептори по мембраната на клетката със съответни вещества (лиганди), които чрез вторични посредници водят до освобождаването на Ca^{2+} от саркоплазмения ретикулум и от други вътреклетъчни пространства. Такива вещества могат да бъдат хормони, невромедиатори, лекарства. В повечето случаи мембранният потенциал остава непроменен и поради това този механизъм на предизвикване и регулиране на мускулното съкращение е известен като *фармакомеханично свързване* (Фиг. 5.19, вдясно). Вторичните посредници са най-често цикличен АМФ или цикличен ГМФ. Те от своя страна водят до активирането или потискането на съответни кинази, които фосфорилират дадени ензими и така повлияват



Фиг. 5. 19. Регулиране на калциевата концентрация в гладкия мускул.

дейността на клетката, включително и съкратителната й функция. Така например, цАМФ води до активиране на киназа, фосфорилираща миозинкиназата, което възпрепятствува активирането и в крайна сметка предизвиква отпускане на гладкия мускул. Чрез механизма на фармакомеханичното свързване гладките мускули могат много точно да променят двигателната си активност в съответствие с локалните условия в дадения орган - наличието на хормони, метаболитни продукти, лекарствени вещества.

Сърдечен мускул

Сърдечният мускул в някои отношения е подобен на скелетните мускули, а в други - на гладките. Така например при него се наблюдава напречна набразденост и има добре оформени саркомери. Саркоплазменият ретикулум и системата от Т-каналчета са добре развити. От друга страна клетките му са по-малки, отколкото при скелетните мускули, в краищата си са разклонени и се свързват помежду си чрез специфични образувания - *интеркалиращи дискове*, които осигуряват механична и електрична връзка между отделните клетки. По този начин *целият сърдечен мускул образува функционален синцитиум.*

Част от клетките на сърцето са особено пригодени за генерирането и провеждането на възбудните явления, т. е. те притежават свойството *автоматия*. Това стои в основата на ритмичната дейност на сърцето, което при човека е от миогенен тип - възбудните процеси се зараждат в самия мускул, като нервната система допълнително ги модулира и нагажда към изискванията на организма в дадения момент. *Сърдечните мускулни клетки при възбуждането си генерират акционни потенциали, които са тип плато.* По този начин продължителността на електричните и механичните явления е сравнително еднаква и *сърцето не може да се тетанизира.*

Механизмът на съкращение при сърдечния мускул е твърде сходен на този при скелетните мускули. Наличието на плато в акционния потенциал се определя от отварянето на калциеви канали и промяната в калциевата концентрация в цитозола до голяма степен се определя и от навлизането му от екстрацелуларното пространство. Друга характерна особеност е възможността за регулиране на чувствителността на съкратителния апарат към калциевата концентрация, което се проявява като промяна в съкратимостта (контрактилитета). Регулирането на вътреклетъчната калциева концентрация зависи не само от изпомпването на калциевите йони обратно в пространството на саркоплазмения ретикулум, но и от обмяната им с екстрацелуларното пространство. Всички тези особености на сърцето като мускул са разгледани по-подробно в раздела за сърдечно-съдовата система.

Мускулната тъкан като ендокринен орган

Освен като съкратителен орган мускулите имат съществена роля и в регулацията на множество функции в организма. Това става чрез отделянето на различни регулаторни вещества като хормони, цитокини, хемокини. В зависимост от естеството им тези вещества могат да имат локално или по-общо въздействие.

Участието на скелетните мускули е особено изразено в регулацията на обмяната на веществата. От една страна при съкращаването си те консумират енергия, поемат и отделят различни метаболити, а от друга страна секретират редица фактори и пептидни хормони, *миокини*, които повлияват функциите на черния дроб, на мастната тъкан, на нервната система. Миокините се отделят при активност на мускулите (физическа усилия) и включват редица интерлевкини (ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15), растежни и трофични фактори, миостатин, мионектин, потискащ левкемията фактор, мозъчен невротрофен фактор, иризин. Действието им е както по отношение на самите мускули, така и на отдалечени органи и системи. Така например, иризинът представлява полипептид, съдържащ 112 амино киселини, който се получава чрез ензимно отцепване на извънклетъчната част на трансмембранен белтък, съдържащ фибронектин тип III. Отделянето му се стимулира при съкратителната активност на скелетните мускули (физическа работа), като плазмената му концентрация е от порядъка на 3-4 нг/мл и е по-висока при хора в повишена физическа активност в сравнение с тези, водещи заседнал живот. Иризинът увеличава мускулната маса, повишава разхода на енергия, липолизата и окислението на мастните киселини, стимулира термогенната програма за превръщане на бялата мастна тъкан в бежева, повишава чувствителността към инсулина, подобрява когнитивните функции. Подобно действие върху мастната обмяна имат и ИЛ-6, ИЛ-15 и мозъчният невротрофен фактор. Някои миокини потискат туморния растеж.

Гладките мускули отделят предимно цитокини, хемокини и растежни фактори. Така например гладкомускулните клетки на кръвоносните съдове отделят редица растежни фактори, интерлевкини (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11), хемокини. Всички тези фактори участват в ремоделирането на съдовата стена и в регулиране контрактилитета на съдовата мускулатура. Клетките на миометриума при разтягане отделят ИЛ-6, растежни фактори, потискащ миграцията фактор и други цитокини, които инициират възпалителна реакция и допринасят за започване на родовата дейност. Гладките мускули на дихателните пътища отделят редица регулаторни вещества, включително растежния фактор амфирегулин, който осъществява взаимодействието с епителните клетки и вероятно има значение за някои патологични процеси. Гладките мускули на храносмилателната система секретират растежни фактори и ИЛ-1β, ИЛ-6.

Сърдечният мускул също притежава добре изразена ендокринна функция. В това отношение най-важен е натриуретичният пептид (АНП), произвеждан от предсърдната и в много по-малка степен от камерната мускулатура. Този хормон има съществено значение за регулацията на сърдечносъдовата система и действието му е по-подробно описано в съответните раздели. Кардиомиоцитите секретират и адреномедулин, който подобно на АНП има натриуретично, диуретично и съдоразширяващо действие.

Обобщение

Мускулите в човешкото тяло се делят основно на три групи: *скелетни мускули* - прикрепващи се към скелета и създаващи силите за придвижване на частите му една спрямо друга и на цялото тяло в пространството; *гладки мускули* - участвуващи в изграждането на стените на вътрешните органи и спомагащи за техните движения и *сърдечен мускул*, изграждащ сърдечните кухини и спомагащ за движението на кръвта. За разлика от гладките мускули, скелетните и сърдечният мускул са напречнонабраздени.

Скелетните мускули са изградени от многоядрени клетки с формата на дълги влакна. Основната им функционална единица е саркомерът, като множество саркомери се свързват последователно в дълги нишки по хода на мускулните клетки. Саркомерите съдържат тънки и дебели нишки, изградени съответно от белтъците актин и миозин. Миозинът притежава глави, чрез които може да се свързва с актина. При взаимодействието на актина с миозина става приплъзване на актиновите между миозиновите нишки и така саркомерът (мускулът) се съкращава. За това е необходима енергия, която се доставя от разграждането на АТФ. Свързването на актина с миозина зависи от регулаторните белтъци тропонин и тропомиозин и вътреклетъчната концентрация на калциевите йони. Скелетните мускули се съкращават само при стимулиране от инервиращите ги нервни влакна. Достигащите по тях импулси чрез мионевралния синапс довеждат до генериране на акционен потенциал в мускулната клетка. Последният се разпространява в дълбочина на мускулните клетки по Т-каналчета, което води до освобождаване на калциеви йони от саркоплазменото пространство. Калциевите йони се свързват с тропонина, което води до конформационни промени, отместване на тропомиозина от активните центрове на актина, свързване на актина с миозина и съкращаване на мускула. Група мускулни влакна се инервират от един и същ неврон и заедно с него образуват моторна единица. Скелетните мускулите са изградени от множество моторни единици.

Гладките мускули са изградени от вретеновидни клетки, които нямат напречна набразденост. При тях липсват саркомерите, системата от Т-каналчета и регулаторният белтък тропонин. Мукулното съкращение обаче пак става чрез приплъзване на актиновите спрямо миозиновите нишки. Регулацията на съкращението също зависи от калциевите йони, но се осъществява чрез калмодулин и фосфорилиране на миозиновите нишки. Промяна в калциевата концентрация при гладките мускули може да настъпи не само при стимулиране на инервиращите ги нервни влакна, а и от редица други фактори, изменящи калциевата проницаемост на клетъчната им мембрана. Гладките мускули се делят на две основни групи - дискретни и висцерални. При висцералните мускули клетките са свързани с електрични синапси и образуват функционален синцитиум. Те могат да променят спонтанно активността си и дейността им зависи както от инервиращите ги нерви, така и от редица химични или механични фактори. Този тип гладки мускули изграждат стените на храносмилателния тракт, пикочния мехур, матката. При дискретния тип мускули връзката между отделните клетки не е така проявена и съкращаването им зависи предимно от активността на инервиращите ги нервни влакна. От този тип са мускулите на трахеята, бронхите, артериолите.

Сърдечният мускул е напречнонабразден, но притежава някои свойства, отличаващи го от скелетните мускули. Отделните клетки са свързани с електрични синапси и подобно на гладките мускули образуват функционален синцитиум. Той притежава свойството автоматия, поради което ритмично се възбужда и съкращава, без за това да е необходима стимулация от инервиращите го нервни влакна. Акционният потенциал е тип плато и сърдечният мускул не може да се тетанизира.

Мускулите са също и важен ендокринен орган. Скелетните мускули са източник на редица хормони, между които особено значение за регулиране на обмяната на веществат има иризинът. Сърдечният мускул отделя натриуретичен пептид, а гладките мускули са източник на редица локални хормони.

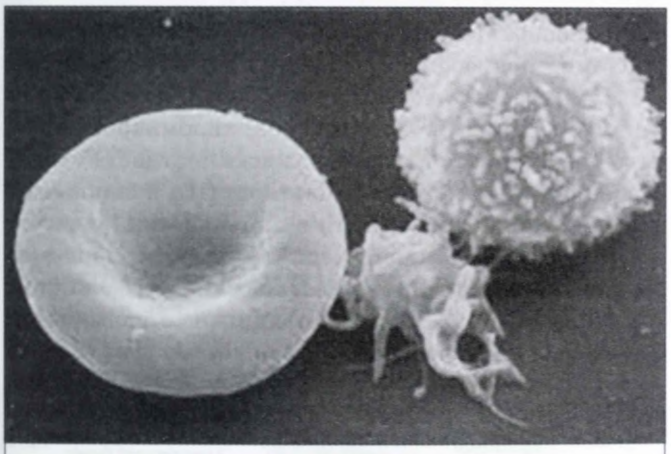
Литература:

1. MacIntosh, B. R., Gardiner, P., McComas, A. J., Skeletal muscle: form and function, 2nd Ed, Human Kinetics Publishers, Champaign, 2006
2. Lee. J.H. and Jun, H-S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. Front. Physiol. 1042, 2019
3. Webb, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation, Adv Physiol Educ 27:201-206, 2003
4. Sweeney H.L., Hammers D.W. Muscle Contraction. Cold Spring Harb Perspect Biol. 10 (2). 2018

ФИЗИОЛОГИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФАТА 6.

Кръвта е специфична течна тъкан от мезенхимен произход, която се намира в кръвоносните съдове, кухините на сърцето, органите на кръвотворене и кръворазрушаване. Обемът и съставът на кръвта подлежат на прецизна хомеостатична регулация. Компонентите на кръвта заедно със системите ангажирани в процесите на регулация се дефинират като **кръвна система.**

Кръвта се състои от плазма и клетки (формени елементи). Кръвният серум, който се получава след съсирване на кръвта представлява плазма без фибриноген и други плазмени фактори консумирани в процеса на хемокоагулация. Формените елементи на кръвта са еритроцити (червени кръвни клетки), левкоцити (бели кръвни клетки) и тромбоцити (кръвни плочици) (фиг. 6. 1.).



Фигура 6.1. Сканираща електронна микроскопия на еритроцит (в ляво); тромбоцит (по средата); левкоцит (в дясно).

Разделянето на клетките от плазмата се осъществява след центофугиране или седиментация, като към кръвта предварително е добавен антикоагулант (натриев цитрат, ЕДТА, хепарин). Левкоцитите се разполагат в бялата пелена между плазмата и еритроцитите (Фиг. 6. 2.). В зависимост от интензитета на центрофугиране тромбоцитите остават в плазмата (плазма богата на тромбоцити) или попадат при левкоцитите. Отношението на обема на еритроцитите към обема на цялостната кръв се нарича хематокрит (виж Ръководство за практически упражнения). Неговата стойност в капилярна или венозна периферна кръв е около 0,45 (45%), като при жени показателят е по-нисък. Хематокритът зависи от органа, от който е получена кръвта. Той е по-висок в кръв от черен дроб и слезка и по-нисък в бъбречните съдове. Обемът на кръвта е около 7-8 % от телесната маса (около 5 литра) при израстнал индивид. При жени процентът е по-малък, поради относително по-големия обем на мастната тъкан.

Фигура 6.2. Сепарирани плазма и еритроцити след центрофугиране на цитратна кръв.

Основните **функции на кръвта** са:

- **Защитна функция** – участие в хемостазата, имунните процеси, регенеративните процеси и др.
- **Транспортно-метаболитна функция** - транспорт на газове; хранителни вещества като глюкоза, аминокиселини и мастни киселини; отстраняване на крайни продукти на обмяната, като въглероден диоксид, урея, креатинин, пикочна киселина, млечна киселина; транспорт на витамини, минерали, микроелементи, хормони, ензими, цитокини и медикаменти.
- **Хомеостатично-регулаторна функция** – съдържание на регулаторни молекули (хормони, цитокини, растежни фактори и др.) и участие в поддържането на относително постоянство на вътрешната течна среда (обем, йонен състав, температура, pH, осмоларитет) и др.

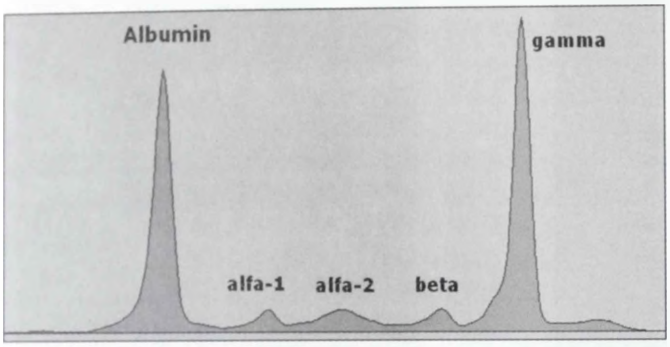
Кръвна плазма

Нормално обемът на плазмата е около 5% от телесната маса (29-46 ml плазма/kg за мъже и 27-41 ml плазма/kg за жени). Плазмата съдържа електролити, глюкоза, микроелементи, белтъци, липиди, липопротеини, въглехидрати, аминокиселини, витамини, жлъчни пигменти, хормони, ензими, витамини, азотсъдържащи метаболитни продукти (урея, креатинин, пикочна киселина), физически разтворени газове (O_2, CO_2, N_2) и др. Основните електролити на плазмата са: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{2-}, H^+, $H_2PO_4^-$, SO_4^{2-}. В

плазмата циркулират и фрагменти от клетки наречени клетъчни микрочастици. Осмолалитетът на плазмата е 290±10 mosm/kg H_2O, температурата и е около 37 °C, а pH на плазма от артериална кръв – 7,4±0,04.

Плазмени белтъци

Нормално съдържанието на белтъци в плазмата е 60-80g/L. Разделянето на плазмените белтъци на фракции може да се осъществи чрез електрофореза, ултрацетрофугиране или хроматографски методи, като основните фракции са: преалбумини, албумини, a_1, a_2, β, и γ (гама) глобулини.



Фигура 6.3. Протеинограма.

Антителата (имуноглобулини) се намират в глобулиновите фракции. *В* γ-глобулиновата фракция се намира и фибриногенът. Графичното представяне на количественото изражение на отделните фракции се нарича протеинограма (фиг. 6.3.). Плазмените белтъци се синтезират главно в черния дроб. Имуноглобулините се синтезират от В-лимфоцити и плазмоцити. Намалението и повишението на плазмените белтъци спрямо нормата се дефинират съответно като хипо- и хиперпротеинемия, а промененото съотношение на различните фракции се означава като диспротеинемия. Нормалното съдържание на **албумини**, **глобулини** и **фибриноген** в плазмата съответно е 35-50; 20-35 и 2 g/L.

Белтъците на плазмата изпълняват важни **функции**:

➢ ***Транспортна функция.*** Плазмените белтъци свързват и транспортират неспецифично (албумините) и чрез специфични преносители за хормони (транскортин, тироксин-свързващ глобулин, сексхормон-свързващ протеин), витамин B_{12} (транскобаламин), желязо (апотрансферин), мед (церулоплазмин), хемоглобин (хаптоглобин) и др.

➢ ***Хемостазна функция.*** Осъществява се от клетки, плазмени и тромбоцитни фактори, ангажирани в процесите на кръвосъсирване, противосъсирване и фибринолиза, както и активиране на тромбоцити и ендотелни клетки.

➢ ***Имунна функция.*** Определя се от антителата в имуноглобулиновите фракции; фракциите на комплемента; цитокини; интерлевкини и растежни фактори.

➢ ***Поддържане колоидно-осмотичното налягане.*** Албумините са нискомолекулни белтъци с размери на колоиди. Те създават колоидно-осмотично (онкотично) налягане в плазмата, което не позволява част от течността да напусне капилярите.

➢ ***Буферна функция.*** Поради амфотерните си свойства и високата концентрация в кръвта, плазмените белтъци са най-мощната буферна система на плазмата.

➢ ***Регулаторна функция.*** Определя се от свързани с плазмените белтъци или свободно циркулиращи хормони, ензими, сигнални молекули.

➢ ***Нутритивна функция.*** Плазмените белтъци представляват, макар и много ограничен по капацитет, потенциален източник на аминокиселини за тъканите. Нивото им намалява значително след продължително гладуване.

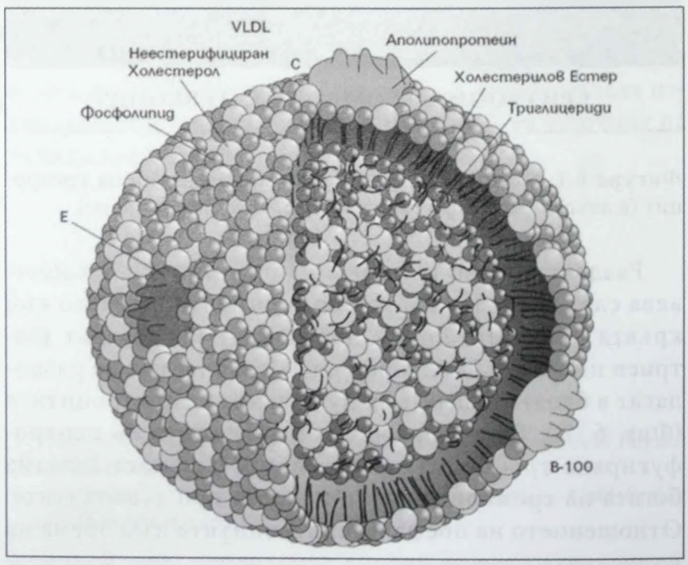
➢ ***Депониращa функция.*** Част от свързаните с плазмените белтъци молекули са неактивни, и също така са относително недостъпни за действието на ензими, които ги разграждат.

Плазмените белтъци, както и съотношението между отделните фракции модулират ***вискозитета и реологията на кръвта.***

Отношението албумини/глобулини в плазмата е фактор повлияващ ***скоростта на утаяване на еритроцитите.***

Липопротеини

Транспортът на липидите в кръвта се осъществява предимно под формата на мастни киселини свързани с албумините и липопротеини. Основните липопротеини на плазмата са: хиломикрони, хиломикронови остатъци, липопротеини с много ниска плътност (VLDL), липопротеини с междинна плътност (IDL), липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL). Липопротеините имат сферична форма и съдържат в различни съотношения фосфолипиди, триацилглицероли, неестерифициран/естерифициран холестерол и белтъчна част – апопротеин (фиг 6.4.).



Фигура 6.4. Сруктура на липопротеин (VLDL). Ядрото е съставено от триглицериди и холестеролов естер, докато еднослойната повърхност се състои от фосфолипиди, неестерифициран холестерол и протеини (аполипопротеини). VLDL съдържа аполипопротеините B-100, C-I, C-II и E. LDL, които транспортират повечето от холестерола в кръвта, съдържат основно apo B-100.

Хиломикроните са най-големите и най-ниско плътните липопротеини. Основният структурен протеин е

аполипопротеин B-48 (apo B-48). По голямата част от липидното ядро (~80%) се състои от триглицериди. Синтезирани и секретирани от ентероцитите, хиломикроните транспортират екзогенен холестерол, мастни киселини и мастно разтворими витамини.

Липопротеини с много ниска плътност (VLDL)

Те са богати на триглицериди; синтезират се в черния дроб; доставят триглицериди към периферните тъкани, и са предшественици на липопротеините със средна плътност (IDL) и ниска плътност (LDL). Основният структурен протеин на тези частицаи е apo B-100.

Липопротеини с междинна (интермедиерна) плътност IDL

IDL представляват остатъкът от VLDL. Образуват се след като част от триглицеридите във VLDL се хидролизират от липопротеин липазата. Средно, около половината IDL частици в тялото се изчистват от плазмата в черния дроб; другата половина след допълнителна загуба на триацилглицероли образуват LDL.

Липопротеини с ниска плътност (LDL)

Тези липопротеини се образуват чрез метаболизиране на VLDL. Ядрото е богато на холестеролов естер и образува основната част на холестерола циркулиращ в кръвта. Основен структурен протеин е apo B-100, но по повърхността на тази частица има още Apo CII и Apo E. LDL играе основна роля в развитието на атеросклерозата.

Липопротеин (a): Липопротеин малко „а" [**Lp(a)**] е специфичен клас липопротеинови частици, които се синтезират в черния дроб и имат липидно съдържание подобно на това на LDL. Lp(a) се различават от LDL по присъствието на аполипопротеин (a) [**apo(a)**], протеин чиято структура е хомоложна с тази на плазминогена. Високите нива на Lp(a) са протромбогенни и атерогенни. Нивата на Lp(a) в плазмата се определят главно от генетичните вариации на Lp(a) гена.

Липопротеини с висока плътност (HDL)

HDL се образуват от неестерифициран холестерол и фосфолипид отнет от периферните тъкани и повърхността на богатите на триглицериди липопротеини. Основният структурен протеин е apo A-I, ядрото е основно холестеролов естер. HDL медиира връщането на липопротеини и тъканен холестерол в черния дроб за екскреция - процес познат като обратен холестеролов транспорт. Друга негова функция е да пренася апопротеините apo E и apo C-II от и до хиломикроните и VLDL.

Табл. 6.1. Аполипопротеини.

Аполи-попротеин	Функция
Apo A-I	Структурен протеин на HDL; активира лецитин-холестерол ацилтрансфераза
Apo A-II	Структурен протеин на HDL
Apo B-48	Структурен протеин на хиломикроните
Apo B-100	Структурен протеин на VLDL, IDL, LDL; лиганд за LDL рецептора
Apo C-II	Активатор на липопротеин-липаза
Apo C-III	Потенциален инхибитор на функциите на apo C-II и apo E
Apo E	Лиганд за рецептора на хиломикроновите остатъци и за LDL рецептора
Apo(a)	Неизвестна функция; антагонист на плазминогена

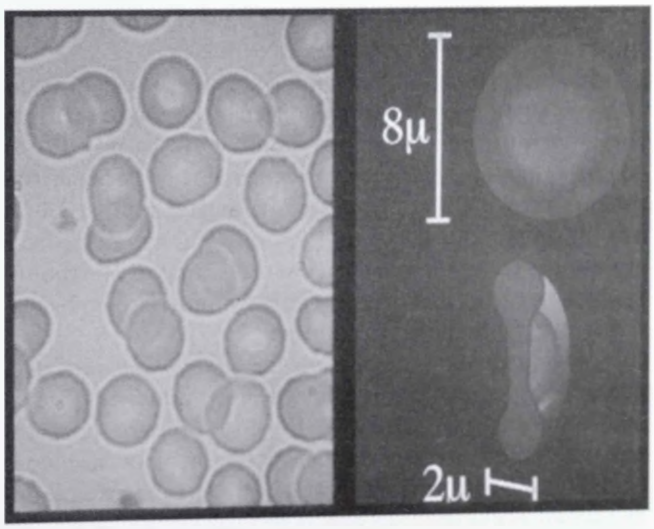
Клетъчни микрочастици

Клетъчните микрочастици са фрагменти от плазмената мембрана на клетките на кръвта, ендотела, както и други клетки контактуващи с кръвта. Те са субклетъчни везикули с размери около 1,5 μm, които остават в плазмата след центрофугиране. Съществуват и по-малки мембранни везикули (екзозоми) с размери 40–100 nm. Мембраните на микрочастиците съдържат анионни фосфолипиди, фосфатидилсерин и антигени характерни за клетките, от които произлизат. Поради наличието на тъканен фактор (трансмембранен протеин активиращ външния път на хемокоагулацията), тези микрочастици, които произлизат от моноцити/макрофаги, тромбоцити и ендотелни клетки притежават висок тромбогенен потенциал. Броят им е свързан с баланса на тяхното образуване и техния клирънс от моноцитно-макрофагеалната система. Повишението на броя им настъпва след стрес, клетъчна стимулация, активация, дегенерация/апоптоза. Микрочастиците се асоцират със заболявания като диабет, метаболитен синдром, атеросклероза, съдови тромбози и др.

Клетки на кръвта

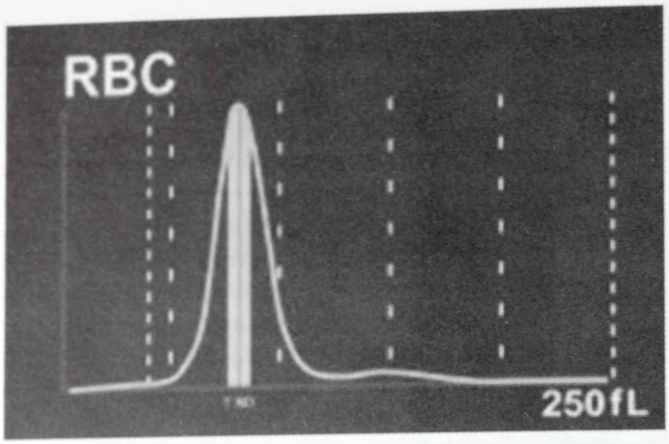
Червени кръвни клетки - еритроцити

Червените кръвни клетки (еритроцити) представляват двойно вдлъбнати дискове с диаметър около 7,8 μm и средна дебелина около 2 μm (фиг 6. 4.).



Фигура 6.5. Еритроцити.

Еритроцитите в кръвта на даден индивид са с различни размери. Разпределението на броя на еритроцитите спрямо техния размер представен като диаметър, или обем се представя чрез кривата на *Price-Jones* (фиг. 6.6.). Изместването на нормалното Гаусово разпределение в ляво или в дясно е характерно за вродени или придобити нарушения на еритропоезата, най-често анемии.



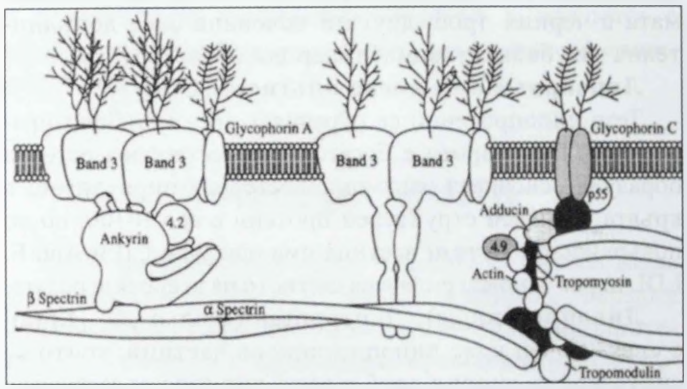
Фигура 6.6. Хистограма на разпределение на еритрицитите според обема им. На ординатата – брой еритроцити (RBC). На абсцисата - обем на еритроцита във фемтолитри.

Зрелите еритроцити при бозайниците нямат ядра и органели. Жизненият им цикъл в кръвта е около 120 дни. *Броят на еритроцитите* е 4,6 - 5,2 x 10^{12} /L при мъже, и 4,0 - 4,7 x 10^{12} /L при жени. При новороденото броят им е с около 30% по-висок отколкото при възрастни, като няколко дни след раждане еритроцитите рязко намаляват поради хемолиза на по-малко устойчивите клетки, съдържащи фетален хемоглобин. Масовото разрушаване на фетални еритроцити през първите дни след раждането води до състояние наречено *физиологична жълтеница на новороденото.* Преди пубертета броят на еритроцитите е по-нисък, след пубертета се достигат нормите за възрастен и се проявяват различията при мъже и жени. Отклоненията в броя на еритроцитите от нормата се означават съответно като еритроцитоза и еритропения. Различни физиологични и патологични състояния могат да доведат до промени в броя им.

Младите еритроцити, излизащи от костния мозък притежават остатъци от гранулиран ендоплазмен ретикулум и се наричат ретикулоцити. Те са под 1% от общия брой на червените кръвни клетки. Референтни стойности: 6-12 ‰ (на 1000 еритроцита) или от 24-84 x 10^9/L. В продължение на 1 - 4 дни циркулиращите в кръвта ретикулоцити се превръщат в зрели еритроцити. Повишението на броя на ретикулоцитите е показател за стимулирана еритропоеза.

Метаболитни особености на еритроцитите. Основният източник на енергия за еритроцитите е метаболизирането на глюкозата. Поради липсата на митохондрии еритроцитите произвеждат енергия само чрез гликолиза. Червените кръвни клетки не притежават инсулинови рецептори и транспортът и метаболизмът на глюкоза в тях не се регулират от инсулин. Активността на ензимите глутатион редуктаза и глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, както и нормалното функциониране на целия гликолитичен цикъл са важни за устойчивостта на еритроцитната мембрана. Такива еритроцитни ензимни дефекти се характеризират с хемолиза.

Строеж на мембраната и цитоскелета на еритроцита. Еритроцитната мембрана е изградена от двоен фосфолипиден слой и се характеризира с асиметрия на фосфолипидите. Мембранни протеини фосфолипази поддържат липидната асиметрия. Еритроцитната мембрана се характеризира с множество трансмембранни протеини, които осигуряват транспорт на липонеразтворими молекули и йони, а от друга страна екстрацелуларният домейн участва във формирането на гликокаликса и определя антигенната характеристика на еритроцита. По-важните трансмембранни белтъци са гликопротеини, протеин банд 3 (йонен канал асоциран с Rh протеиновия комплекс), гликофорини и аквапорин (воден канал). Гликофорините осъществяват контакта на цитоскелета на клетката с клетъчната мембрана. Цитоскелетът на еритроцита се състои от неравномерна хексагонална мрежа от полимерни спектринови молекули свързани с актин и други протеини във възли наречени свързващи комплекси. Тази мрежа се характеризира с много голям флексибилитет.



Фигура 6.7. Белтъци изграждащи цитоскелета и еритроцитната мембрана.

Еритроцитите притежават някои свойства с особено значение за клиничната практика. Деформабилност се нарича свойството на еритроцитите да променят формата си без да се разрушава мембраната им. Това свойство е особено важно при преминаването на еритроцитите през капиляри, които са с диаметър близък или по-малък от размерите им (слезка, черен дроб). Деформабилността на еритроцитите е важна за реологичните свойства на кръвта. Друг показател за устойчивостта на еритроцитната мембрана е осмотичната резистентност. Тя се определя според броя еритроцити, които се разрушават при поставянето им в разтвори с различен осмоларитет. По-младите еритроцити притежават по-високи деформабилност и осмотична устойчивост. Терминът **хемолиза** означава разрушаване на мембраните на еритроцитите при поставянето им в хипотоничен разтвор или урея (осмотична хемолиза), третирането им с киселини, основи, етер (химична хемолиза) или биопродукти – сапонин, змийски отрови съдържащи лизолецитини (биологична хемолиза). Промени в клетъчната мембрана, цитоскелета, ензимната активност и видовете хемоглобини в еритроцитите често се асоцират с изменения във формата и размера им. В клинчната практика се дефинират нарушения в морфологията на еритроцитите като анизоцитоза (нееднакъв размер), пойкилоцитоза (променена форма), дрепаноцитоза (сърповидна форма), микроцитоза (малки размери), сфероцитоза (сферична форма) и др. Тези нарушения често се характеризират и с намалена осмотична резистентност и тенденция към хемолиза.

Еритроцитите от кръв с добавен антикоагулант се утаяват. Скоростта на утаяване на еритроцитите е важен клиничен показател и е силно ускорена при остри възпалителни процеси, злокачествени заболявания, имунни и чернодробни нарушения. Тя зависи от броя, формата и големината на еритроцитите, от плазмените белтъци и тяхното съотношение, липопротеините и др.

След завършване на жизнения цикъл (~120 дни) еритроцитите се разрушават в еритроклазичните органи (слезка и черен дроб). Освободеният при разрушаването на еритроцитите хемоглобин може да бъде филтриран в гломерулите на бъбреците. При нормални условия това се предотвратява от свързването на хемоглобина с плазмения белтък хаптоглобин. Капацитетът на хаптоглобина е ограничен и той не може да запази бъбреците при масивна хемолиза. Хемоглобинът се разгражда до хем и глобин. Желязото освободено от хема се транспортира в плазмата свързано с белтъка апотрансферин. Полученият от разграждането на хема протопорфирин IX се превръща в билирубин (виж обмяна на жлъчните пигменти). В хепатоцитите по-голямата част от билирубина се глюкуронира с участието на ензима уридин 5-дифосфоглюкуронилтрансфераза и се излъчва в жлъчните пътища като конюгиран билирубин. Част от това количество се резорбира в терминалния илеум и попада в кръвта, а след това и в урината като уробилиноген. Друга част от конюгирания билирубин попада в дебелото черво и се трансформира в стеркобилиноген, който се отделя чрез изпражненията.

Хемоглобин

Специфичният за еритроцитите металопротеин - хемоглобин преставлява комплексна молекула, която се състои от четири хема и четири полипептидни вериги. Концентрацията на хемоглобина в кръвта е около 140±20 g/L при жени и 160±20 g/L при мъже. Понижението и повишението на хемоглобина в сравнение с нормата се означава, съответно като олигохромемия и хиперхромемия. Хемоглобинемия се нарича патологичното увеличение на свободния хемоглобин в кръвта. Основната функция на хемоглобина е **пренасянето на газове** – кислород и въглероден диоксид. Най-важната характеристика на хемоглобина е способността му да свързва обратимо кислорода. Всеки железен атом на хема (Fe^{2+}) може да свърже една молекула кислород, при което не променя валентността си. По този начин една хемоглобинова молекула транспортира четири молекули кислород. Кислородсвързващият капацитет на хемоглобина е 1,34 mL O_2 на грам. Около 20% от въглеродния диоксид в кръвта се пренася свързан с хемоглобина под формата на карбаминохемоглобин. Хемоглобинът пренася и азотен оксид свързан с тиолови групи от глобиновите вериги и го отдава заедно с кислорода. Освен в еритроцитите хемоглобин се установява в малки количества и в други клетки като: А9 допаминергични неврони в *substantia nigra*, макрофаги, алвеолоцити и мезангиални клетки в бъбреците. В тези тъкани функциите на хемоглобина са свързани не с транспорт на кислород, а с антиоксидантна активност и регулация на метаболизма на желязото.

Хемоглобинът е най-мощната буферна система на кръвта (виж алкално-киселинно равновесие).

Цветът на кръвта зависи от хемоглобина и е различен при различните съединения на хемоглобина. Например, венозната кръв има по-тъмночервен цвят в сравнение с артериалната кръв поради по-ниското съдържание на оксихемоглобин. Синтезата на хемоглобин започва в проеритробластите в костния мозък и продължава до превръщането на ретикулоцитите в зрели еритроцити.

Известни са следните **съединения на хемоглобина:**

- *оксихемоглобин* – съединение на хемоглобина с кислорода (основната транспортна форма на кислорода в кръвта);
- *карбаминохемоглобин (карбхемоглобин)* – съединение на хемоглобина с въглеродния диоксид;
- *карбоксихемоглобин* – съединение на хемоглобина с въглероден оксид;
- *метхемоглобин (хемиглобин)* – съединение на хемоглобина с кислорода, където желязото е в трета валентност.

Афинитетът на хемоглобина към кислорода намалява при повишение на парциалното налягане на CO_2, понижение на pH, повишение на температурата, повишение съдържанието на 2,3-дисфосфоглицерат в еритроцитите (виж газова обмяна).

В организма съществуват различни видове хемоглобини според вида на глобиновите вериги. Основният хемоглобин в кръвта при израстнали индивиди е хемоглобин A_1 (адултерен хемоглобин; съдържа две алфа и две бета вериги); хемоглобин A_2 (две алфа и две делта вериги) < 3% и хемоглобин F (две алфа и две гама вериги) < 1%. Съществуват и ембрионални хемоглобини (Gower1, Gower2, Portland), които се различават също по глобиновите вериги. Различните глобинови вериги обуславят различна форма, деформабилност и устойчивост на еритроцитите, както и различен афинитет на хемоглобина към кислорода. Заболявания, при които едни вериги са заменени с други или един аминокиселинен остатък е заменен с друг се наричат съответно хемоглобинопатии и хемоглобинози. Те протичат с различна степен на развитие на хемолиза.

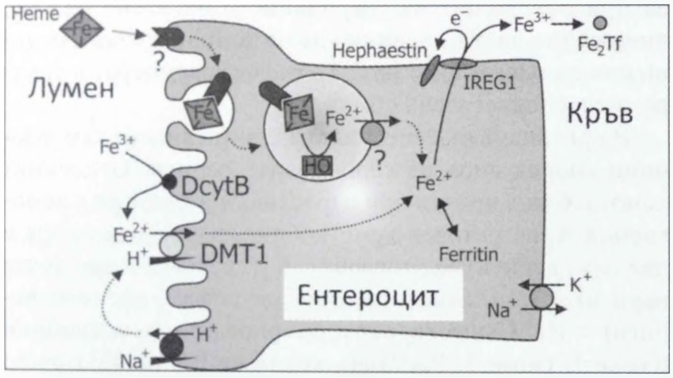
Обмяна на желязото

Общото количество на желязото в организма на възрастен индивид е около 4,5-5,5 g за мъж и 3,5-4,5g за жена. То е разпределено в следните форми:

- желязо в хемоглобина – 3000 mg под формата на двувалентен катион;
- резервно желязо (феритин и хемосидерин разположени вътреклетъчно в РЕС, черния дроб, костния мозък, слезката, мускулите). При мъже е 800-1000 mg и при жени 400 mg;
- желязо в миоглобина;
- ензимно желязо в цитохромите - около 20 mg;
- серумно желязо - при мъже 17-27 μmol/L, а при жени - 12-23 μmol/L.

Желязото попада в организма чрез храната. Източници на желязо за организма са: месо и месни продукти, яйца, риба, продукти от растителен произход като

хляб, грах, просо, спанак, пресни зеленчуци и плодове. Само малка част от желязото прието чрез храната (5-10%) се резорбира. Съдържанието на фитати и танини в храната инхибира резорбцията на желязото. Приетото чрез храната желязо е главно тривалентно (Fe^{3+}). Част от него в стомаха под влияние на солната киселина се освобождава от белтъците и се превръща в редуцирана феро-(Fe^{2+}) форма, като образува разтворими комплекси със стомашния муцин, аскорбинова киселина и други вещества. По-голямата част от желязото остава в тривалентна форма и така достига до тънкото черво, където се превръща в двувалентна форма от фериредуктази, една от които е **дуоденален цитохром (DcytB)** намираща се по апикалната мембрана на ентероцита (фиг. 6.8.). Редуцираното желязо навлиза в клетката чрез двувалентен метал-йон транспортер (DMT1). Излизането на Fe^{2+} през базолатералната мембрана на ентероцита се опосредствява от феропорин 1 (IREG1) с участието на хефестин. Резорбцията се осъществява предимно в дуоденума и в по-слаба степен в йеюнума. Желязото от храните от животински произход остава под формата на хем и се резорбира в ентероцитите чрез ендоцитоза.



Фигура 6.8. Транспорт на желязото в дуоденума.
Желязото преминава от фери- във феро- форма с участието на дуоденален цитохром B (DcytB). Киселата микросреда на четковидната граница създадена от йонна помпа поддържа градиент на H^+, който позволява навлизане на Fe^{2+} в клетката чрез двувалентен метал-йон транспортер (DMT1). Излизането на Fe^{2+} през базолатералната мембрана на ентероцита се опосредствява от феропортин 1 (IREG1) с участието на хефестин. Хемът навлиза в ентероцита чрез ендоцитоза, където с участието на хем-оксигеназа се освобождава Fe^{2+}, което излиза от ендозомата по неизяснен механизъм.
Означения: DcytB – дуоденален цитохром B (фериредуктаза); DMT1- двувалентен метал-йон транспортер 1; HO – хем-оксигеназа; IREG1- феропортин 1; Fe_2Tf - двужелезен трансферин.

В плазмата желязото се свързва с белтък апотрансферин. Апотрансферинът може да свърже два атома желязо и образува двужелезен трансферин (Fe_2Tf), който представлява транспортната форма на желязото в кръвта. Нормално 1/3 от апотрансферина е свързан с желязо под формата на трансферин. Жлязото като трансферин навлиза в клетките чрез рецепторно-медиирана ендоцитоза. Трансферинът отдава желязото на митохондриите, където се синтезира хемът. Основната част от желязото произлиза от хема на разрушените еритроцити. То се транспортира към делящите се клетки и към местата на депониране на желязо. Основните депа за желязо са хепатоцитите и ретикуло-ендотелните клетки на костния мозък и слезката. В тези клетки желязото се отлага, като се свързва с апоферитин и образува феритин. Той се състои се от протеинова обвивка (апоферитин) и ядро, изградено от фери-хидрокси-фосфат мицели. Феритинът складира желязото в биологична форма и предпазва клетките от токсичното действие на неговата йонизирана форма. Отложеното под формата на феритин желязо може лесно да бъде освободено и използвано за нуждите на клетките. Друга част от резервното желязо се депонира като неразтворима форма, наречена хемосидерин. Състоянието на депата в организма повлиява процесите на чревната резорбция на желязо. При намаляване на складираното желязо, резорбцията многократно нараства, докато при запълване на запасите от желязо транспортът в ентероцитите значително намалява.

Дневната загуба на желязо чрез изпражненията и излющени епителни клетки е около 0,6-2 mg. Допълнителни количества желязо се губят при кръвозагуба. При жени дневната загуба на желязо по време на менструация може да нарастне.

В клиничната практика се изследват:

- *Серумно желязо* - измерване на количеството желязо свързано с апотрансферин в кръвта;
- *Желязосвързващ капацитет* – количеството желязо, което е необходимо да се свърже с всичкия трансферин;
- *Сатурация на трансферин* - процентът от трансферина, който е свързан с желязо.

Ежедневните нужди от желязо са:

- за мъже - 1 mg;
- за жени с менструация - 2 mg;
- при бременни - 3 mg.

Кръвни групи

При човека и висшите животни по повърхността на кръвните клетки се намират генетично обусловени фактори с антигенни свойства, според които могат да се дефинират различни кръвни групи.

Кръвногруповите фактори са макромолекули, отнасящи се към класа на гликопротеините. Те се разполагат се по повърхността на еритроцитите и представляват особен вид антигени – аглутиногени. В плазмата на повечето индивиди могат да съществуват или да се образуват антитела (аглутинини) реагиращи с определени аглутиногени. При преливане на несъвместима кръв може да възникне имунна реакция, която се изразява във взаимодействие между антигените от еритроцитите на донора с антителата от плазмата на реципиента, в резултат на което донорските еритроцити аглутинират, тъй като между тях се образуват мостчета от антитела.

Известни са множество различни системи кръвни групи като Kell, Duffy, Kidd, Lewis и Lutheran, MN, но основно значение за клиничната практика имат системите AB0 и Rh.

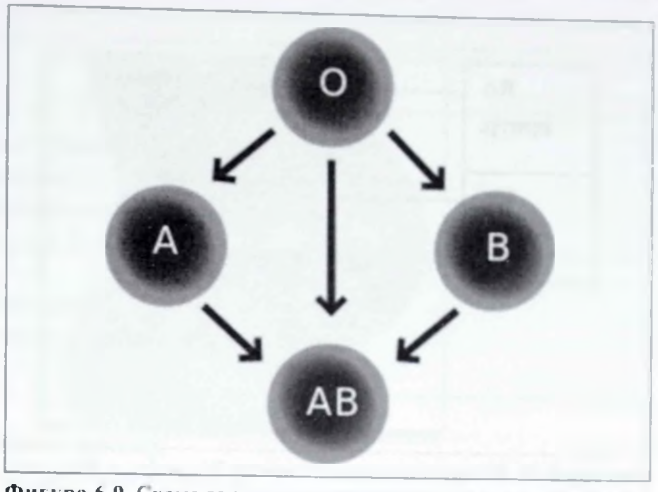
АВО система

Карл Ландщайнер през 1901 г. описва два вида антигени (аглутиногени) в еритроцитите, означени с буквите А и В. Наличието или липсата на тези аглутиногени разграничава четири кръвни групи (таблица 6. 2.): А, В, АВ (в кръвта се откриват и двата аглутиногена) и О (нула) (и двата аглутиногена отсъстват). Антителата срещу липсващия вид антиген (наричани съответно анти-А, или алфа, и анти-В, или бета) се появяват в първите 3-6 месеца от живота на новороденото и титърът им постепенно нараства, като достига максимум към 5-10 годишна възраст.

	Група А	Група В	Група АВ	Група 0
Еритроцити тип	A	B	AB	O
Антитела в плазмата тип	Анти-В(β)	Анти-А(α)	няма	α и β
Еритроцитни Антигени	А антиген	В антиген	А и В	няма

Системата АВО има първостепенно значение при подбора на кръв за кръвопреливане. Ако кръвта на донора е А, В или АВ, а реципиентът е група О, то намиращите се в кръвта на реципиента антитела (анти-А и/или анти-В) водят до аглутинация и разрушаване (хемолиза) на еритроцитите на донора. Вътресъдовата хемолиза при несъвместимо кръвопреливане е животозастрашаващо усложнение, като рискът е най-голям при несъвместимост по системата АВО. Масивната вътресъдова хемолиза се съпровожда от кожни обриви, болки в кръста или гърдите, главоболие, затруднено дишане, повръщане, повишена температура, понижено кръвно налягане и шок. Хемолизата причинява жълтеница, поява на билирубин в урината, неконтолируемо кръвотечение, бъбречна недостатъчност и често води до смърт.

При кръвопреливане е необходимо кръвта да е от същата кръвна група или да е спазено правилото за кръвопреливане на Отенберг, което гласи: *аглутиногените от еритроцитите на донора не трябва се аглутинират от аглутинините в плазмата на реципиента.* Ако това правило е спазено, може да се прелее чуждогрупова кръв, но не повече от 300 ml, тъй като в случая се вливат и антитела, които въпреки, че се разреждат в кръвта на реципиента могат да предизвикат аглутинация при по-висок титър. При спешни състояния кръв от група О (която поради липсата на аглутиногени е универсален донор) (фиг. 6.9.), може да се прелива в ограничени количества.



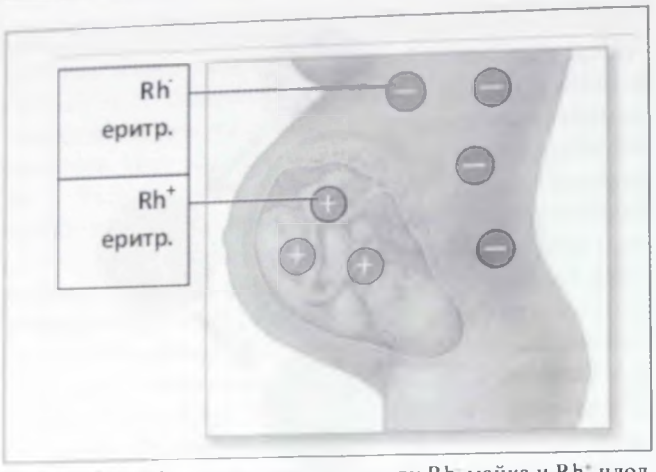
Фигура 6.9. Схема за кръвопреливане на чуждогрупова кръв.

Резус система

Друга кръвногруповата система, която е особено важна за клиничната практика е резус (Rh) системата. Наименованието идва от вида маймуни *Macacus Rhesus*, върху който през 1940 г. Ландщайнер и Винер провеждат експерименти. Еритроцити от тези маймуни инжектирани венозно на зайци водят до образуване на антитела, различни от тези при системата АВО.

Индивиди със съответната кръвна група, чиито еритроцити притежават резус-фактор се означават като Rh положителни (Rh^+), а когато резус факторът отсъства кръвната група е резус отрицателна (Rh^-). Резус факторът се кодира полигенно от алели разположени в три съседни локуса, които детерминират множество генотипове, но за клиничната практика е важен само най-силния аглутиноген (D антиген). Той определя в комбинации DD и Dd принадлежност към Rh+ кръвна група, а комбинацията dd съответства на Rh^- кръвна група. Повечето от хората от неевропеидни раси са Rh положителни. Около 15% от европейците и белите американци принадлежат към резус отрицателната група.

При резус системата *няма естествени антитела.* Те могат да се образуват при Rh-отрицателни индивиди след преливане на Rh^+ кръв. Едва при повторно кръвопреливане и вече образувани анти-D аглутинини може да се получи аглутинация и хемолиза. Rh несъвместимост може да се получи и при бременност, между Rh^- майка и Rh^+ плод. При първа бременност много рядко възниква несъвместимост. При нарушение на фетоплацентарната бариера, след аборти или по време на раждането еритроцити от плода могат да попаднат в майчиното кръвообръщение и да индуцират производството на анти-D аглутинини. Опасност за увреждане на плода възниква след втора или трета бременност, когато анти-D аглутинините навлизат през плацентата в плода и причиняват аглутинация на еритроцитите. Това състояние може да се получи и след преливане на майката или на Rh^- индивид на Rh^+ кръв. За да се избегне рискът от подобно усложнение, на Rh-отрицателни жени с Rh^+ плод се прилага анти-D серум, предотвратяващ активното образуване на антитела.



Фигура 6.10. Rh-несъвместимост между Rh⁻ майка и Rh⁺ плод.

Бели кръвни клетки - левкоцити

Левкоцитите изпълняват разнообразни функции свързани с имунната защита на организма. Нормалният им брой в кръвта е 4-11 x 10^9/L. За разлика от еритроцитите, те не са хомогенна група. Според наличието на гранули в цитоплазмата левкоцитите се разделят на две големи групи: гранулоцити и агранулоцити. Гранулоцитите според оцветяването на гранулите си са неутрофилни, еозинофилни и базофилни. Агранулоцитите се делят на моноцити и лимфоцити. Гранулоцитите циркулират в кръвта от часове до дни, след което навлизат в тъканите, където преживяват дни или седмици, в зависимост от активността им. Агранулоцитите имат по-голяма продължителност на живот, която при лимфоцитите може да варира между 100 и 300 дни.

Левкоцитна формула. Относителният дял на отделните видове левкоцити спрямо общия им брой (изразен в проценти) се означава като левкоцитна формула (диференциална кръвна картина) (табл. 6.3.). В левкоцитната формула при здрав израстнал индивид сегментоядрените неутрофили надвишават 50%, а лимфоцитите са под 40%.

Метамиелоцитите са млади клетки от костния мозък, които нормално не се срещат в периферната кръв. Увеличението на броя незрели левкоцити (пръчкоядрени неутрофили и метамиелоцити) в периферната кръв се нарича олевяване на левкоцитната формула. Появата на незрели левкоцити в кръвта е показател за стимулиране на гранулоцитопоезата и най-честа причина за това са инфекциозните процеси. В детска възраст се наблюдават промени в левкоцитната формула. Броят на лимфоцитите е увеличен за сметка на намалението на неутрофилните гранулоцити.

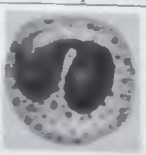
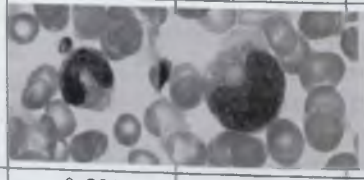
Левкоцитите са ангажирани в неспецифичната и специфичната имунна защита на организма. По-важните характеристики на левкоцитите са представени в таблица 6.4.

Неутрофилни гранулоцити. Неутрофилните гранулоцити се включват първи във възпалителния процес. Те са най-многобройните бели кръвни клетки (около 60% при възрастни). Продължителността им на живот в кръвта е около 5 дни, но обикновено циркулират по-малко от 12 часа, след което навлизат в тъканите. Неутрофилите притежават **свойствата хемотаксис, адхезия, диапедеза** (миграция през съдовата стена) **и фагоцитоза.** Тези процеси обикновено протичат последователно и се осъществяват с участието на рецептори.

Миграцията на неутрофилите към местата на възпаление изисква междуклетъчна адхезия (фиг. 6.11.). Първоначално левкоцитът адхезира към ендотелни клетки от стената на посткапилярните венули. Това се осъществява чрез контакта между въглехидратни епитопи от гликопротеини от мембраната на левкоцита и „ролинг" рецептори (Е-селектини) от мембраната на ендотелната клетка. Тази първоначална адхезия се последва от експресия на G-протеин куплирани рецептори от ендотелната клетка стимулирани от хемокини образувани на мястото на възпаление от тъканни макрофаги. Трета група рецептори с висок афинитет (интегрини) от мембраната на левкоцита контактуват с клетъчни адхезионни молекули от ендотела, след което следва диапедеза през стената на съда към мястото на възпаление. Хемотаксичните сигнали представляват вещества (денатурирани протеини, цитокини, левкотриени), освобождавани от бактерии, макрофаги и други видове клетки. Хемотаксична активност имат и белтъци от системата на комплемента. Фагоцитозата е процес на поглъщане и разрушаване на бактерии, гъбички, чужди тела, увредени клетки. Опсонините (антитела или белтък от системата на комплемента) се свързват с чуждия агент и улесняват фагоцитозата. Фагоцитозата протича в следните **фази** (фиг. 6. 12.):

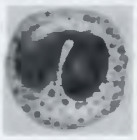
- Инвагинация на мембраната, поглъщане на частицата и образуване на фагоцитна вакуола (фагозома);
- Сливане на фагозомата с първичната лизозома, съдържаща лизозим, протеази, антимикробни и цитотоксични пептиди;

Таблица 6. 3. Левкоцитна формула

Левкоцити						
Гранулоцити					Агранулоцити	
Неутрофилни	Еозинофилни	Базофилни	STAB*	YUNG**	Моноцити	Лимфоцити
						
55-65%	2-4%	0-1%	0-2%	0%	2-8%	25-40%

*STAB – пръчкоядрени неутрофили
**YUNG - метамиелоцити

Таблица 6. 4. По-важни функции на левкоцитите

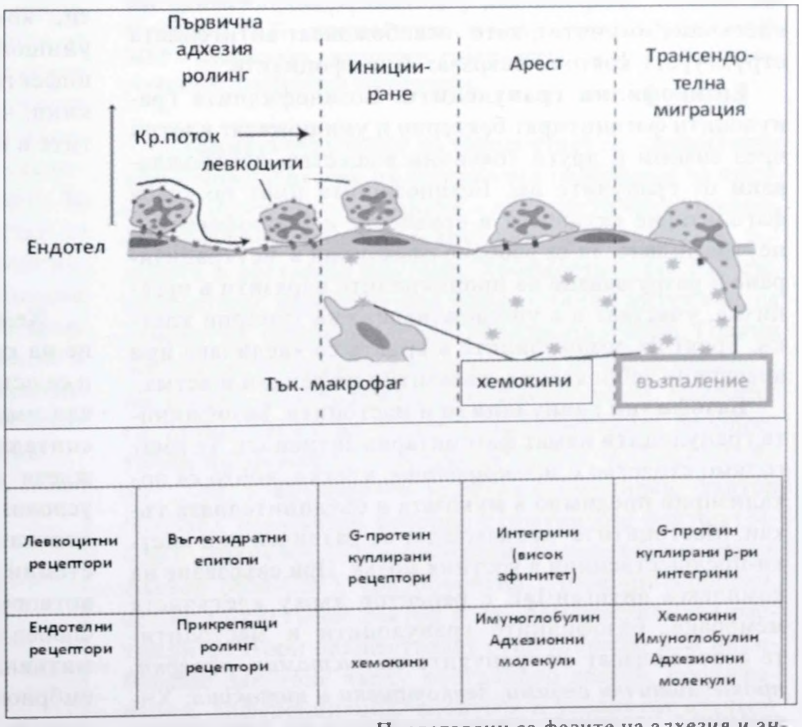
Клетки	Схематичен вид	Функции
Неутрофилни гранулоцити		➢ Защита срещу бактериални и гъбични инфекции; ➢ Хемотаксис, диапедеза, фагоцитоза; ➢ O_2 взрив, генериране на токсични кислородни радикали.
Еозинофилни гранулоцити		➢ Защита срещу паразитни инфекции; ➢ Увеличен брой при алергични състояния и ендопаразити.
Базофилни гранулоцити		➢ Участие в алергичен и антигенен отговор; ➢ Освобождават хистамин, хепарин и левкотриени.
Лимфоцити		➢ Участие в клетъчния и хуморалния имунитет. ➢ Основни типове лимфоцити: ➢ ***В лимфоцити:*** образуват антитела, които се свързват с патогени и ги разрушават. Част от В клетките срещнали чужд антиген запазват информацията за него и се активират при повторна среща със същия антиген. ➢ ***Т лимфоцити:*** притежават Т клетъчен рецептор (TCR) - *CD4+ клетки* (Т*h* клетки, "помощници") - координират имунния отговор и участват в защитата срещу бактерии. - *CD8+ клетки* (Тс клетки, цитотоксични Т клетки) унищожават клетки, инфектирани от вируси и туморни клетки. - Treg, регулатори. ➢ ***Клетки "естествени убийци"*** (NK клетки)- не притежават Т клетъчен рецептор; убиват клетките след като са станали канцерогенни или са инфектирани от вирус.
Моноцити		Мигрират в тъканите и се превръщат в тъканни макрофаги; Притежават всички свойства на неутрофилите, но имат по-голям фагоцитарен капацитет и по-дълъг живот; Осъществяват първи контакт с антигени (заедно с тъканни макрофаги, дендритни клетки и В-лимфоцити; Антиген-представящи клетки.

➢ Свързване на вакуолата с вторични гранули, които съдържат протеолитични ензими;

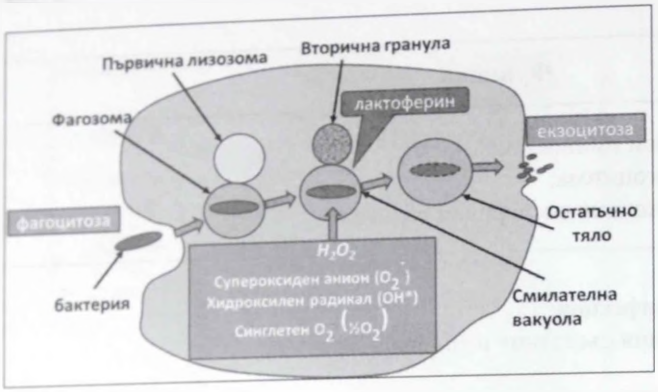
➢ Допълнително се включва и друг бактерициден агент от цитоплазмата на клетката - лактоферин;

➢ "Кислороден взрив". Непосредствено след поглъщане на бактериалната клетка неутрофилите увеличават консумацията на кислород. От окислението на глюкоза по пентозофосфатния път се получава голямо количество енергия необходима за фагоцитозата. Наличието на ензима NADPH-оксидаза води до образуване на кислородни метаболити (супероксиден анион, водороден прекис), а чрез активността на миелопероксидазата се получава токсичната за бактериалните клетки хипохлориста киселина.

➢ Разрушаване на бактериалната стена и елиминиране на останките от разрушения микроорганизъм чрез екзоцитоза.



Фигура 6.11. Левкоцитна адхезия. Представени са фазите на адхезия и ангажираните левкоцитни и ендотелни рецептори.



Фигура 6.12. Фагоцитоза.

Важен бактерициден механизъм на активираните неутрофили е комбинираното действие на ензимите и токсичните кислородни метаболити, което обикновено убива микроорганизмите. Грам-отрицателните бактерии се унищожават по-трудно, поради по-голямата резистентност на бактериалната стена.

Моноцити и макрофаги. Макрофагите произхождат от бели кръвни клетки, наречени моноцити. След напускане на костния мозък моноцитите циркулират в кръвта около 72 часа и навлизат в тъканите, където се превръщат в тъканни макрофаги. Продължителността на живота им в тъканите може да достигне 3 месеца. Към тъканните макрофаги спадат Купферовите клетки в черния дроб, алвеоларните макрофаги в белите дробове, микроглията в мозъка, мезнгиални клети в гломерулите на бъбреците, хистиоцити в кожата, серозни макрофаги, синусни макрофаги в лимфни възли и слезка, костномозъчни макрофаги. Макрофагите могат да фагоцитират бактерии, както и чужди, увредени, видоизменени или разрушени клетки. Те секретират около 100 вида химични вещества, сред които хемотаксисни фактори, цитокини, простагландини и про-коагулантни фактори. Подобно на другите антиген-представящи клетки, макрофагите участват в механизмите на клетъчния имунитет, като освобождават антигенната структура, с която се свързват Т-лимфоцитите.

Еозинофилни гранулоцити. Еозинофилните гранулоцити фагоцитират бактерии и унищожават клетки чрез ензими и други токсични вещества, освобождавани от гранулите им. Еозинофилите имат по-слаба фагоцитарна активност в сравнение с макрофагите и неутрофилите. Те са особено ефективни в неутрализиране и разрушаване на проникналите паразити в организма, участват и в унищожаването на туморни клетки. Броят на еозинофилите в кръвта се увеличава при алергични заболявания, паразитни инфекции и астма.

Базофилни гранулоцити и мастоцити. Базофилните гранулоцити нямат фагоцитарна активност. Те имат голямо сходство с *мастоцитите*, клетки, които са локализирни предимно в мукозата и съединителната тъкан. Мастоцитите произхождат от различен вид клетки-предшественици в костния мозък. При свързване на комплекса антиген/IgE с рецептор върху клетъчната мембрана, базофилните гранулоцити и мастоцитите освобождават от гранулите си *хистамин, хепарин, протеолитични ензими, левкотриени и цитокини.* Хистаминът увеличава пропускливостта на капилярите и разширява кръвоносните съдове, като в резултат се увеличава кръвотока към увредените тъкани.

Лимфоцитите се намират предимно в лимфните възли, също в слезката, тимуса, костния мозък, тонзилите, лимфни струпвания в храносмилателния, респираторния и урогениталния тракт. Различават се два основни вида лимфоцити: *Т-лимфоцити и В-лимфоцити.* Т-лимфоцитите участват в клетъчния имунитет, а В-лимфоцитите произвеждат антитела, които осъществяват хуморалния имунитет. Двата вида лимфоцити произхождат от хемопоетичните стволови клетки в костния мозък, а диференцирането им в имунокомпетентни Т- или В-лимфоцити се извършва в тимуса (Т-лимфоцити) или костния мозък (В-лимфоцити). Пролиферацията и диференциацията на зрелите Т- и В-лимфоцити се стимулира от наличието на антиген. Всеки от имунокомпетентните В-лимфоцити е способен да образува един вид антитяло, а всеки от Т-лимфоцитите може да разпознае определен вид антиген. След разпознаване на антигена лимфоцитите пролиферират и образуват голям брой клетки (*лимфоцитен клон*).

Лимфоцитите от един клон реагират срещу един вид антиген (или няколко антигена със сходна структура). По повърхността на В-лимфоцитите има около 100 000 антитяло-молекули, които се свързват специфично със определен антиген и се специализират да образуват антитела срещу този антиген. В мембраната на Т-лимфоцитите има подобни на антителата молекули, наречени Т-клетъчни рецептори, които също са специализирани да разпознават и свързват специфично определен антиген. Лимфоцитите експресират върху мембраната си различни рецепторни молекули, сред които антиген-специфичен Т-клетъчен рецептор (TCR), CD маркери, MHC II молекули и др. Т-клетките се делят на три основни вида: „помощници" - Th), цитотоксични - Tc) и регулатори – Treg (Виж Имунитет).

Клетките *"естествени убийци"* (natural killer cells, NK-клетки) са неспецифични цитотоксични лимфоцити, които имат способност при директен контакт да унищожават прицелните клетки (туморни или вирусинфектирани клетки). NK-клетките произвеждат цитокини, чрез които регулират активността на лимфоцитите и макрофагите.

Хемопоеза

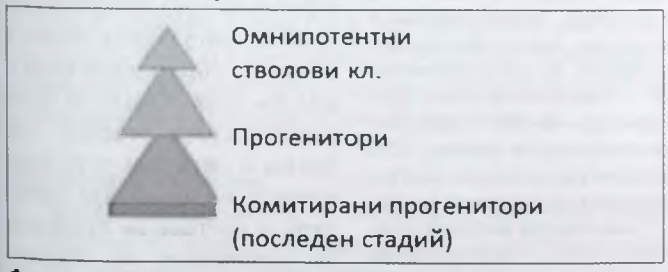
Хемопоезата (кръвотворене) е процес на образуване на кръвните клетки. Тя протича много интензивно и се осъществява през целия живот. Кръвотворната тъкан има най-висока митотична активност, подобно на епитела на стомашно-чревния тракт, герминативните жлези и епидермиса. Кръвотворенето при нормални условия замества загиналите кръвни клетки, както и клетките преминали от кръвта към тъканите. При екстемни условия: хипоксия, инфекциозен процес, кръвотворенето адаптира образуването на кръвни клетки според променените потребности на организма. Примитивната хемопоеза започва в жълтъчното мехурче на ембриона; от втория лунарен месец хемопоеза се извършва в черния дроб и слезката, а от четвъртия лунарен месец и в костния мозък. След раждането хемопое-

зата се измества от черния дроб и слезката в червения костен мозък на скелетните кости, като в лимфоидната тъкан (лимфни възли, слезка, тимус и др.) се образуват лимфоцити (лимфопоеза). След раждането хемопоезата се осъществява в червения костен мозък на всички кости, но при израстналия индивид червен костен мозък с малки изключения има само в плоските кости (череп, мандибула, стернум, ребра, прешлени, тазови кости).

Фигура 6. 13. Ембрионална, фетална и постфетална хемопоеза.

Образуването на различните видове кръвни клетки се извършва в синусите на костния мозък. В този процес наред с хемопоетичните клетки участват и клетки на костномозъчното микрообкръжение - стромални клетки, фибробласти, остеобласти, ендотелни клетки, мастни клетки, макрофаги и др. Тези клетки, заедно с различни адхезионни молекули на стромата, растежни фактори и цитокини формират своеобразна микросреда, необходима за осъществяването на хемопоезата.

Всички кръвни клетки произхождат от един тип мезенхимни клетки в костния мозък, наречени хемопоетични стволови клетки (*hematopoietic stem cells*, HSCs). Стволовите клетки са сравнително малка популация от клетки, които обикновено са във фаза на покой. Те могат да се делят (самообновяват) поддържайки по този начин постоянен броя си, могат да се диференцират при наличие на стимулация, могат да мигрират, а броят им се регулира чрез апоптоза (регулируема клетъчна смърт). За развитието и самоподържането си стволовите клетки се нуждаят от взаимодействие с клетките на микрообкръжението в костния мозък. Голямо количество стволови клетки има също и в кръвта от плацента и пъпна връв. Тази кръв може да бъде взета при раждане, съхранена и използвана при евентуална необходимост от трансплантация. Освен хемопоетичните стволови клетки, в костния мозък се намират и мезенхимни стволови клетки.



Фигура 6.14. Стволови клетки.

Образуването на клетките на кръвта от хемопоетичните стволови клетки се осъществява чрез пролиферация и диференциация (фиг. 6.15.). Стволовите клетки могат да се диференцитрат в *прогениторни клетки*. Диференциацията им се стимулира от растежни фактори и цитокини, освобождавани от клетките на микрообкръжението. След като започнат да се диференцират, HSCs губят способността си за самообновяване. Прогениторните клетки могат да станат родоначалници на един от двата основни кръвотворни реда: *миелоидния (гранулоцитно-моноцитно-еритроидно-мегакариоцитния)* ред или *лимфоидния* ред. Многократните деления водят до получаване на прогенитори с прогресиращо намаляващ пролиферативен потенциал. *Унипотентните прогениторни клетки* са с възможности за диференциация само в посока на една клетъчна линия - гранулоцитно-моноцитна; еритроидна; мегакариоцитна; В- или Т-лимфоидна. Стволовите клетки в различните стадии от своето развитие експресират различни мембранни рецептори.

Фигура 6.15. Пролиферация и диференциация на стволови клетки. Означения: HCS – хемопоетична стволова клетка; CLP, CMP, GMP, MEP – лимфоидни, миелоидни, гранулоцитни, моноцитни, мегакариоцитни, еритроидни прогенитори.

Сложната регулация на хемопоезата се осъществява при взаимодействие на *генетичния потенциал* на клетките с *фактори на средата* - хемопоетичното микрообкръжение, в което участват клетки на стромата, съдовете и растежни фактори. Хемопоетичните растежни фактори, наричани още хемопоетични цитокини, са семейство, наброяващо над 20 гликопротеини. Голяма част от тях се произвеждат в костния мозък от стромални клетки, ендотелни клетки, фибробласти, макрофаги, лимфоцити и др. Някои от по-известните хемопоетични цитокини са интелевкин *-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-10.....-15*, гранулоцитен колония-стимулиращ фактор (G-CSF), моноцитен колония-стимулиращ фактор (M-CSF), гранулоцитно-моноцитен колониястимулиращ фактор (GM-CSF), еритропоетин, тромбоцитопоетин, стволово-клетъчен фактор и др. Хемопоетичните растежни фактори осъществяват стимулиращо или инхибиращо действие върху клетъчното делене, пролиферация, диференциация, апоптоза и улесняват взаимодействията между стволовите клетки и компонентите

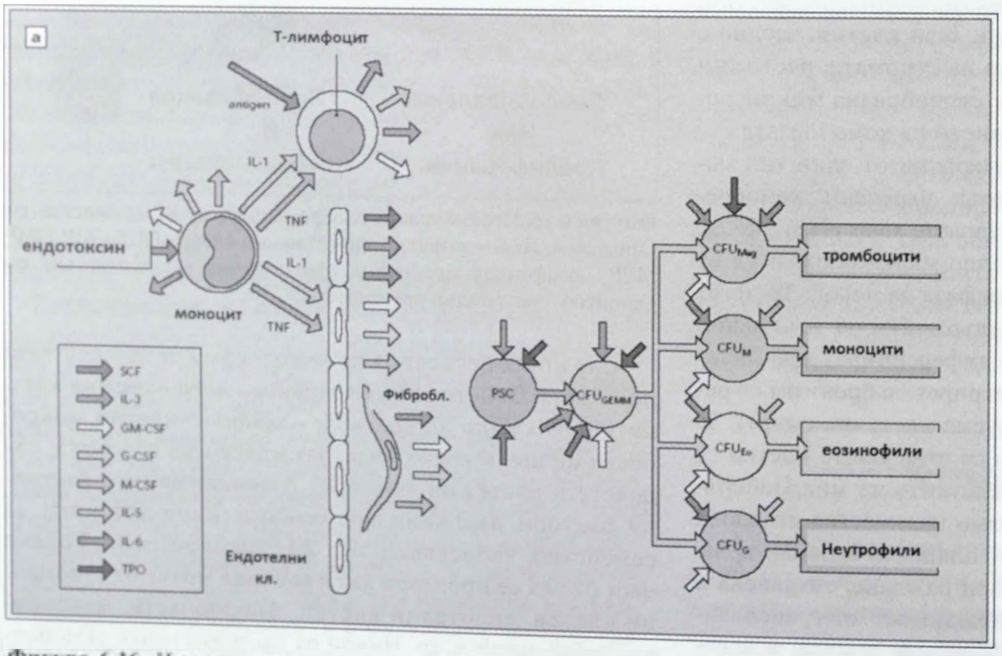
на екстрацелуларния матрикс. Например цитокини като интерлевкин-3 и GM-CSF стимулират клетъчната пролиферация, други цитокини предпазват клетките от апоптоза. Наличието на хранителни вещества, витамини (A, D, E, B_{12}, фолиева киселина) и микроелементи (желязо, цинк, селен, мед) има важно значение за нормалното протичане на хемопоезата.

Еритопоетинът е хормон, който регулира образуването на червените кръвни клетки. Той се образува в бъбреците и около 10% в черния дроб при бъбречна и ченодробна хипоксия. Свързването на еритропоетина с рецептори върху мембраната на еритроидните клетки-предшественици стимулира тяхната пролиферация и диференциация. Еритропоетинът действа върху късните етапи на еритропоезата. Той е пример за хемопоетичен цитокин, осъществяващ ефектите си като ендокринен хормон. Човешки рекомбинантен еритропоетин се използва в терапията на различни видове анемии.

Тромбоцитопоетинът е чернодробен хормон (цитокин), който регулира тромбоцитопоезата и ранните етапи на хемопоезата.

Образуването на неутрофилните клетки се стимулира от цитокини, секретирани при наличие на бактериални или други чужди за организма клетки. При поглъщане на бактериите, макрофагите освобождават интерлевкин-1 и *туморен* некротичен *фактор-алфа* (TNF-alpha), които стимулират продукцията на G-CSF и GM-CSF от Т-лимфоцити, фибробласти, ендортелни клетки. В костния мозък тези цитокини стимулират пролиферацията и диференциацията на неутрофилните прекурсори. G-CSF се използва за стимулиране продукцията на бели кръвни клетки при пациенти след химиотерапия.

При нормални условия в организма по-голямата част от стволовите и прогениторните клетки в костния мозък не се делят; по-зрелите прогениторни клетки пролиферират и формират относително постоянен брой зрели формени елементи, а една част от клетките претърпява апоптоза. Това е т.нар. конститутивна хемопоеза, която се осъществява при относително постоянни условия на средата. Индуцируемата хемопоеза (фиг. 6. 16.) се стимулира при наличие на стресови въздействия върху организма (например хипоксия, кръвозагуба, възпалителен процес, и др.). Складираните зрели формени елементи бързо се освобождават от костния мозък в периферната кръв; по-малък брой клетки се унищожават чрез апоптоза, засилва се стимулираната от растежни фактори диференциация на стволовите и прогениторните клетки в зрели формени елементи (еритроцити, левкоцити, тромбоцити). След прекратяване на стресовото въздействие хемопоезата се връща към нормална активност.



Фигура 6.16. Индуцируема левкопоеза. След антигенна стимулация клетките на моноцитно-макрофагиалната система произвеждат цитокини (растежни фактори, интерлевкини) и активират ендотелни клетки, Т-лимфоцити, фибробласти. Промененото микрообкръжение в хемопоетичните органи активира пролиферацията и диференциацията на плурипотентни стволови клетки. **Означения**: IL-1...-6 – интерлевкин-1...-6, SCF – стволовоклетъчен фактор, GM-CSF – гранулоцитно-моноцитен колония-стимулиращ фактор , G-CSF – гранулоцитен колония-стимулиращ фактор, M-CSF – моноцитен колония-стимулиращ фактор, TPO – тромбопоетин, TNF – туморен некротичен фактор, PSC – плурипотентна стволова клетка, CFU_{GEMM} - гранулоцитно-еритроидно-моноцитно-макрофагеална колония-формираща единица, CFU_{Meg} - мегакариоцитна колония-формираща единица, CFU_M - моноцитна колония-формираща единица , CFU_{Eo} – еозинофилна колония-формираща единица, CFU_G – гранулоцитна колония-формираща единица.

Лимфна система

Лимфната ситема е специализиран дял на циркулаторната ситема, който включва движещата се течност (лимфа); лимфните съдове, които връщат лимфата в кръвта; лимфни възли; лимфни органи (слезка и тимус) и дифузна лимфоидна тъкан (тонзили, лимфна тъкан в червата, респираторния тракт и др.).

Лимфа

Лимфата представлява част от интерстициалната (тъканна) течност, която постъпва в кръвта през лимфните капиляри. Клетките в организма са обградени от интерстициална (тъканна) течност, в която се съдържат дифундирали през стените на капилярите съставки на плазмата, както и отпадни метаболитни продукти. По-голяма част от излязлата през артериалния край на капилярите течност се връща обратно във венозния им край. Около 10 % от филтрираната течност се връща в циркулацията през стените на лимфните капиляри в състава на лимфата. За денонощие се образува около 2-3 литра лимфа.

Лимфата преминава през лимфни съдове с различен калибър и през лимфните възли, преди да се върне обратно в кръвта. Движението на лимфата в лимфните съдове е бавно и зависи от налягането на интерстициалната течност. Увеличението му засилва постъпването на течност в лимфните съдове. Лимфният ток се улеснява от помпен механизъм подобен на венозния и от съкращаващите се мускули. Съставът на лимфата е почти идентичен с този на тъканната течност. Тя съдържа вода, електролити, глюкоза, урея и белтъци, като съдържанието на белтъци варира в различните тъкани. Образуваната в черния дроб лимфа е с най-високо съдържание на белтъци, в кожата съдържанието им е най-ниско, а концентрацията на белтъци в лимфата в гръдния лимфен проток е около 30-50 g/L.

Функции на лимфата.

1. *Връщане на постъпилата в тъканите течност обратно в кръвта.* Чрез лимфните капиляри в кръвта постъпват протеини и частици с по-големи размери, които не могат да се резорбират през капилярите на кръвоносната система. Лимфната система контролира концентрацията на протеини в екстрацелуларната течност и нейния обем. При нарушена лимфна циркулация, увеличаването на протеини в тъканите съдейства за образуване на отоци.
2. *Чрез лимфата в кръвта навлизат липиди, резорбирани от храносмилателния тракт.* В ентероцитите от триглицериди, холестеролови естери, фосфолипиди и аполипопротеини се образуват комплекси, наречени хиолмикрони. Поради големите си размери тези частици не могат да преминат през стените на капилярите и постъпват в лимфните съдове, а после и в кръвта. След консумация на храна с високо съдържание на липиди съдържанието им в лимфата в гръдния проток нараства до 1-2 %.
3. *Защитна функция.* Лимфата пренася частици с по-големи размери, като бактерии или части от клетки, които се филтрират и разрушават в лимфните възли. В лимфата циркулират лимфоцити (бели кръвни клетки, отговорни за имунитета), които се образуват и съзряват в лимфните органи.

Слезка

Слезката е най-големият лимфоиден орган, съдържащ ретикуларна и лимфоидна тъкан. Слезката се намира в лявата хипогастрична област на коремната кухина, между стомаха и диафрагмата. Има овална форма и тегло около 200 g. Слезката е обвита със съединителнотъканна капсула, съдържаща гладкомускулни клетки, която прониква в дълбочина, формирайки трабекули. Те разделят слезката на дялове, в които е разположена пулпата. Червената пулпа е перфузирана с кръв и съдържа голям брой еритроцити и макрофаги; бялата пулпа е съставена от участъци лимфоидна тъкан около кръвоносните съдове, с обособени зони на струпване на Т-лимфоцити или В-лимфоцити.

Функции на слезката:

1. Филтриращa функция. В слезката се филтрира кръв, подобно на лимфните възли, в които се филтрира лимфа. Извършва се отстраняване на бактерии и кръвни клетки, чиито мембрани са покрити с антитела при циркулацията им в кръвта и лимфата.
2. Депо за кръв. В слезката се съдържат около 350 ml кръв. В отговор на кръвозагуба и при повишена активност на симаптикусовата нервна система около 150 ml кръв богата на еритроцити (с висок хематокрит) могат да постъпят в циркулацията.
3. Участие в имунната защита. В бялата пулпа на слезката се съдържат Т и В лимфоцити, които се активират в присъствие на антигени. В-лимфоцитите в слезката синтезират антитела. Пролиферацията на лимфоцитите при сериозна инфекция може да причини увеличаване на слезката (спленомегалия). Голяма част от резерва на моноцити в организма се намира в червената пулпа на слезката. При инфекциозни процеси и увреждане на тъкани тези клетки се преместват и се трансформират в дендроцити и макрофаги. Слезката е център на активността на мононоцитно-макрофагеалната система и се счита за аналог на голям лимфен възел.
4. Хемопоетична функция. Слезката заедно с черния дроб е място за продукция на фетални кръвни клетки. След раждането слезката е един от органите където се извършва лимфопоезата.
5. Хемоклазична и метаболитна и функция. Разрушаването на еритроцитите и метаболизирането на хемоглобина, желязото и жлъчните пигменти се осъществяват в слезката и черния дроб.

След отстраняване на слезката (спленектомия):

Настъпват промени в структурата на еритроцитите в периферната кръв се появяват еритроцити с ядра (млади форми) и процентът на ретикулоцитите се увеличава;

Получава се левкоцитоза и тромбоцитоза;

Възприемчивостта към инфекции е повишена.

Спленектомията може да се окаже полезна при тромбоцитопения (нисък брой на тромбоцити в кръвта), защото слезката отстранява тромбоцити от кръвта.

Тимус

Тимусът е лимфен орган, разположен в горната част на медиастинума, зад стернума. Състои се от два дяла, свързани с фиброзна капсула, която прониква в дълбочината на органа, разделяйки го на лобули, изградени от мрежа от епителни клетки и лимфоцити. Тимусът тежи около 10-15 g. при новородени и продължава да нараства до пубертета, след което размерите и активността му намаляват.

В тимуса постъпващите от костния мозък лимфоцити се диференцират в Т-лимфоцити. Органът има и ендокринна функция (поради което се нарича още тимусна жлеза) - тук се секретират различни хуморални вещества с хормоно-подобни свойства. В тимуса се различават два вида клетки. Различни по зрелост Т-лимфоцити (тимоцити), изграждат около 90 % от масата на жлезата. Ретикуло-ендотелните клетки (епителиоцити) са свързани помежду си, формирайки фина мрежа около лимфоцитите. Те осигуряват необходимото микрообкръжение с разтворими фактори и цитокини за узряването на Т-лимфоцитите.

Лимфоцитите произхождат от стволови клетки в костния мозък. След навлизане в тимуса те се делят многократно и се диференцират в Т-лимфоцити. Тук

Т-лимфоцитите се научават да различават собствените от чуждите тъкани и добиват имунокомпетентност - способност да реагират само срещу един специфичен антиген от милионите, които биха могли да срещнат. След като напуснат тимуса някои от Т-лимфоцитите навлизат в лимфните тъкани, а други продължават да циркулират в кръвта. Образуването на Т-лимфоцити е най-интензивно в детска възраст, но продължава през целия живот. Ретикуло-ендотелните клетки в тимуса имат важна роля за развитието на лимфоцитите. Те секретират цитокини, необходими за Т-лимфоцитната диференциация, а също така и полипептиди, сред които *тимозини, тимулин, тимопоетин и тимусен-хуморален фактор. Тимозините* са група пептиди (α-, β-, γ- тимозин), които не са специфични за тимуса, а се секретират и от други тъкани. Те повлияват имунния отговор и ангиогенезата. Тимулинът изпълнява важна роля в Т-лимфоцитната диференциация. *Тимусният хуморален фактор* увеличава броя на Т- лимфоцитите и усилва клетъчния имунен отговор.

Имунитет

Имунитетът е устойчивост на организма срещу увреждащи въздействия на физичните, химичните и биологичните патогенетични фактори на заобикалящата го среда. В по-тесен смисъл имунитетът представлява защита срещу вируси, бактерии, гъби, паразити, токсини и други генетично чужди биополимери и клетки. Той е сложна система от защитно-приспособителни реакции на организма, които са се развили и усъвършенствали в хода на еволюцията. Основната цел на имунитета е да съхрани хомеостазата и генетичната цялост на организма, независимо от промените в заобикалящата го жива и нежива природа.

Имунната система при човека се състои от централни органи (костен мозък и тимус), периферни органи, към които спадат слезката, лимфните възли, и т. нар. мукозо-асоциираната лимфоидна тъкан **(МАЛТ)**, левкоцити, макрофаги, дендритни клетки и плазмоцити намиращи се в кръвта, лимфата или тъканите. Имунната система включва и ситемите на регулация ангажирани в поддържането и функционирането на тези структури.

Костният мозък е разположен в сърцевината на дългите кости и спонгиозната част на плоските кости. Тук се намират хемопоетични стволови клетки, от които произлизат клетъчните клонове, образуващи всички видове кръвни клетки. **Лимфните възли** са разположени по хода на лимфните съдове. Покрити са от съединителнотъканна капсула, която прониква в дълбочината на възела, формирайки трабекули. Лимфните възли са изградени от ретикулни клетки, сред които се намират лимфоцити и макрофаги. В най-външната част на лимфните възли (кортикална зона) са локализирани В-лимфоцити, участващи в хуморалния имунен отговор. В кортикалната зона се разграничават два вида клетъчни струпвания - първични и вторични лимфни фоликули. В първичния фоликул се намират зрели, неактивни В-лимфоцити. След антигенна стимулация се формира вторичен фоликул, в който В-лимфоцитите активно пролиферират и се превръщат в плазматични клетки, секретиращи антитела. Паракортикалната зона, разположена между и под фоликулите съдържа предимно Т-лимфоцити. Медуларната зона съдържа В лимфоцити, плазматични клетки и макрофаги.

МАЛТ обединява струпвания на лимфоидна тъкан: тонзилите, лимфните струпвания в субмукозата на тънкото черво (аналози на Пайеровите плаки), дебелото черво, апендикса, респираторния тракт, урогениталния тракт и др.

Различават се два типа имунитет: **вроден и придобит**.

***Вроденият (естествен)* имунитет** е неспецифичен и бърз - активира се веднага след навлизане в организма на болестотворен причинител (*патоген*). Механизмите, чрез които се осъществява вроденият имунитет са:

- Клетъчен механизъм. Осъществява се чрез фагоцитоза от неутрофили, еозинофили, моноцити и макрофаги и чрез NK-клетки - клас лимфоцити, наречени *„естествени убийци"*.
- Хуморален механизъм. Осъществява се чрез неспецифични, «широкообхватни», антитела, системата на комплемента, наличие на IgA, лизозим и тиоцианатен анион в секретите.
- Реологичен механизъм. Осъществява се чрез непрекъснат течен поток, който отмива и отблъсква чужди тела и вещества: сълзи, носни секрети, бронхиален мукоцилиарен ток, пот, слюнка, урина, изпражнения, полови секрети.
- Абразивен (десквамационен) механизъм - непрекъснато отмиране и отлющване на повърхностния слой клетки, които отнасят със себе си всички заобикалящи ги чужди тела и вещества; чрез този механизъм се защитават кожата, стомашно-чревния тракт, дихателната и пикочополовата системи.
- Температурен механизъм - повишената температура силно влошава условията за развитие на патогенните микроорганизми и понякога дори спира тяхното размножаване.
- Алкално-киселинен механизъм - резките промени на pH унищожават и подтискат голям брой микроорганизми; pH е кисело в стомаха, женските полови секрети, потта и др.; pH е алкално в слюнката, червата, семенната течност и др.
- Наличието на защитни бариери – кожа, плътни междуклетъчни връзки (хематоенцефална бариера, хематотестикуларна бариера).

Този вид имунитет няма памет и не осигурява дълготрайна защита срещу бъдеща инфекция. В мембраните на макрофагите и на други антиген-представящи клетки се намират различни видове рецептори (*toll-like receptors*, TLRs), които свързват патоген-асоциираните структури.

Взаимодействието между клетките при реализиране на имунния отговор е директно или с участието на химични медиатори, наречени интерлевкини. Те са част от голяма група белтъци за междуклетъчна сигнализация, наречени цитокини. В реакциите на вродения имунитет участват още хистамин-секретиращите

клетки (мастоцити, базофилни гранулоцити), дендритни, ендотелни, епителни клетки.

Дендритни клетки. Дендритните клетки, както макрофагите и определени В-лимфоцити, са антиген-представящи клетки, които първи посрещат чуждия антиген и стимулират Т-лимфоцитите. Те произхождат от клетки-предшественици от миелоидния и лимфоидния ред в костния мозък. Незрелите клетки навлизат в редица тъкани, сред които кожата, лимфните възли и др. Там те се превръщат в зрели клетки, чиято основна функция е да поглъщат и разграждат патогените до фрагменти, които се представят на Т-лимфоцитите в лимфните възли. Дендритните клетки подобно на други клетки (левкоцити, макрофаги, ендотелни клетки, тромбоцити, клетки на стромата, адипоцити) секретират цитокини, които участват в имунния отговор.

Цитокини. Цитокините са биологично-активни пептидни молекули, които действат при регулацията на имунния отговор, както и други процеси свързани с клетъчния растеж, диференциация, пролиферация, регенерация, хемопоеза и програмирана клетъчна смърт.

- Цитокините се секретират от лимфоцити, макрофаги, ендотелни клетки, фибробласти, нервни, глиални клетки и др.
- *Произвеждат се в излишък;* много повече, от колкото е необходимо за осъществяване на ефект.
- Цитокините формират цитокинова мрежа с *широко припокриване на ефектите* на отделните цитокини. Броят на различните видове известни цитокини надвишава 100. Те се разделят на лимфокини (образувани от лимфоцитите), хемокини (с хемотаксична активност), интерлевкини (произвеждани от левкоцитите) и растежни фактори.
- Те имат *плейотропни ефекти* (разнообразни допълнителни ефекти върху различни тъкани и клетки).
- Те имат кратък полуживот и действат главно по автокринен път (върху клетките, които ги секретират), паракринен път (локално) или на разстояние от мястото на образуването им (ендокринен път).
- Те действат чрез свързване със специфични рецептори. Рецепторите за цитокини и хемопоетични растежни фактори, подобно на рецепторите за растежния хормон и пролактина принадлежат към суперсемействата на цитокиновите рецептори.
- Те се секретират конститутивно или в отговор на имунни стимули и обикновено действат локално в много ниски концентрации.

Действието на цитокините се осъществява чрез:

1. Регулация на експресията на мембранни протеини (вкл. рецептори за цитокини);
2. Повлияване секрецията на ефекторни молекули (хистамин, простаноиди, антитела, цитокини);
3. Ефекти върху клетъчната пролиферация, възпалителния процес, разрушаването на туморни клетки, елиминиране на патогени. Цитокините участват в регулацията на имунния отговор, възпалението, хемопоезата, регенеративните процеси и др.

Система на комплемента. Системата на комплемента участва в механизмите на вродения и придобития (клетъчен тип) имунитет. В нея се включват повече от 30 плазмени протеина, които допълват и усилват ефекта на антителата. Системата се активира чрез комплекса антиген-антитяло (т. нар. "класически" път), чрез "лектинов" път (разновидност на класическия) или чрез "алтернативен" път (при контакт с бактерии, вируси, гъби, туморни клетки). Повечето от компонентите се синтезират като неактивни протеази от клетките на черния дроб или макрофагите. Тяхното активиране се осъществява чрез автокаталитични реакции, като всеки предходен протеин активира следващия. Протеините от системата на комплемента участват в локалния възпалителен процес и в унищожаването на чуждите организми чрез опсонизация (стимулиране на фагоцитарната активност на неутрофили и макрофаги), хемотаксис, цитолиза на прицелните клетки, неутрализация на вируси. Друга важна функция е активиране на В-лимфоцитите и стимулиране на хуморалния имунен отговор. Цитотоксичният ефект на системата на комплемента се осъществява чрез въвеждане на белтъци, наречени перфорини, в мембраната на атакуваните клетки. Така се образуват пори, през които се губят йони и се нарушава мембранната поляризация.

***Придобитият имунитет** може да бъде естествено и изкуствено придобит, активен и пасивен (фиг. 6. 17.)*

Фигура 6.17. Придобит имунитет.

Придобитият имунитет се изгражда бавно, след среща на организма с бактерии, вируси или токсини, но е много по-ефективен. Механизмите на придобитият имунитет се задействат след като болестотворният причинител е разпознат от системата на вродения имунитет. *Този вид имунитет е налице само при гръбначните животни и човека. Осъществява се от три основни типа клетки: В-лимфоцити; Т-лимфоцити и антиген представящи клетки (моноцити, тъканни макрофаги, дендритни клетки и В-лимфоцити).*

За активиране на механизмите на придобития имунитет е необходимо предшестващо разпознаване на чуждия организъм или токсин. Имунният отговор се индуцира от антигени - високомолекулни субстанции (най-често белтъци или полизахариди), носещи признака на чужда генетична информация. Срещу всеки отделен антиген се образуват разпознаващи молекули-антитела и клетъчни рецептори, които се свързват специфично със съответния антиген. Важна особеност на придобития имунитет е наличието на имунна памет – при повторна среща с антиген

имунният отговор е по-бърз, по-силно изразен и по-дълготраен. Съществуват два типа придобит имунитет: *хуморален имунитет* и *клетъчен имунитет*.

Хуморален имунитет. В механизмите на хуморалния имунитет участват серумни глобулини (антитела, имуноглобулини) произведени от В-лимфоцитите и плазмоцитите. В-лимфоцитите се активират от свободни антигени.

Антителата осъществяват защитна функция по два начина:

1) *Директно действие върху антигена (чрез опсонизация неутрализация, цитолиза);*

2) *Активиране системата на комплемента.*

Антителата разпознават и се свързват специфично с определени антигени, поради наличие на конформационно сходство в молекулите им. При наличие на комплекс антиген-антитяло се образуват агрегати от имунни комплекси. При аглутинацията големи антигенни частици, бактерии, еритроцити или др. клетки с антигени на клетъчната повърхност образуват комплекси (слепват се) под действието на антитела. При *преципитацията* разтворим антиген се свързва със специфичното антитяло, като образувания комплекс (преципитат) е неразтворим.

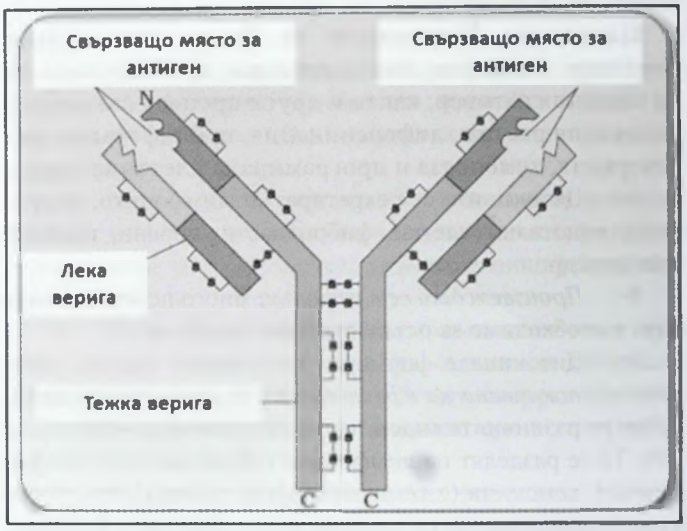
При *опсонизацията* антитела или белтъци от системата на комплемента засилват фагоцитозата. *Неутрализацията* е реакция, при която антителата инактивират бактериални токсини (например тетанусов токсин), антигени на змийската отрова и др. При *антитяло-зависимата клетъчна цитотоксичност*, наличието на комплекси антиген-антитяло върху повърхността на клетката може да причини нейното разрушаване (*цитолиза*) от клетки-естествени убийци и др.

Директните ефекти на антителата при свързване с антигена не осигуряват достатъчно ефективна защита на организма. Основната им защитна функция е свързана с активиране на системата на комплемента. В-лимфоцитите произвеждат циркулиращите в плазмата антитела, които реагират специфично с антигени и са основните ефекторни молекули на хуморалния имунен отговор. Антителата се образуват и от плазмоцити (В-лимфоцити, специализирани в производството на антитела).

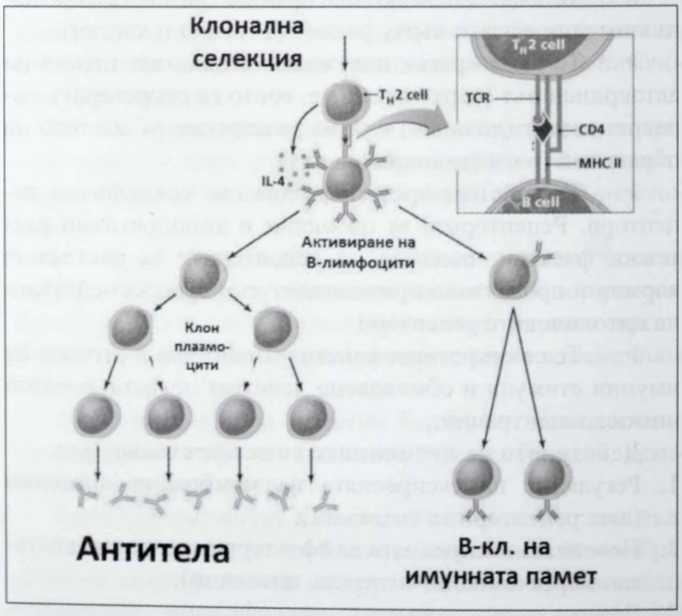
Диференцирането на В-лимфоцитите у човека се осъществява в костния мозък в края на вътреутробното развитие и след раждането. Образуват се милиони видове В-лимфоцити със специфична реактивност към различните антигени. След придобиване на имунокомпетентност в костния мозък, В-лимфоцитите се заселват в лимфоидните тъкани, където се разполагат отделно от Т-лимфоцитите.

След представяне на антигена от макрофагите, В-лимфоцитите, специализирани да разпознават този антиген се уголемяват и превръщат в лимфобласти и плазмобласти. Плазмобластите се делят активно и се диференцират в *плазматични клетки (плазмоцити)*, които имат голям капацитет за производство на антитела. Секрецията на имуноглобулини от плазмоцитите продължава от няколко дни до няколко седмици и се прекратява с разрушаването на плазматичната клетка. Представянето на антигена на Т-лимфоцитите стимулира образуването на Th-клетки, които са необходими за активиране на В-лимфоцитите. При активиране на специфичен клон В-лимфоцити се стимулира образуването на В-лимфоцити от същия клон, наречени *В-клетки на имунната памет*. Те се локализират в лимфоидната тъкан и остават неактивни до следваща среща с антигена. При повторна среща с антигена, поради наличие на голям брой В-клетки на имунната памет, имунната реакция на организма е много по-силна: капацитетът за образуване на антитела значително нараства, образуването им започва много по-бързо и продължава по-дълго време

Антителата в плазмата (имуноглобулини, Ig) спадат към гама-глобулиновата фракция. Те представляват около 20% от плазмените протеини. Съществуват 5 класа имуноглобулини - *IgM, IgG, IgA, IgD, IgE*, от които IgG е в най-голямо количество (около 75% от всички имуноглобулини).



Фигура 6.18. Сруктура на антитяло.



Фигура 6.19. *Хуморален имунитет. Клонална селекция.*

Клетъчният имунитет се реализира от Т-лимфоцити диференцирани в тимусната жлеза. Т-лимфоцитите се активират от антиген преработен и представен от макрофаги или други антиген-представящи клетки. Те се диференцират (добиват имунокомпетентност) в тимуса под влиянието на тимусни ху-

морални фактори. Т-лимфоцитите се специализират срещу определен антиген, като по този начин се образуват лимфоцити, всеки със специфична реактивност срещу някой от десетки хиляди антигени. В тимуса се унищожават всички Т-лимфоцити, които разпознават и реагират срещу "собствените" антигени (90% от всички Т-лимфоцити). Имунокомпетентните Т-лимфоцити напускат тимуса и навлизат в лимфните възли, слезката и др. лимфоидни органи, готови да реагират срещу чужди антигени: бактерии, токсини, трансплантирани клетки.

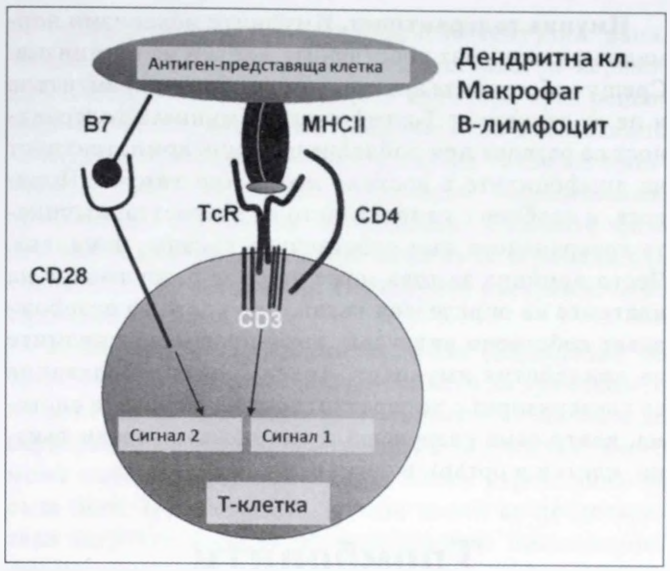
Т-лимфоцитите са няколко вида, сред които са: Т клетки-помощници (helper T cells, Th лимфоцити); цитотоксични Т клетки (cytotoxic T cells, Tc лимфоцити) и регулаторни Т клетки (regulatory T cells, Treg лимфоцити, означавани в миналото супресорни Т клетки).

Т-клетките помощници (Th лимфоцити) са наймногобройния вид Т лимфоцити. Те експресират CD4 маркера (поради което се наричат още $CD4^+$ Т-клетки) и участват в регулацията на имунните функции чрез секретирани от тях цитокини. При стимулация, Th лимфоцитите се диференцират в два подвида - Th1 клетки и Th2 клетки, различаващи се по вида на секретираните цитокини. Th1 лимфоцитите секретират гама-интерферон, интерлевкин 2 (IL-2) и TNF-alfa, чрез които които усилват клетъчно-медиирания имунитет; Th2 лимфоцитите секретират интерлевкини -4, -5, -6, -10, -13, чрез които активират В-лимфоцитите, еозинофилите и стимулират продукцията на антитела (особено на IgE). Повишената активност на Th2 лимфоцитите се свързава с алергичните реакции.

Липсващата секреция на цитокини значително отслабва имунната система. Човешкият имунодефицитен вирус (HIV), причинител на болестта СПИН (синдром на придобита имунна недостатъчност) унищожава Th лимфоцитите и лишава организма от защита срещу инфекции.

Цитотоксичните Т клетки (Tc лимфоцити) експресират CD8 маркера ($CD8^+$) и играят важна роля и в защитата на организма срещу инфектирани с вируси клетки, туморни клетки и всякакъв вид чужди за тялото клетки (а понякога и клетки на собствения организъм). Tc лимфоцитите осъществяват цитотоксичния си ефект чрез секреция на пори-образуващи протеини наречени перфорини, които нарушават целостта на мембраната на атакуваните клетки, след което в тях навлиза интерстициална течност. Tc-лимфоцитите унищожават клетките и като секретират цитотоксични вещества директно в атакуваната клетка.

Т-лимфоцитите разпознават антигена само когато той е свързан със специфични белтъчни молекули, кодирани от гени, наречени главен комплекс на тъканната съвместимост (*major histocompatibility complex*, MHC). MHC-I белтъците се намират върху мембраната на всички ядрени клетки и представят антигени на цитотоксичните Т-лимфоцити, а MHC-II белтъците се експресират от *антиген-представящите* клетки (*макрофаги, дендритни клетки, В-лимфоцити*), които представят антигена на Т-клетките помощници.



Фигура 6.20. Взаимодействие между антиген представяща клетка и Т-лимфоцит.

Регулаторните Т клетки (Treg лимфоцити) имат отношение към имунната толерантност. Експресират маркери, сред които CD4, CD25, и Foxp3. Treg-лимфоцитите потискат активността на цитотоксичните Т-клетки и Т-клетките помощници. Счита се, че тяхната роля е да предотвратяват свръхактивиране на цитотоксичните клетки, което би могло да увреди собствените тъкани на организма и осигурява разпознаване на свое от чуждо и поддържане на имунната толерантност. Регулаторните Т клетки модулират имунните реакции чрез три главни механизма:

1) Директен инхибиторен ефект върху Tc лимфоцитите;

2) Потискане секрецията на интерлевкин-2, необходим за диференцирането и пролиферацията на Tc лимфоцитите;

3) Секреция на имуномодулиращи цитокини TNF-бета и IL-10.

След среща с антиген Т-лимфоцитите от специфичен лимфоцитен клон пролиферират, като образуват голям брой активирани лимфоцити, специфично действащи срещу съответния антиген. Образуваните *Т-клетки на имунната памет* (меморни клетки) циркулират продължително време в кръвта (понякога месеци и години) и допринасят за по-бързо активиране на клетъчния имунен отговор при повторна среща със съответния антиген.

Фигура 6.21. Имунна памет.

Имунна толерантност. Имунните механизми нормално разпознават собствените клетки на организма. Срещу собствените антигени не се образуват антитела и не се активират Т-лимфоцити. Имунната толерантност се развива при добиване на имунокомпетентност на лимфоцитите в костния мозък или тимуса. Понякога, и особено с напредването на възрастта, имунната толерантност към собствените тъкани намалява. Често причина за това може да бъде разрушаване на клетките на определена тъкан, при което се освобождават собствени антигени, активиращи механизмите на придобития имунитет. Автоимуните заболявания се хактеризират с хиперактивност на имунната система, която сама разрушава и унищожава здрави тъкани, клетки и органи в организма.

Тромбоцити

Тромбоцитите (кръвни плочици) са малки кръгли или овални дискове с размери от 1 до 4 μm в диаметър и дебелина 0,5–0,75 μm. Броят им в кръвта е 150-300 x 10^9/L. Понижението им под 100 x10^9/L се нарича тромбоцитопения. Нормалният брой на тромбоцитите придружен с потисната функционална активност се дефинира като тромбастения. Броят на тромбоцитите силно се влияе от редица външни и вътрешни за организма фактори и има денонощен биоритъм. Тези клетки се състоят от по-светла периферна зона – хиаломер и централно разположена гранулирана зона – грануломер съдържащ алфа-гранули, митохондрии и лизозоми. Тромбоцитите притежават следните органели:

- Плътни гранули, съдържащи АДФ, АТФ, ГДФ, ГТФ, неорганични фосфати, серотонин и калциеви йони.
- Множество митохондрии и ензимни системи позволяващи образуването на АТФ и АДФ.
- Алфа-гранули съдържащи: фибриноген, плазмени фактори V, VIII, фибронектин, албумин, калликреин, алфа$_2$-антиплазмин, тромбоспондин, ендотелен растежен фактор, специфични тромбоцитни белтъци: тромбоцитен фактор 4 (антихепарин), бета-тромбоглобулин, тромбоцитен растежен фактор;
- Гликогенови везикули;
- Лизозоми съдържащи кисели хидролази: бета-хексозаминидаза, бета-галактозидаза, бета-глюкоронидаза, бета-арабинозидаза, бета-глицерофосфатаза, арилсулфатаза.
- Контрактилни микрофиламенти, микротубули, актин, миозин и тропомиозин, както и друг контрактилен протеин тромбостенин, което им позволява да променят формата си и да се придвижват.
- Те съдържат остатъци от ендоплазмен ретикулум и апарат на *Golgi*, където се синтезират разнообразни ензими и се отлагат големи количества калциеви йони.

Въпреки, че нямат ядра и не могат да се репродуцират, тромбоцитите са функционално активни клетки.

Тромбоцитите произвеждат тромбоцитен растежен фактор – цитокин стимулиращ регенерацията на ендотелни, гладкомускулни клетки и фибробласти. Техните мембрани са източник за фосфолипиди, участващи в активирането на различни етапи на хемокоагулацията. По мембраните на тромбоцитите се наблюдава обвивка състояща се от гликопротеини, която не позволява да се осъществи контакт между тях и ендотелните клетки без увреждане на съдовата стена.

По-голямата част от тромбоцитите (около 80%) произлизат от протромбоцити, които се раздробяват до тромбоцити при преминаването им в периферното кръвообръщение. Този процес се осъществява главно в белодробните капиляри. Протромбоцитите са по-големи фрагменти от неядрената част на мегакариоцитите. Най-ранният морфологично разпознаваем предшественик на тромбоцитите в костия мозък е малката ацетилхолинестераза-положителна клетка, от която произлизат мегакариобласти и мегакариоцити. Мегакариоцитите са много големи полиплоидни клетки на костния мозък, от които се фрагментират протромбоцити и тромбоцити. От един мегакариоцит обичайно произлизат 6-8 протромбоцита. Тромбоцитопоезата се осъществява с участието на голям брой цитокини, като главна роля играят интерлевкин-3, -6 и –11. Освен тях, главен специфичен регулатор на мегакариоцитопоезата е гликопротеинът ***тромбопоетин***, който се синтезира основно в хепатоцитите. Неговата концентрация в кръвта се регулира директно от мегакариоцитите и тромбоцитите, които свързват рецепторно хормона и го инактивират. Тромбоцитите живеят в кръвта от 5 до 11 дни, след което губят своята активност и се подлагат на фагоцитоза от макрофагеалната система в слезката, белите дробове и черния дроб. Повече от половината от тях се фагоцитират от макрофаги в слезката.

При нарушаване на целостта на съдовата стена тромбоцитите се струпват на мястото на увреждането. Този процес се нарича адхезия. Адхезията на тромбоцитите към ендотела и субендотелното пространство е рецепторно-зависима. Тя се осъществява с участието на два вида рецептори за колаген-интегрин α2β1 и гликопротеин GP VI, и рецептора за фактора на *von Willebrand* (олигомерен гликопротеин произвеждан от ендотела) - гликопротеинов рецептор GP Ib (GPIb-V-IX). Активираните тромбоцити променят формата си (окръглят се) увеличават обема си, издават псевдоподи. Тези промени се означават като вискозна метаморфоза и се опосредстяват от активирането на миофиламентите актин/миозин с участието на калциеви йони. Следва процес на агрегация с участието на рецептори GP IIb/IIIa за фибриноген, при което се образува т. н. тромбоцитна запушалка. Не трябва да се забравя, че агрегацията и адхезията са рецепторнозависими процеси. Тромбоцитите експесират и други рцептори за субендотелни матриксни протеини като фибронектин, ламинин, както и рецептори за тромбин, АДФ и адреналин. След промяната на формата на тромбоцитите следва реакция на секреция, при която се излива съдържимо от органелите на тромбоцитите, като се освобождават вазоконстриктори (тромбоксан

A_2, серотонин), плазмени и тромбоцитни фактори на кръвосъсирването, антикоагулацията и фибринолизата (фибриноген, плазмени фактори V, VIII, тромбоцитен фактор 4, ретрактозим, бета-тромбоглобулин, алфа$_2$-антиплазмин, каликреин и др.), както и растежни фактори и лизозомни ензими. Част от освободените от тромбоцитите вещества (АДФ, тромбин и тромбоксан A_2) са мощни активатори на адхезията и агрегацията и това води до лавинообразно и бързо струпване на тромбоцити и образуване на тромбоцитна запушалка.

В заключение може да се обобщи, че тромбоцитите:

- Изпълняват важна роля в процеса на хемостазата, чрез адхезия към мястото на увреждането на съдовата стена последвана от агрегация и образуване на тромбоцитна запушалка.
- Агрегиралите тромбоцити претърпяват вискозна метаморфоза и освобождават редица биологично-активни вещества;
- Част от освободените молекули от гранулите и везикулите на тромбоцитите в близост до мястото на увреждането са мощни вазоконстриктори (серотонин, тромбоксан A_2) и могат в известна степен да ограничат процеса на кръвозагуба;
- Освободените АДФ и тромбоксан A_2, както и тромбинът получен в процеса на хемокоагулация са мощни активатори на адхезията и агрегацията на тромбоцитите, което води до въвличане на нови тромбоцити към мястото на увреждането на съдовата стена;
- При активиране тромбоцитите експресират гликопротеинови рецептори за свързване с колаген, фибриноген, тромбин и молекули от субендотелния матрикс;
- Тромбоцитите след активиране допълнително освобождават плазмени и тромбоцитни фактори на кръвосъсирването;
- Освободеният от тромбоцитите ретрактозим участва в стабилизирането на фибриновия съсирек;
- Тромбоцитите контактуват с ендотелните клетки като им отдават растежни фактори и фагоцитирани липопротеини от плазмата;
- Тромбоцитите са ангажирани в процесите на регенерацията на ендотелни, гладкомускулни клетки и фибробласти чрез произвежданите от тях растежни фактори.

Хемостаза

Хемостазата (кръвоспиране) е защитна биологична реакция включваща поредица от процеси насочени към предотвратяване загубата на кръв в организма, в която участват клетките на кръвта, клетки и биомолекули от разрушените тъкани, елементите на съдовата стена и компоненти на плазмата. Хемостазата включва четири основни фази.

1. Съдова фаза. При артериални и венозни съдове гладките мускули на съда в близост до мястото на увреждането се контрахират. Съкращението се осъществява чрез локален миогенен и/или нервно-рефлексен механизъм. Обикновено, колкото е по-голяма съдовата травма, толкова е по-силен съдовият спазъм. По тази причина кръвозагубата при порезни рани е по-голяма, отколкото при разкъсно-контузни рани. Локалният съдов спазъм се осъществява по нервно-рефлексен механизъм, който се активира чрез рецептори за болка, както и с участието на вазоактивни молекули освободени от разрушените тъкани и тромбоцитите като: *серотонин, адреналин, норадреналин, тромбоксан A_2, кинини, ендотелини.* Съдовата фаза при капилярно кръвотечение може да се ограничи със слепването на стените на капилярите състоящи се от ендотелни клетки.

2. Ендотелно-тромбоцитна фаза (образуване на тромбоцитна запушалка). Струпването на тромбоцити на мястото на увреждането на съдовата стена води до образуване на рехава тромбоцитна запушалка, което може спре кръвотечението при малки увреждания на съда (виж Тромбоцити). По този начин се предотвратява загубата на кръв от многобройни миниатюрни, ежедневно възникващи съдови травми. Този процес се нарича първична хемостаза.

Контактът на тромбоцитите с увредената съдова повърхност, както и с намиращите се в субендотелното пространство колагенни влакна и фактора на *von Willebrand*, активира тромбоцитите. Това се осъществява чрез трите вида тромбоцитни рецептори за колаген и фактор на *von Willebrand.*

Към адхезиралите тромбоцити се присъединяват и други тромбоцити от циркулиращата кръв (*агрегация*), при което тромбоцитният тромб нараства и се образува *тромбоцитната запушалка.* Подобно на адхезията, агрегацията е рецепторно-зависим процес, при което една молекула фибриноген свързва два от рецепторите за фибриноген GP IIb/IIIa на две агрегирали клетки. Агрегацията на тромбоцитите се стимулира рецепторно от получения при кръвосъсирването тромбин и от освободения от тромбоцитите АДФ, както и от тромбоксан A_2 и фактор активиращ тромбоцитите, освобождаван от клетки в хода на възпалителните реакции.

3. Коагулационна фаза (Кръвосъсирване). Съсирването на кръвта е процес включващ сложна система от ензимни реакции, при която неактивни плазмени белтъци с участието на кофактори се превърщат в активни протеази. Последователното, а в някои случаи и едновременното активиране на плазмени фактори на кръвосъсирването, води до получаването на активна серинова протеаза тромбин, който ензимно преобразува фибриногена в неразтворим фибрин. Получените фибринови нишки се прибавят към образуваната тромбоцитна запушалка и формират т.н. бял тромб. Към него се прибавят еритроцити и левкоцити от циркулиращата кръв, при което се образува смесен тромб или кръвен съсирек.

4. Фаза на фиброзна трансформация на съсирека и реканализация на съда. След образуването кръвен съсирек, към него мигрират фибробласти. Следва фиброзиране на съсирека и частично или пълно възстановяване на проходимостта на съда. В този процес са ангажирани цитокини, адхезионни молекули и растежни фактори произхождащи от ендотелните клетки, субендотелното пространство и формените елементи на кръвта, като съществена роля тук играе и тромбоцитният растежен фактор.

Хемокоагулация (кръвосъсирване)

В коагулационните реакции са ангажирани множество фактори, активатори, инхибитори и кофактори. Те произхождат от плазмата, тъканите, ендотелните клетки, тромбоцитите и други кръвни клетки.

Плазмените фактори на съсирването са плазмени белтъци, които се синтезират главно в черния дроб. Прието е да се бележат с големи римски цифри, а активираните фактори се означават допълнително с малко "а". Плазмените фактори на кръвосъсирването са представени в Таблица 6.5.

В хемокоагулацията могат да се разграничат условно следните фази:

1. *Образуване на протромбинов активатор;*
2. *Превръщане протромбина в тромбин;*
3. *Получаване на неразтворим фибрин.*

Образуване на протромбинов активатор. При нарушение на съдовата стена, промени в състава на кръвта и/или промени в характера на кръвния поток (триада на Вирхоф) се активира сложна поредица от ензимни реакции, които водят до образуване на комплекс от активирани субстанции (плазмен фактор Ха, плазмен фактор Va, фосфолипиди мембрани и Ca^{2+}), обозначавани като протромбинов активатор. Получаването на протромбинов активатор може да стане по два различни пътя: вътрешен и външен.

Външният път за образуване на протромбинов активатор се означава така, защото в кръвта попадат външни, нехарактерни за нормалния й състав вещества. Този механизъм се активира след разрушаване на тъкани и попадане в кръвта на тъканен фактор (тъканен тромбопластин). **Тъканният фактор** представлява комплекс от фосфолипиди с трансмембранен гликопротеин, липопротеини с протеолитична активност и холестерол. Той образува комплекс с фактор VII, който в присъствието на Ca^{2+} активира фактор X. Тъканният фактор играе ключова роля в кръвосъсирването поради участието си в активирането не само на фактор VII, но и на фактор V и фактор VIII.

Вътрешният път *или вътрешната система* за образуване на протромбинов активатор се инициира при активирането на фактор XII. Това се осъществява след контакт на фактор XII с колагена и фактора на фон Вилебранд и с отрицателни заряди произхождащи главно от глюкозамингликаните в субендотелното пространство след нарушаване целостта на съдовата стена. В резултат настъпват конформационни промени в молекулата на фактор XII, които го правят по-податлив на протеолитичното действие на плазмения ензим каликреин. Полученият активен фактор XII (XIIa) е серинова протеаза, която активира фактор XI. Фактор XIIa е способен също да превръща прекаликреина в каликреин, който активира нови количества фактор XII. Фактор XIIa може да активира XII автокаталитично. Активирането на фактор XI се извършва бързо в присъствие на *високомолекулен кининоген* като кофактор. Фактор XIa също е серинова протеаза и активира фактор IX в присъствието на Ca^{2+} и фосфолипиди. Фактор IXa активира *фактор X* в присъствието на Ca^{2+} и тромбоцитни фосфолипиди и активирания фактор VIII, който участва като кофактор.

Активираният по външния или вътрешния път фактор Ха, заедно с фактор Va, освободени от тромбоцитите фосфолипиди (тромбоцитен фактор 3) и калциеви йони образуват комплекс, наречен протромбинов активатор, който има способността да превръща протромбина в тромбин.

Както става ясно, кръвосъсирването може да се активира по два пътя: тъканният фактор задейства механизмите на външния път, а контактът на фактор XII с колагена в съдовата стена инициира вътрешния път. В организма активирането на коагулацията се осъществява основно по външната система. Важно различие между двете системи за образуване на протромбинов активатор

Таблица 6.5. Плазмени фактори на хемокоагулацията.

Фактор	Име	Характеристика
I	Фибриноген	Гликопротеин, предшественик на фибрина
II	Протромбин	Алфа2 глобулин; предшественик на серинова протеаза
III	Тъканен фактор; тъканен тромбопластин	Смес от фосфолипиди и липопротеини с протеолитична активност; рецептор/кофактор
IV	Калций	
V	Проакцелерин; лабилен фактор; Ас-глобулин	Гликопротеин; кофактор
VII	Проконвертин; стабилен фактор	Гликопротеин; предшественик на серинова протеаза
VIII	Антихемофилен фактор А; Антихемофилен глобулин	Комплекс от плазмен фактор VIII:C и фактора на von Willebrand; кофактор
IX	Антихемофилен фактор В; Фактор на Christmas	Гликопротеин; предшественик на серинова протеаза
X	Фактор на Stewart-Prower	Гликопротеин; серинова протеаза
XI	Антихемофилен фактор С	Гликопротеин; циркулира в комплекс с високомолекулен кининоген, предшественик на серинова протеаза
XII	Фактор на Hagemann	Протеин; предшественик на серинова протеаза
XIII	Фибрин-стабилизиращ фактор	Гликопротеин; предшественик на трансглутаминаза (XIIIa)
	Прекаликреин; Фактор на Fletcher	Две функционално подобни едноверижни форми; при активиране се свързват с дисулфиден мост; предшественик на серинова протеаза (каликреин)
	Високомолекулен кининоген (ВМКГ); Фактор на Fitzgerald	Протеин; кофактор

е, че външната система е експлозивна по своята същност: след като е активирана, тя зависи само от количеството освободен тъканен фактор и от съдържанието на фактори V, VII и X в кръвта. Кръвосъсирването по външната система се осъществява много бързо, докато съсирването по вътрешната система е по-бавен процес.

Превръщане на протромбина в тромбин. Протромбинът е плазмен белтък, образуван в черния дроб с участието на витамин К. Под действие на получения през първата фаза на съсирването протромбинов активатор протромбинът и се превръща в тромбин. Тази конверсия се извършва в две фази:

А. фактор Ха разцепва молекулата на тромбина при Arg-320 до плучаване на мейзотромбин;

Б. това се последва от атакуване на молекуалата при Arg-271 и от мейзотромбина се получава тромбин.

Получаване на неразтворим фибрин.

Тромбинът е мощна серинова протеаза, която отцепва фибринопептиди А и В от молекулата на фибриногена, след което получените фибринови мономери полимеризират и образуват фибриновите нишки. Стабилизирането на фибриновата мрежа се осъществява от освобождавания от тромбоцитите и активиран от тромбина фактор XIIIa, с участието на калциеви йони. Кръвният съсирек представлява мрежа от фибринови нишки, в която са уловени кръвни клетки и плазма. Фибриновата мрежа плътно прилепва към увредения участък на съда и ограничава кръвозагубата.

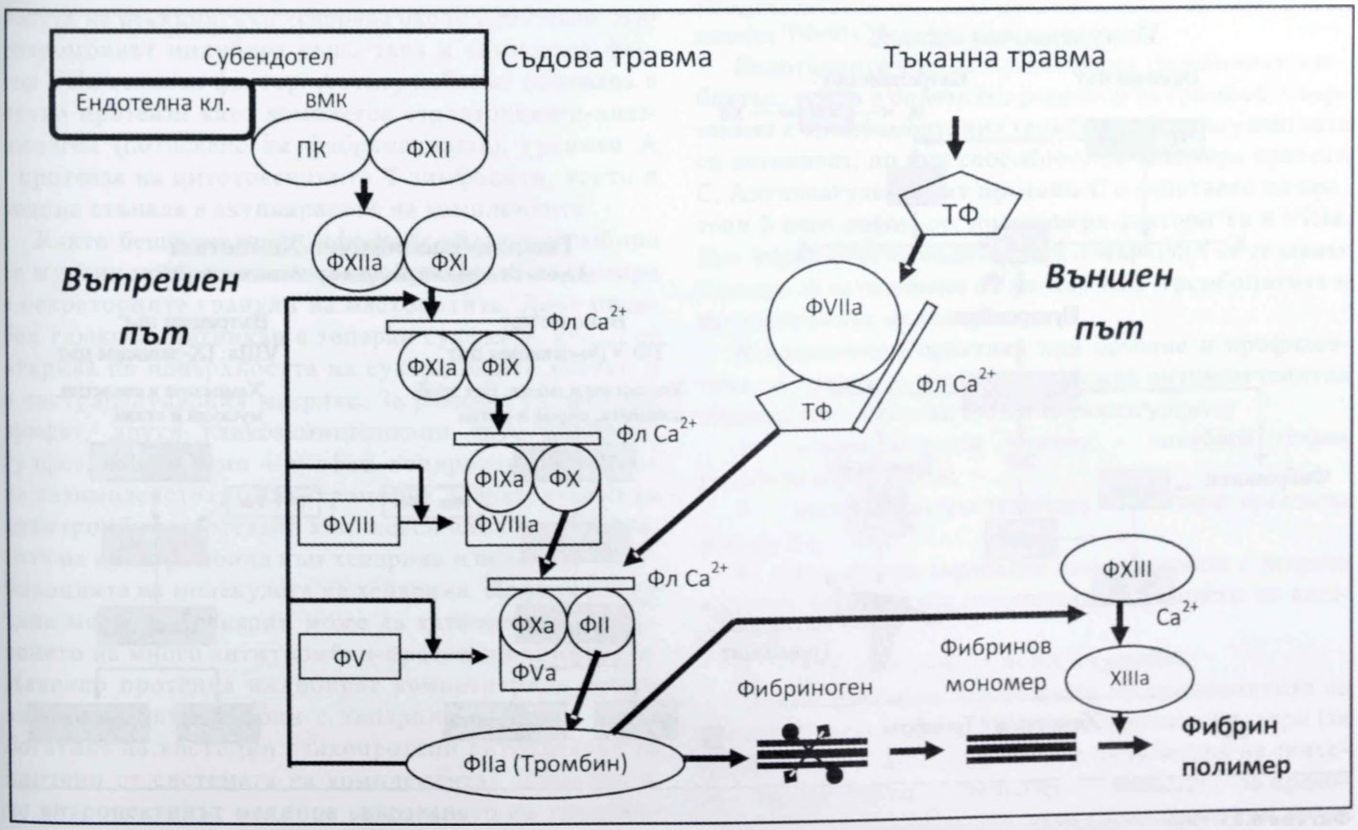
Ретракция на съсирека. Веднага след образуването си кръвният съсирек започва да се контрахира. Задържаните във фибриновата мрежа тромбоцити освобождават ретрактозим, чрез който се образуват повече връзки между фибриновите нишки. Активирането на съкратителни белтъци в тромбоцитите (тромбостенин, актин и миозин) под действие на тромбин и Ca^{2+} предизвиква съкращение на тромбоцитните израстъци, прикрепени към фибриновата мрежа, което намалява размерите на съсирека.

Роля на калциевите йони. Калциевите йони участват в реакциите на хемокоагулацията (активирането на фактори II, VII, IX, X, XIII) и съответно липсата им пречи на съсирването. Поради тази причина след вземане на кръв, отстраняването на калциевите йони чрез прибавяне на вещества (цитрат, оксалат, ЕДТА) не позволява на кръвта да се съсири. Основната роля на Ca^{2+} в съсирването на кръвта е образуването на калциеви мостове между фосфолипидните мембрани и молекулите на витамин К-зависимите плазмени фактори (II, VII, IX и X).

Роля на витамин К. Почти всички плазмени фактори на съсирването се синтезират в черния дроб. Витамин К участва като кофактор в образуването на витамин К-зависимите коагулационни фактори II, VII, IX и X, както и на белтъците с антикоагулантно действие протеин С и протеин S в черния дроб. Витамин К осигурява γ-карбокслилиране на глутаматни остатъци от веригите на горните фактори, което е необходимо за формирането на мостчета между фосфолипидните мембрани и витамин К-зависимите фактори чрез калциеви йони. Липсата на витамин К предизвиква хипокоагулация. Приложението на дикумаринови перорални антикоагуланти в клиничната практика потиска коагулацията чрез инхибиране на ефектите на витамин К.

Биологични ефекти на тромбина.

Тромбинът, последната протеаза образувана при процесите на коагулация е ключов елемент в хемостазата. От една страна, формираният тромбин е многократно повече от необходимото за да се поучи достатъчно фибрин. Това оборва доскоро общоприетата концепция за хемокоагула-



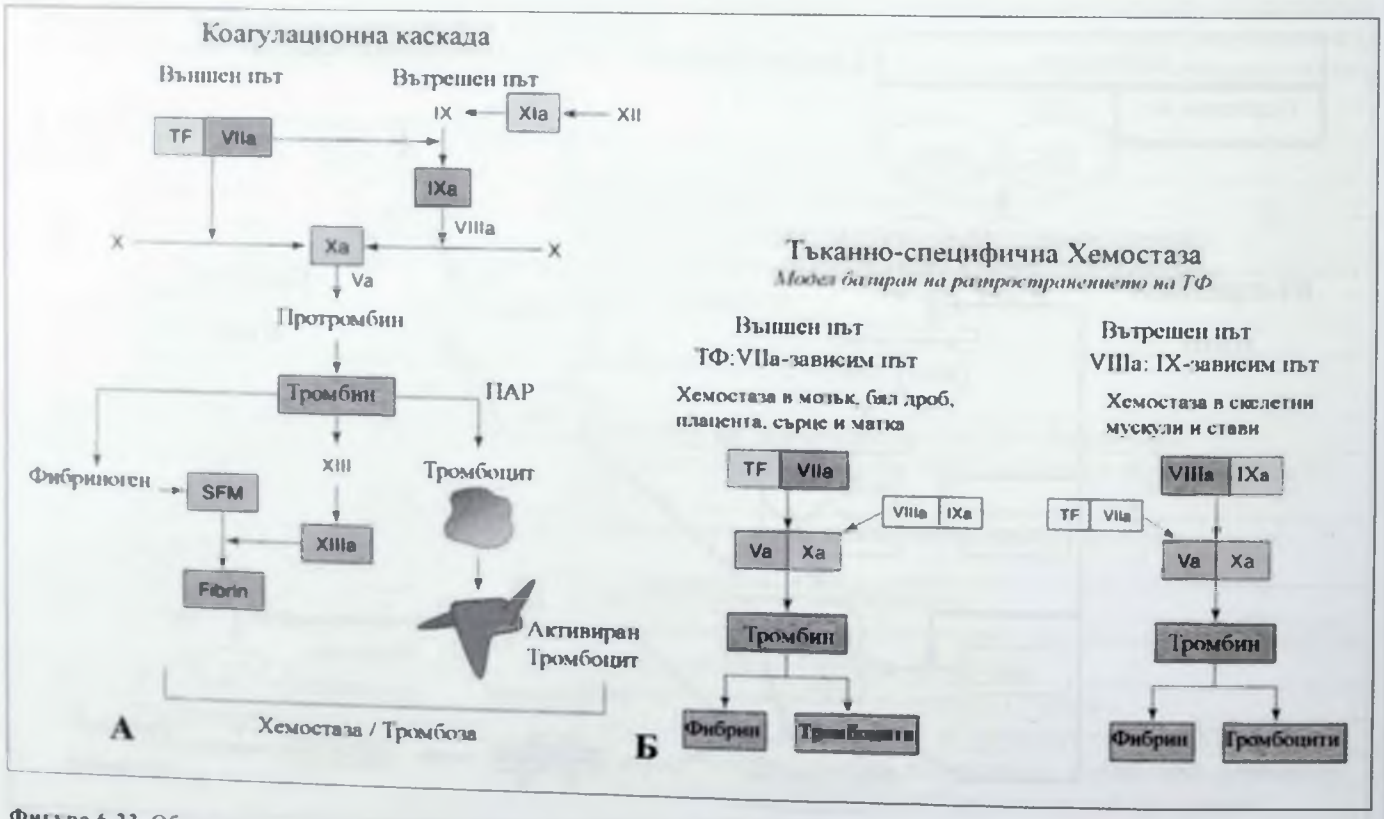
Фигура 6.22. Обща схема на кръвосъсирването.

ционна каскада. От друга страна, освен основния ефект върху фибриногена тромбинът осъществява и множество допълнителни ефекти върху хемостазата, както и други разнообразни биологични ефекти:

- Тромбинът активира тромбоцитните рецептори за тромбин и стимулира тромбоцитната адхезия, агрегация и секреция.
- Тромбинът директно активира плазмени фактори V и VIII, които служат за неензимни кофактори на съответните комплекси;
- Тромбинът активира фактор XI до XIa, който от своя страна активира фактор IX;
- Взаимодействията на тромбина с тромбоцитите и фактори V, VIII, и XI осигуряват положителни обратни връзки, които ускоряват образуването на тромбин на мястото на увреждения съд;
- Тромбинът активира един инхибитор на фибринолизата (тромбин активируем фибринолизен инхибитор, ТАФИ);
- Тромбинът в съдовете се свързва с тромбомодулин, протеин експресиран по ендотелната мембрана, и активира протеин С. Активираният протеин С предизвиква локален антикоагулантен ефект чрез протеолитично инактивиране на фактори Va и VIIIa.
- Мейзотромбинът, който е по-слабо активен от тромбина по отношение на фибриногена, тромбоцитите и фактор XIII, активира протеин С в присъствието на тромбомодулин по-бързо от тромбина и също функционира като антикоагулантна протеаза.
- Тромбинът осъществява разнообразни плейотропни ефекти, които не са директно свързани с коагулацията:
  - има митогенен ефект върху лимфоцити и гладкомускулни клетки;
  - индуцира хемотаксис при моноцити;
  - стимулира адхезия на неутрофили към ендотела;
  - стимулира продукция на простациклин, тромбоцитен активиращ фактор (PAF), тромбоцитен растежен фактор (PDGF), инхибитор на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1)
  - осъществява ефекти свързани със задравяването на рани, тъканно ремоделиране и възпаление;
  - инхибира растежа на невробластомни клетки и симпатикови неврони чрез глиален нексин (протеаза нексин-I).

Тъканно-специфична хемостаза.

Чрез имунохистохимични методи и *in situ* хибридизация е установено, че тъканният фактор е разпределен неравномерно в тъканите. Той има много ниски нива в слезката, тимуса, скелетните мускули и черния дроб, междинни нива в сърцето, бъбреците, червата, матката и тестисите и най-високи нива в мозъка, белите дробове, плацентата, епителните клетки около вътрешните органи и кожата и фибробласти разположени в адвентицията около съдовете. Това тъканно-специфично разпределение осигурява хемостатична защита („хемостатична опаковка") на кръвоносните съдове и жизненоважни органи. Фигура 6. 23. представя модел на тъканно-специфична хемостаза, където комплексът TF:FVIIa предпазва определени тъкани богати на ТФ от кръвозагуба. Там където нивата на ТФ са ниски (мускули и стави), хемокоагулацията се осъществява по вътрешния път с участието на комплекса FVIIIa:FIXa. Този модел обяснява защо при пациенти с хемофилия (дефицит на FVIII или FIX) често се срещат кръвоизливи в ставите и меките тъкани.



Фигура 6.23. Обща схема на кръвосъсирването.

Антикоагулация

Механизмите, които предотвратяват неконтролируемото активиране на коагулационните реакции и развитието на тромботични усложнения включват естествените антикоагуланти, които инактивират прокоагулантните ензими; фибринолизата и метаболизирането на активираните фактори на съсирването.

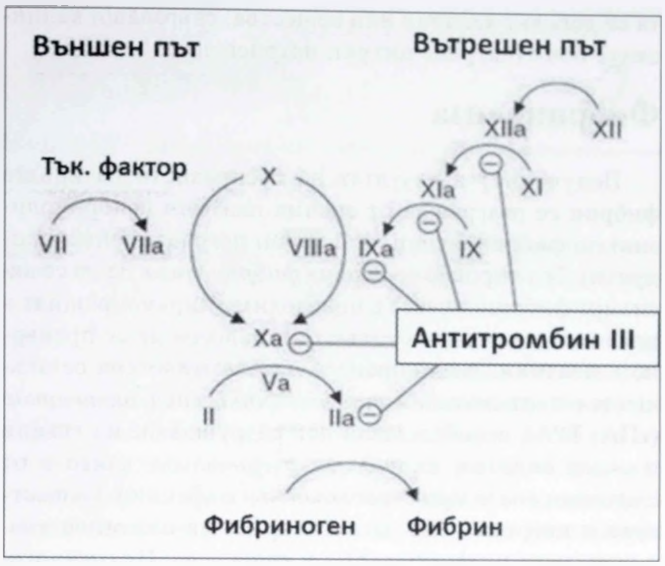
Антикоагуланти. Важни *естествени антикоагуланти* в кръвта са антитромбин, хепарин, хепаринов кофактор II, тромбомодулин, протеин C, протеин S, C1 инхибитор, инхибитор на пътя на тъканния фактор, α_1-антитрипсин, α_2-макроглобулин, α_2-антиплазмин, фибрин-деградационните продукти и др.

Основен фактор за предотвратяване на съсирването в съдовата система е наличието на *интактна ендотелна повърхост* на съдовата стена, която отблъсква плазмените коагулациионни фактори и тромбоцити и предотвратява активирането на кръвосъсирването.

Най-важна роля като антикоагуланти имат вещества, които отстраняват тромбина от кръвта. Това са плазменият белтък *антитромбин и фибринът*, формиран в хода на съсирването.

Антитромбинът *(познат още като антитромбин III)* е най-мощният инхибитор на коагулацията. Той представлява плазмен α-глобулин, образуван в черния дроб. Антитромбинът инактивира не само тромбин (фактор IIa), но и други протеази, участващи в коагулацията (фактори IXa, Xa, XIa, XIIa, каликреин). *Хепаринът, както и хепариновият кофактор* усилват антитромбиновата активност. Антитромбинът образува с тромбина стехиометричен комплекс 1:1, като при присъединяване на хепарин към комплекса, скоростта на реакцията се ускорява около 2000 пъти. Антитромбинът инхибира също така и комплекса фактор VIIa/тъканен фактор. Антитромбинът повлиява и други протеази като комплекса стрептокиназа-плазминоген (потискане на фибринолизата), гранзим A - протеаза на цитотоксичните T-лимфоцити, както и редица стъпала в активирането на комплемента.

Както беше посочено, ефектите на антитромбина се мултиплицират от хепарин. Хепаринът се намира в секреторните гранули на мастоцитите. Друг подобен глюкозамингликан е хепаран сулфатът, който се открива по повърхността на еукариотните клетки и в екстрацелуларния матрикс. За разлика от хепаран сулфат, други гликозамингликани като дерматан сулфат, хондроитин 4-сулфат, хондроитин 6-сулфат не взаимодействат с антитромбина. Образуването на антитромбин-протеазни комплекси намалява афинитета на антитромбина към хепарина и позволява дисоциацията на молекулата на хепарина. По този начин една молекула хепарин може да катализира образуването на много антитромбин-протеазни комплекси. Няколко протеина инхибират компетитивно свързването на антитромбин с хепарина. Един от тях е богатият на хистидин гликопротеин витронектин (S протеин от системата на комплемента). Известно е, че витронектинът медиира свързването на тромбин-антитромбин комплекси към ендотелните клетки.



Фигура 6.24. Ефекти на антитромбин III.

Активирането на антитромбин от съдовия хепаран сулфат се извършва по подобен механизъм. За разлика от хепарина, чиито плазмени нива при физиологични условия са пренебрежимо ниски, малки количества хепаран сулфат от ендотелен произход са налични и могат да повлияят активността на тромбина. Съществуват данни за наличие на хепаран сулфат закотвен за ендотела, който взаимодейства с циркулиращ антитромбин и осъществява както антитромботичен ефект, така и взаимодействие на антитромбина с ендотелните клетки.

Друг естествен антикоагулант е **инхибиторът на пътя на тъканния фактор** (TFPI, липопротеин-асоциран коагулационен инхибитор), който регулира външния път на хемокоагулацията чрез инхибиране на комплекса ТФ/ФVII.

Ендотелните клетки произвеждат тромбомодулин – белтък, който е ендотелен рецептор за тромбин. Свързаният с тромбомодулина тромбин губи коагулантната си активност, но има способност да активира протеин C. Антикоагулантният **протеин C** с участието на протеин S като кофактор, инактивира фактори Va и VIIIa. При увреждане на ендотелната повърхност се създават условия за активиране на фактор XII, тромбоцитите и вътрешния път на коагулацията.

В клиничната практика при лечение и профилактика на тромбози често се провежда антикоагулантна терапия чрез няколко групи антикоагуланти:

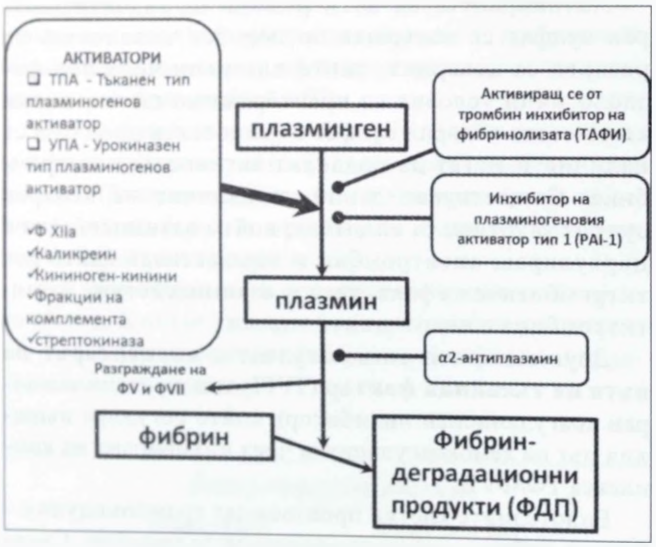
- нефракциониран хепарин - инхибира главно тромбина и фактор Xa;
- нискомолекулни хепарини - инхибират предимно фактор Xa;
- класически перорални антикоагуланти с непряко действие (кумаринови производни антагонисти на витамин K);
- нови антагонисти на FX и тромбин.

За подтискане на агрегацията на тромбоцитите се използват антагонисти на тромбоцитни рецептори (за фибриноген, АДФ и др.), както и инхибитори на синтезата на простагландини (напр. салицилати). За предотвратяване на съсирването извън организма към кръв-

та се добавят хепарин или вещества, свързващи калциевите йони (натриев цитрат, натриев оксалат, ЕДТА).

Фибринолиза

Полученият в резултат на съсирването на кръвта фибрин се разгражда от ензима плазмин (фибринолизин) до фибринопептиди (фибрин деградационни продукти). Този процес се нарича *фибринолиза*. За да се активира фибринолизата е необходимо циркулиращият в плазмата неактивен белтък *плазминоген* да се превърне в плазмин. Активирането на плазминогена се осъществява от *тъканен тип плазминогенен активатор* (тПА, TPA), освобождаван при разрушаване на тъкани и съдов ендотел, от *ендогенна урокиназа*, както и от *стрептокиназа* при стрептококови инфекции. Съществува и вътрешен път за активиране на плазминогена, с участието на *фактор XIIa и каликреин*. Плазминогенът се превръща в плазмин когато е фиксиран върху фибриновата мрежа на кръвния съсирек. Така постепенно, след като системата на кръвосъсирване е осъществила своята роля за спиране на кръвотечението, фибринолитичната система съдейства за разграждане на кръвния съсирек. По този начин се възстановява и проходимостта на малките кръвоносни съдове, които обикновено се запушват от съсирека.



Фигура 6.25. Фибринолиза

Фибринолизата се регулира от *инхибитори на плазмина* и *инхибитори на плазминогенния активатор*. Най-значимият инхибитор на плазмина е плазменият белтък α_2*-антиплазмин*. Мощен антагонист на активирането на плазминогена, който се освобождава от съдовия ендотел и тромбоцитите е *инхибиторът на плазминогеновия активатор 1 (ИПА-1, PAI-1*. Един от новооткритите инхибитори на фибринолитичната система, притежаващ освен това и други разнообразни биологични ефекти е ТАФИ (**TAFI**, тромбин активируем инхибитор на фибринолизата, карбоксипептидаза B). Той се активира от свързването на тромбина към ендотелния тромбомодулин.

Регулация на хемокоагулацията. Редица нервни и хуморални регулаторни механизми поддържат равновесието между коагулация, антикоагулация и фибринолиза и при нормални условия осигуряват нормална съсирваемост на кръвта. Повишената активност на симпатикусовата нервна система стимулира хемокоагулацията, а на парасимпатикусовата система я подтиска. Ниските нива на щитовидни хормони при хипотиреоидизъм предизвикват хипокоагулация, а повишението им - хиперкоагулация. Тъй като естрогените увеличават съсирваемостта на кръвта, терапията с високи дози естрогени, както и приложение на орални контрацептивни средства създават опасност от развитие на тромбози. Ефекти свързани с хемостазата и тромбоцитните функции са установени и при други хормони като мелатонин, андрогени, инсулин, глюкокортикоиди, растежен хормон, соматостатин, пролактин.

Литература:

1. Boron W. & Boulpaep E., Medical Physiology, 3rd ed., 2016 by Saunders, Elsevier Inc. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800 Philadelphia, PA 19103-2899.
2. Guyton A. & Hall J., Textbook of Medical Physiology, 13th ed. 2015 by Saunders, Elsevier Inc. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800 Philadelphia, PA 19103-2899.
3. Barret K., Barman S., Boitano S., Brooks H., Ganong's Review of Medical Physiology, 26th ed., 2019 by McGrow Hill inc.
4. Kaushansky K., Lichtman M., Beutler E., Kipps T., Prchal J., Seligsohn U., Williams Hematology, 9th Ed. 2016 McGraw-Hill Education ISBN-13: 978-0071833004.
5. Marder, Victor J.; Aird, William C.; Bennett, Joel S.; Schulman, Sam; White II, Gilbert C. - Hemostasis-and-Thrombosis, 2013, 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins.
6. Robert M. Kliegman & Joseph St. Geme. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 21st Edition 20th ed, 2016, Elsevier ISBN: 9781455775668
7. Dan L. Longo. Harrison's Hematology and Oncology, 3rd ed Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education
8. Ronald Hoffman, Bruce Furie. Hematology. 6th Edition. Basic Principles and Practice, 2012 - ISBN: 9781437729283, Churchill Livingstone

СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА 7.

Обща характеристика

Сърдечно-съдовата система (ССС) е жизнено важна за организма. Нейните основни функции са:

1. Доставка на необходимия кислород и източници на енергия до всеки орган в зависимост от неговата активност. Всъщност ССС действа винаги координирано с дихателната система и кръвта, като те заедно формират *кислород-транспортиращите механизми* в организма.

2. Отнасяне на ненужните и вредни продукти от обмяната на веществата до органите, които ги извеждат от вътрешната телесна среда.

3. Участие в поддържането на телесната хомеостаза – запазване на нормалната телесна температура и пренасяне на хуморалните регулатори до техните прицелни клетки.

В ССС се включват две затворени системи от кръвоносни съдове – *системно* и *белодробно* кръвообращение. Движението на кръвта се осъществява благодарение на периодичното ритмично съкращаване на сърцето, което всъщност функционира като две последователно свързани помпи.

На Фиг. 7.1 е представено схематично устройството на ССС. При съкращението си лявата камера изпомпва в аортата определено количество кръв, наречено *ударен обем (УО)*. Количеството кръв, което се изтласква за една минута от лявата камера, се нарича *минутен обем (МО)* и представлява произведението от ударния обем и сърдечната честота. Тази кръв достига до тъканите чрез артериалните съдове на системното кръвообращение. На нивото на капилярите се осъществява обмяната между богатата на кислород кръв и *интерстициалната* (*междуклетъчната*) течност. Кръвта, която вече е с намалено съдържание на кислород и обогатена с въглероден диоксид от клетъчната обмяна, се насочва към дясното предсърдие по венозните съдове на системното кръвообращение.

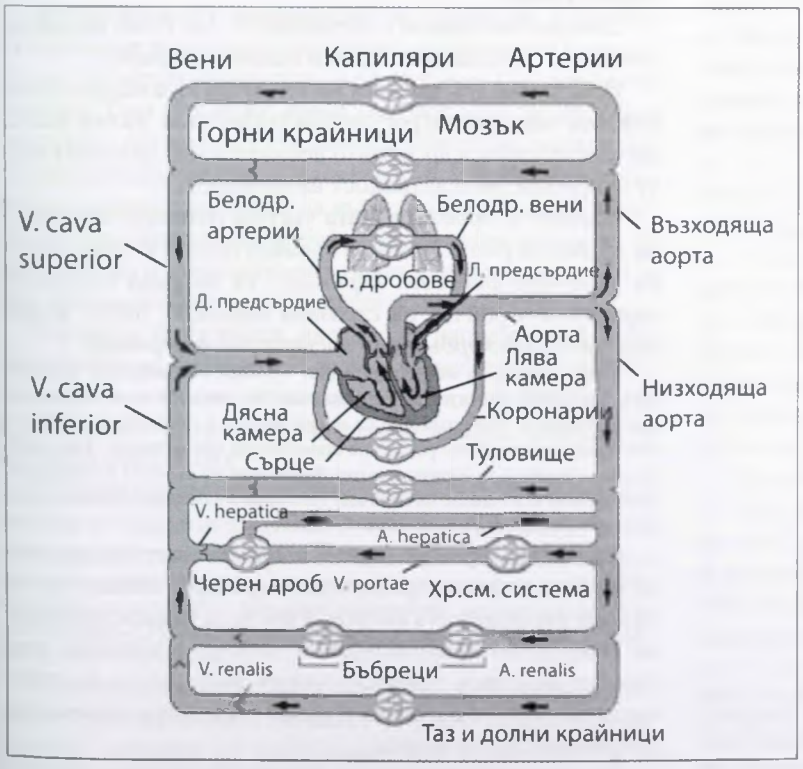
Обичайно дясната камера, която действа като последователно свързана помпа към лявата, изтласква същото количество кръв към белодробната артерия – т.е. МО на лявата камера е равен на МО на дясната. В белодробните капиляри кръвта се обогатява с кислород, отдава част от въглеродния диоксид и след това се връща в лявото предсърдие чрез белодробните вени.

Тъй като сърдечният мускул се съкращава (*систола*) и отпуска (*диастола*) периодично, логично е да се предположи, че кръвта се движи само по време на изтласкването й в големите артериални съдове. Такъв тип движение, обаче, би скъсил твърде много времето за обмяна в системните и белодробните капиляри. Непрекъснатостта на кръвния поток се постига благодарение на еластичните стени на големите артерии, наречени *амортизиращи съдове*, и високото съпротивление, оказвано от артериите от мускулен тип и артериолите, които постепенно изглаждат пулсациите на кръвния поток и в капилярите кръвта се движи с постоянна скорост.

Количеството кръв, което преминава през артериите от мускулен тип и през артериолите, може значително да варира, тъй като различни регулиращи механизми могат да променят тонуса на гладката мускулатура в тяхната стена. Затова и артериолите се наричат *съпротивителни (резистивни) съдове* на кръвообращението.

Обмяната на нивото на капилярите се благоприятства от тяхната огромна повърхност, висока пропускливост и от ниската скорост, с която кръвта преминава през тях. Капилярите са *обменните съдове* на кръвообращението.

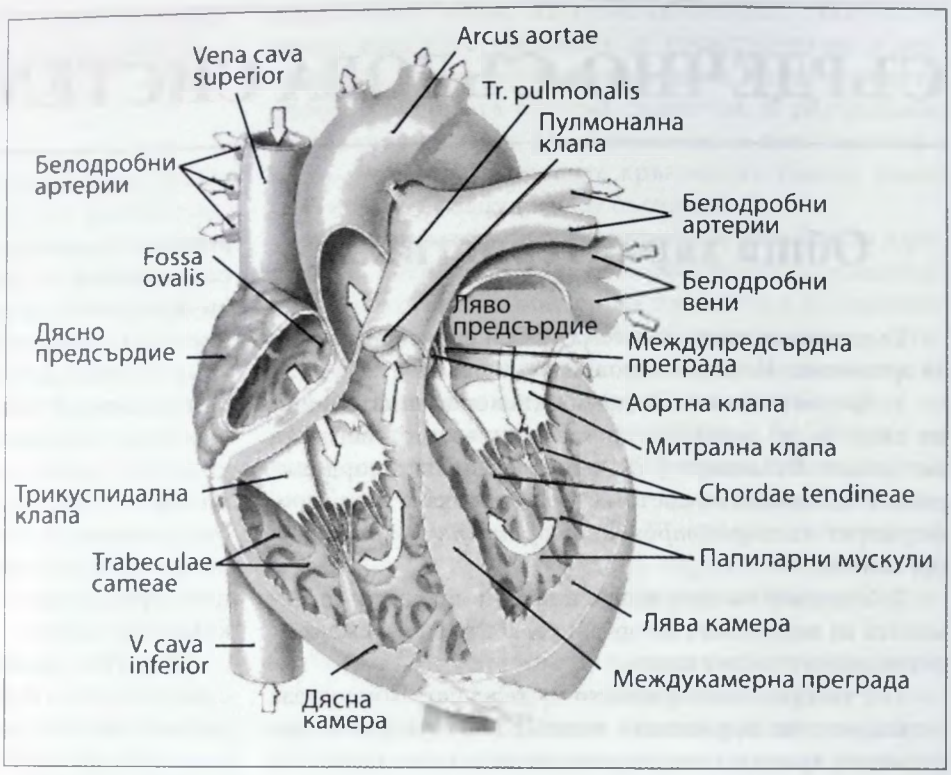
Венозните съдове осигуряват връщането на кръвта към сърцето. Освен това поради тънката си и разтеглива стена те играят ролята на кръвен резервоар. Затова е прието вените да се наричат *капацитивни (резервоарни) съдове*.



Фиг. 7.1. Схематично устройство на сърдечно-съдовата система.

Минутният обем на лявата камера се разпределя в системното кръвообращение в зависимост от съпротивлението на съдовете на отделните системи (Фиг. 7.2). Съществуват значителни разлики в количеството кръв, което достига до отделните органи. Бъбреците, миокардът и мозъкът са едни от най-добре кръвоснабдените органи, които за единица време получават голямо количество кръв, отнесено към 100 g тъканна маса.

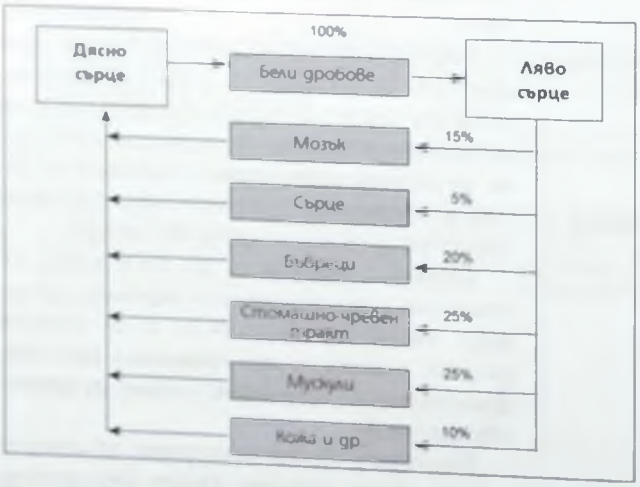
Разпределението на МО непрекъснато се мени в зависимост от функционалната активност на тъканите, която определя техните потребности от кислород и енергия. Всъщност най-важната задача на регулацията на сърдечно-съдовата система е да осигури адекватен МО и неговото разпределение съобразно с динамиката на тъканните потребности.



Фиг. 7.3. Анатомично устройство на сърцето.

Физиология на сърдечния мускул

Функционална морфология на сърцето. Сърцето представлява кух мускулест орган, изграден от четири кухини – две предсърдия и две камери (Фиг. 7.3). Еднопосочността на движението на кръвта се осигурява от наличието на клапи. Предсърднокамерната клапа между лявото предсърдие и лявата камера има две платна, които се залавят за папиларните мускули с помощта на съединително-тъканни нишки – chordae tendineae. Тя се нарича *бикуспидална* или *митрална* клапа. Клапата между дясното предсърдие и дясната камера има три платна и се нарича *трикуспидална* клапа. Клапите между камерите на сърцето и големите артериални съдове (аорта и белодробна артерия) се състоят от по три джобчета, които при изпълването си с кръв плътно затварят клапното отвърстие. Те се наричат *полулунни* (*семилунарни*) клапи.



Фиг. 7.2. Схематична структура на сърдечно-съдовата система. Показано е разпределението на МО на лявата камера в отделните системи в зависимост от съпротивлението на техните съдове (при покой). Цялото количество венозна кръв от тъканите (венозният приток) се връща в дясната камера и оттам се изтласква към белодробното кръвообращение.

Стената на сърцето е изградена от три слоя: вътрешен (*ендокард*), среден (*миокард*) и външен (*епикард*).

Има данни, че подобно на ендотела ендокардът освобождава паракринни регулатори (ендотелин, азотен оксид, простагландини и др.), които локално могат да влияят върху съкратителната активност на миокарда.

Сърцето и проксималната част на големите кръвоносни съдове са разположени в съединително-тъканна обвивка, наречена *фиброзен перикард*. Тя покрива по-фината двуслойна торбичка на *серозния перикард*, чийто вътрешен лист е *епикардът* или *висцералният перикард*.

Установено е, че отпрепарираният епикард на камерната мускулатура притежава значителна издръжливост на механични натоварвания, като промените при разтягане са нелинейни – в началото епикардът е разтеглив, но при силно разтягане става твърде неластичен. Това свойство на епикарда се отразява върху функцията на сърцето в условия на значително увеличаване на количеството кръв в камерните кухини в края на диастола (при сърдечна недостатъчност).

Епикардът преминава във външния лист на серозната торбичка или в *париеталния перикард*. Между тях се оформя перикардната кухина, в която се намира минимално количество трансцелуларна течност. Обичайно тази течност намалява триенето между двата листа на перикардната торбичка и по този начин подпомага нормалното съкращение на миокарда.

При увеличаване на течността в перикардната торбичка се променят условията за пълнене на сърцето, което повлиява и неговата съкрати-

Фиг. 7.4. Функционална морфология на кардиомиоцит. А. Кардиомиоцитите представляват едноядрени напречно-набраздени клетки, които съдържат множество митохондрии и са свързани помежду си с мостчета. Б. Основни клетъчни органели са миофибрилите и саркоплазменият ретикулум. В. Електронномикроскопска снимка на интеркаларен диск. Г. Електричният синапс е изграден от две симетрични структури във всяка мембрана, наречени *конексони*. Всеки конексон се състои от по 6 субединици, наречени *конексини*.

телна активност. Подобни промени могат да се дължат на възпалителен процес (перикардит) или на промяна в условията на образуване на перикардната течност (хидроперикард).

Функционална морфология на миокарда. Клетките на сърдечния мускул се подразделят на два вида. Основната част от кардиомиоцитите се причислява към *работния миокард*. Това са клетки, които участват непосредствено в помпената функция на сърцето. Сравнително малка част от кардиомиоцитите има задачата да осигурява възникването и разпространението на възбудните явления в сърцето. Това са клетките на *възбудно-проводната система*. Те са по-малки и по-светли окръглени клетки, които съдържат малко контрактилни органели и митохондрии.

Клетките на работния миокард са напречно-набраздени подобно на мускулните влакна в скелетните мускули. За разлика от тях те са по-малки по размер, едноядрени и между тях се оформят множество връзки, подобни на мостчета (Фиг. 7.4А).

В кардиомиоцитите са разположени миофибрили, изградени от съкратителни белтъци, които са аналогични на тези в скелетните мускули. От друга страна сърдечните изоформи на контрактилните белтъци имат някои функционални особености в сравнение със скелетните. Например миозиновите изоформи в миокарда имат по-ниска АТФ-азна активност, което обуславя по-бавното съкращение на сърдечния мускул.

Кардиомиоцитите имат добре развита *Т-тубулна система*. Трансверзалните тубули (Т-тубулите) представляват дълбоки вдавания на сарколемата към вътрешността на кардиомиоцита, където те контактуват със Z-мембраните на миофибрилите. Тези канали са изпълнени с интерстициална течност и имат важно значение за осъществяване на връзката между възбуждане и съкращение.

Тъй като функцията на миокарда е изключително зависима от аеробните обменни процеси, в кардиомиоцитите се откриват множество митохондрии за разлика от бързите скелетни мускулни влакна (Фиг. 7.4А). Сърдечният мускул се характеризира и с богатство на капиляри, така че дифузионното разстояние за доставка на кислород и енергийни източници е минимално.

Съкратителните елементи на сърдечните мускулни клетки са обвити от мрежата на *саркоплазмения ретикулум*. Надлъжните канали правят разширения, които се намират в близост до Т-тубулите и образуват с тях *диади*. Саркоплазменият ретикулум представлява резервоар на калциеви йони, откъдето те постъпват в саркоплазмата по време на съкращението на кардиомиоцитите (Фиг. 7.4Б).

На границата между съседните миоцити се намират плътни образувания, наречени *интеркаларни дискове*. Интеркаларните дискове осъществяват механичната връзка между отделните кардиомиоцити с помощта на *десмозоми* (Фиг. 7.4В). В периферната част на интеркаларния диск се намират електрични синапси (*цепковидни връзки)*. В тези структури двете мембрани са разположени много близо една до друга на разстояние около 3,5 nm. Електричният синапс е изграден от две симетрични структури в двете мембрани, наречени *конексони*. Всеки конексон се състои от по 6 субединици, наречени *конексини*. Електричният синапс позволява движението

на йони между вътреклетъчната течност на намиращите се в контакт кардиомиоцити (Фиг. 7.4В и Г).

В сърдечните мускулни клетки се откриват няколко вида конексини – C43, C37, C40 и C45. C43 е най-разпространеният конексин в камерната мускулатура и във възбудно-проводната система у човека.

Електричните синапси също могат да променят своята пропускливост. Съществува бърза (краткотрайна) и по-бавна (дълготрайна) регулация на тяхната пропускливост. Краткотрайната регулация се осъществява чрез промени в pH, в концентрацията на Ca^{2+}, чрез фосфорилиране или дефосфорилиране на конексините от клетъчни протеинкинази и фосфатази под въздействието на различни стимули. Дълготрайната регулация вероятно се дължи на промяна в експресията на изоформите на конексините.

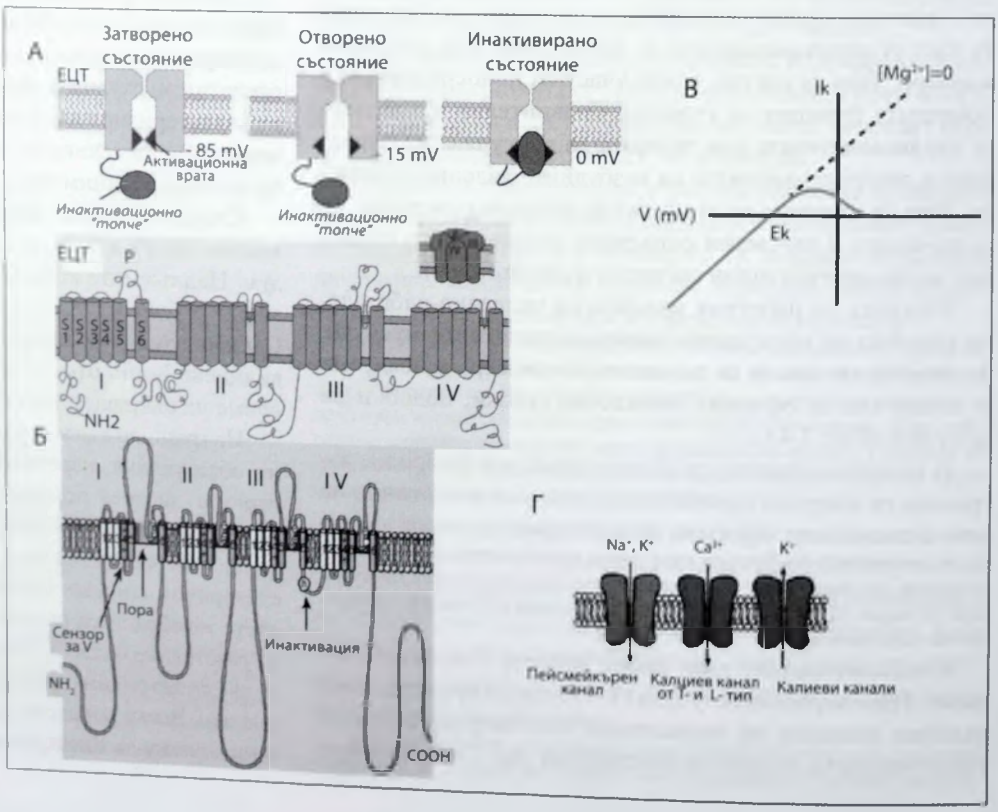
Например при някои патологични състояния като *хипертрофия на сърдечния мускул* (увеличаване на мускулната маса на миокарда в отговор на механични, хемодинамични, хормонални и др. стимули) се наблюдава промяна в експресията на конексините и в разпределението им в камерната мускулатура. Това води до сериозни нарушения в провеждането на възбудните импулси (ритъмни разстройства) и в механичната функция на камерната мускулатура.

За разлика от изолираното провеждане, характерно за нервните влакна в един периферен нерв или за скелетните мускулни клетки, възникналото в дадена клетка на сърдечния мускул възбуждане се предава до всички миоцити, които са свързани помежду си с електрични синапси. Затова въпреки морфологичната обособеност на кардиомиоцитите, те действат като едно цяло и представляват функционален синцитиум. Всъщност сърцето се състои от двата функционални синцитиума на предсърдната и на камерната мускулатура, отделени от фиброзния пръстен на границата между тях. Единствената нормална връзка между тези два синцитиума се осъществява от възбудно-проводната система, както ще бъде подробно обяснено по-нататък.

Тази функционална особеност на сърдечния мускул е от изключително значение за периодичното последователно възбуждане и съкращение на предсърдия и камери, т.е. за нормалното протичане на сърдечния цикъл.

Електрофизиологични особености на кардиомиоцитите. Възбудните явления в кардиомиоцитите имат някои особености, които ги отличават от типичните акционни потенциали в нервните и скелетните мускулни клетки. *За сърдечните мускулни клетки е характерно многообразието на йонните канали, което определя различията във формата и продължителността на възбудните явления в отделните части на сърцето.* Както е известно, йонните канали представляват интегрални мембранни белтъци, които притежават различно проявена избирателност към определен йон или група от йони. *Във възбудимите мембрани йонните канали менят своята пропускливост вследствие на конформационни промени, които се предизвикват от промени в потенциала, от взаимодействие със специфичен лиганд или от механични въздействия.* Йонните канали в различните възбудими структури имат специфична кинетика. Генетични дефекти или дисфункция на отделни йонни канали може да причини сериозни ритъмни разстройства.

На Фиг. 7.5 са показани структурните и функционалните особености на някои от основните йонни канали в клетките на миокарда. Деполяризацията на кардиомиоцитите е свързана с активирането на потенциал-зависими натриеви и калциеви канали, като формата и продължителността на възбудните явления в различните отдели на сърцето варират в зависимост от тяхната кинетика. Още по-многообразни са калиевите канали, които определят мембранния потенциал на покой и реполяризационната фаза на АП.

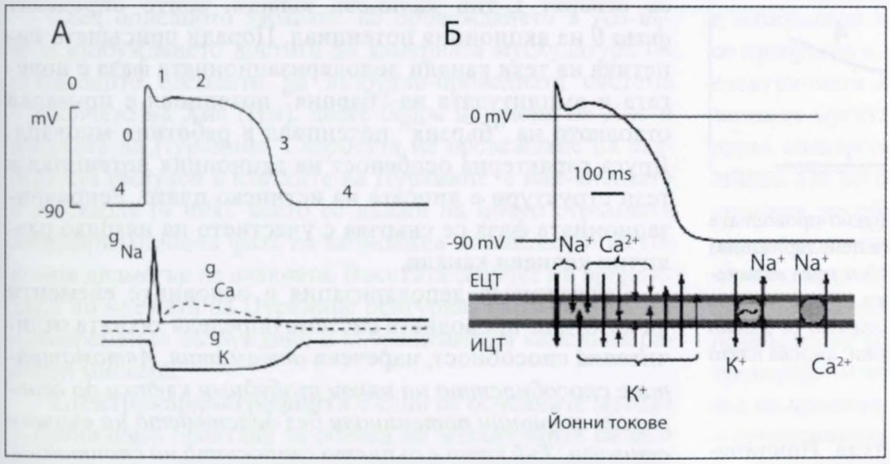


Фиг. 7.5. Схематична структура на някои от основните йонни канали в миокарда. А. „Бърз" натриев канал. Показани са трите възможни състояния – затворен, активиран и инактивиран. Б. Калциев канал от L-тип – по-бавно се активира и по-бавно се инактивира от натриевия. Принадлежи към групата на потенциал-зависимите канали и затова структурата му е много близка до тази на „бързите" натриеви канали. В. „Изправителен навътре" калиев канал. При стойности на потенциала под -50 mV калиевият ток през тези канали стабилизира мембранния потенциал на покой в клетките на работния миокард и клетките на Пуркинье. Г. Йонни канали в клетките на синусовия възел – пейсмейкърен канал, калциев канал от T- и L-тип, калиеви канали.

Спецификата на йонните канали определя съществуването на два основни типа акционни потенциали в миокарда - "бърз" и "бавен". "Бързият" потенциал е характерен за клетките на работния миокард и за влакната на Пуркиние (Purkinje), а "бавният" – за останалите клетки на възбудно-проводната система.

Възбудни явления в клетките на работния миокард. Акционният потенциал в тези кардиомиоцити има характерна форма и се нарича *акционен потенциал тип "плато"*. Йонните основи на акционния потенциал тип "плато" са представени на Фиг. 7.6. Мембранният потенциал на покой в работния миокард е значителен. Стойността му е около -90mV (фаза 4). Стръмната деполяризация е известна като фаза 0 на акционния потенциал. Тя се свързва с активирането на потенциал-зависими натриеви канали, които имат сходни характеристики с "бързите" натриеви канали и в други електровъзбудими мембрани. Те се активират бързо (при достигане на потенциал -70 mV) и много бързо се инактивират (при потенциал +30 mV). Мембраната трябва да се реполяризира до -60 mV, за да бъдат отново функционално годни за активиране "бързите" натриеви канали.

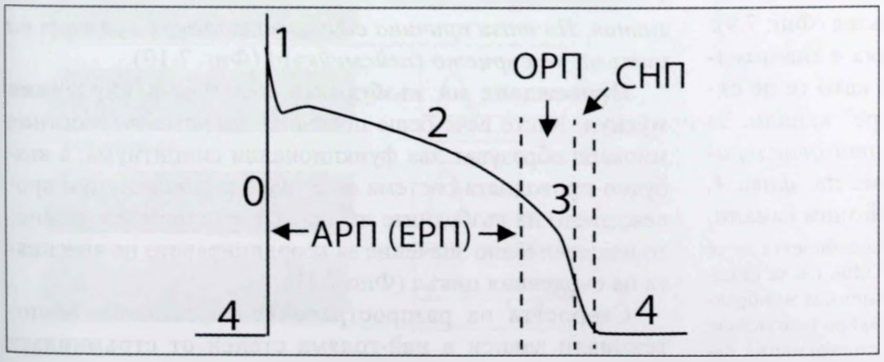
Стръмната деполяризация е последвана от краткотрайна и малка по амплитуда ранна реполяризация (фаза 1), за която се приема, че се дължи на инактивацията на натриевите канали и на отварянето на специфични калиеви канали. Тя е последвана от задържане на потенциала на стойности около 0 mV (плато на акционния потенциал или фаза 2). Платото на акционния потенциал се свързва с отварянето на калциевите канали от L-тип, които имат много структурни и функционални сходства с натриевите. Те също са потенциал-зависими, но се активират много по-бавно (при мембранен потенциал около -40 mV) и още по-бавно се инактивират. По време на фаза 2 калциеви йони постъпват от екстрацелуларната среда към саркоплазмата и едновременно с това калиевата проницаемост намалява. Последващата реполяризация, фаза 3, е свързана с отварянето на няколко калиеви канала с различни характеристики, в резултат на което клетката възстановява изходния си мембранен потенциал на покой (фаза 4). За поддържането на стабилния и значителен по абсолютна стойност мембранен потенциал на покой имат значение особени калиеви канали, които се отварят само при стойности на мембранния потенциал, близки до тези за покой. Тези калиеви "изправителни навътре" канали не се експресират в клетките на възбудно-проводната система освен във влакната на Пуркиние. Продължителността на акционния потенциал в клетките на камерната мускулатура е около 300 ms, докато в предсърдната мускулатура той е доста по-кратък.



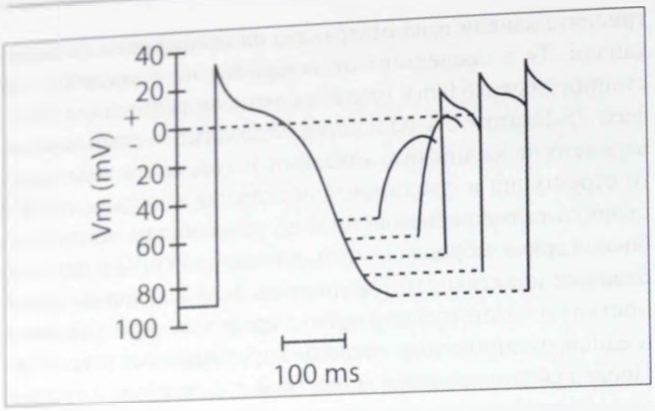
Фиг. 7.6. А. Акционен потенциал тип "плато", типичен за клетките на работния миокард. Б. Представени са йонните токове, които стоят в основата на съответната фаза от акционния потенциал. Калиевият ток дава обобщена представа за движението на калиеви йони през множеството калиеви канали, които увеличават пропускливостта си през различните фази на акционния потенциал. При достигане на мембранния потенциал на покой Na-K-АТФ-аза и натриево-калциевият обменник възстановяват изходното йонно равновесие.

Голямата продължителност на акционния потенциал "тип плато" има много важни последици за възбудимостта и за съотношенията между възбудните и съкратителните явления в миокарда. *Абсолютният (ефективният) рефрактерен период* (Фиг. 7.7) за миокардните клетки трае много повече отколкото в скелетните мускули. Той продължава приблизително до средата на фаза 3 (до около -50 mV).

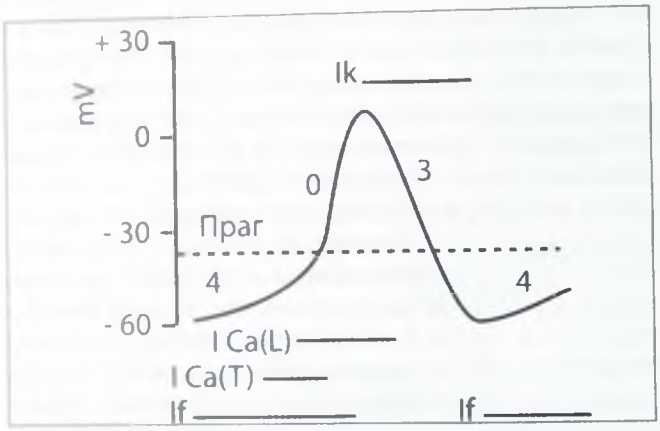
С напредването на реполяризацията започва *относителният рефрактерен период*, когато клетката може да бъде възбудена, но от стимул, който е с интензитет, много по-висок от обичайния прагов стимул. Генерираният акционен потенциал, обаче, е с по-полегата деполяризационна фаза, по-малка амплитуда и по-ниска скорост на разпространение. Обяснението е, че "бързите" натриеви канали са все още инактивирани и акционният потенциал прилича на "бавния" отговор във възбудно-проводната система (Фиг. 7.8). При достигане до критичния потенциал за кардиомиоцитите започва *супернормалният период*. През този период възбудимостта на клетката е повишена и това прави кардиомиоцита по-възприемчив към евентуални стимули дори и с по-малък от обичайния прагов интензитет, (затова клиницистите наричат този период *вулнерабилен*). Акционният потенциал, който се генерира по време на супернормалния период все още не е идентичен с типичния „бърз" потенциал – той



Фиг. 7.7. Абсолютен и относителен рефрактерен период в клетките на работния миокард. АРП (ЕРП) – абсолютен (ефективен) рефрактерен период, ОРП – относителен рефрактерен период, СНП – супернормален период.



Фиг. 7.8. Форма на акционния потенциал в клетките на работния миокард, възникнал по време на относителния рефрактерен период и през супернормалния период. Колкото по-късно възниква потенциалът, толкова по-стръмна е фаза 0 и по-голяма е амплитудата му.

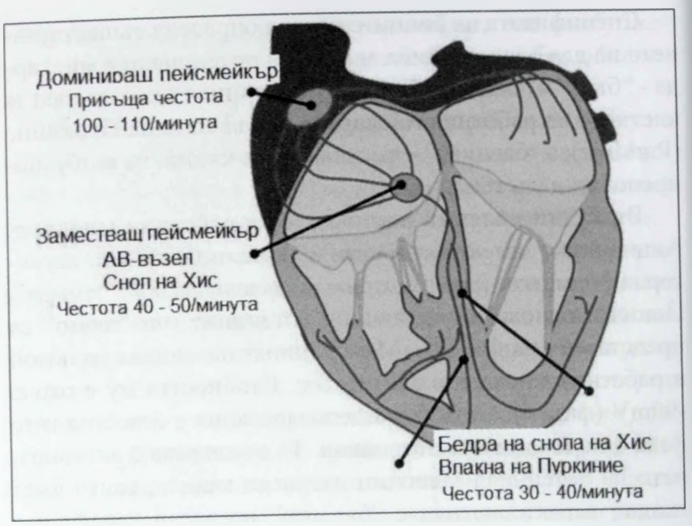


Фиг. 7. 9. Акционен потенциал от клетки на възбудно-проводната система ("бавен" потенциал). Фаза 4 (спонтанната деполяризация) се свързва с тока през пейсмейкърните канали (If) и през калциевите канали от Т-тип; фаза 0 е полегата и се дължи на отваряне на калциевите канали от L-тип, а фаза 3 (реполяризацията) се дължи на повишаване на пермеабилитета за калиевите йони; липсва плато на акционния потенциал.

има по-полегата фаза 0 и по-малка амплитуда. Причината отново е все още непълното възстановяване на част от натриевите канали. Възбуждането на миокарда през относителния рефрактерен период в отговор на импулс, възникнал извън синусовия възел води до извънредно съкращение, известно като *екстрасистола* (вж. Ритъмни разстройства).

"Бавният" потенциал се наблюдава в клетките на синусовия възел и на предсърдно-камерния възел (Фиг. 7.9).

Мембранният потенциал на покой в тях е значително по-малък по абсолютна стойност, тъй като те не експресират калиеви "изправителни навътре" канали. За тези клетки най-характерна е *спонтанната деполяризация* (*пейсмейкърен потенциал*) по време на *фаза 4*, която се дължи на наличието на особени йонни канали, наречени *пейсмейкърни канали*. Те имат способността да се активират както от хиперполяризация, така и от цАМФ, т.е. те са едновременно потенциал- и лиганд-зависими. Връщането на мембранния потенциал към стойностите му при покой активира пейсмейкърните канали. Те не са селективни и пропускат едновременно натриеви и калиеви йони, така че при увеличаване на пропускливостта им мембраната се деполяризира. Йонният ток през пейсмейкърните канали е известен като If -ток. Към края на спонтанната деполяризация се прибавя и активиране на Т-калциевите канали (преходни калциеви канали).



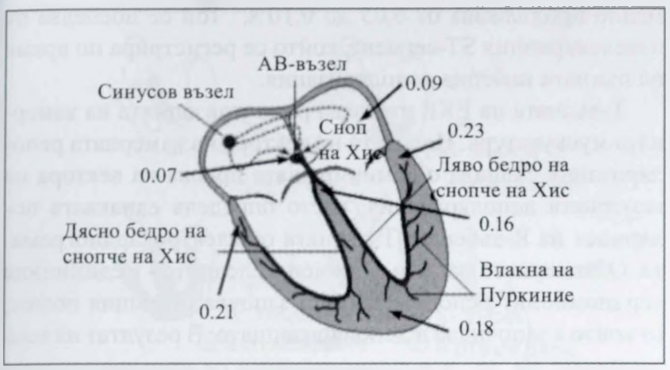
Фиг. 7.10. Присъща честота на генерираните акционни потенциали в различните части на възбудно-проводната система в зависимост от скоростта на спонтанната деполяризация. Доминиращият пейсмейкър е синусовият възел поради най-стръмната спонтанна деполяризация в неговите клетки. В АВ-възела честотата е около два пъти по-ниска – 40-60/минута, а във влакната на Пуркиние спада до 30-40/минута.

При достигане до критичния потенциал в клетките на синусовия и атриовентрикуларния възел (АВ-възел) се отварят L-тип калциеви канали, които определят *фаза 0* на акционния потенциал. Поради присъщата кинетика на тези канали деполяризационната фаза е полегата и амплитудата на "бавния" потенциал е по-малка отколкото на "бързия" потенциал в работния миокард. Друга характерна особеност на акционния потенциал в тези структури е липсата на истинско плато. Реполяризационната фаза се свързва с участието на няколко различни калиеви канали.

Спонтанната деполяризация в основните елементи на възбудно-проводната система определя тяхната отличителна способност, наречена *автоматия*. *Автоматията е способността на някои възбудими клетки да генерират акционни потенциали без действието на външни стимули. Тъй като в сърцето скоростта на спонтанната деполяризация е най-висока в клетките на синусовия възел, възникналите там импулси се разпространяват чрез електричните синапси към предсърдния функционален синцитиум и достигат до предсърдно-камерния възел. По-високата честота на генерираните акционни потенциали в синусовия възел не позволява на клетките в атриовентрикуларния възел да проявят своята автоматия. По тази причина синусовият възел е водачът на ритъма на сърцето (пейсмейкър)* (Фиг. 7.10).

Провеждане на възбудните явления в сърдечния мускул. Както вече беше посочено клетките на работния миокард образуват два функционални синцитиума, а възбудно-проводната система осигурява възникването и провеждането на възбудните импулси, което определя нейното изключително значение за координирането на явленията на сърдечния цикъл (Фиг. 7.11).

Скоростта на разпространение на акционните потенциали зависи в най-голяма степен от стръмнината на деполяризационната фаза на акционния потенциал и от диаметъра на мускулните влакна. Кардиомиоцитите на работния миокард в предсърдията и камерите провеждат приблизително с еднаква скорост от около 1 m/s.



Фиг. 7.11. Възбудно-проводна система на сърцето. Показани са времената (в секунди) за достигане на възбуждането до съответната част на сърцето. Най-късно се възбужда задната стена на основата на лявата камера. АВ-възел – Атриовентрикуларен възел.

Най-бавно е провеждането в атриовентрикуларния възел, който се намира в дясното предсърдие близо до междупредсърдната преграда, до устието на коронарния синус. В свързващите влакна на АВ-възела е регистрирана най-ниската скорост на провеждане за цялото сърце – 0,05 m/s, която се дължи едновременно на много малката стръмнина на фаза 0 на акционния потенциал и на най-малкия диаметър на тези влакна.

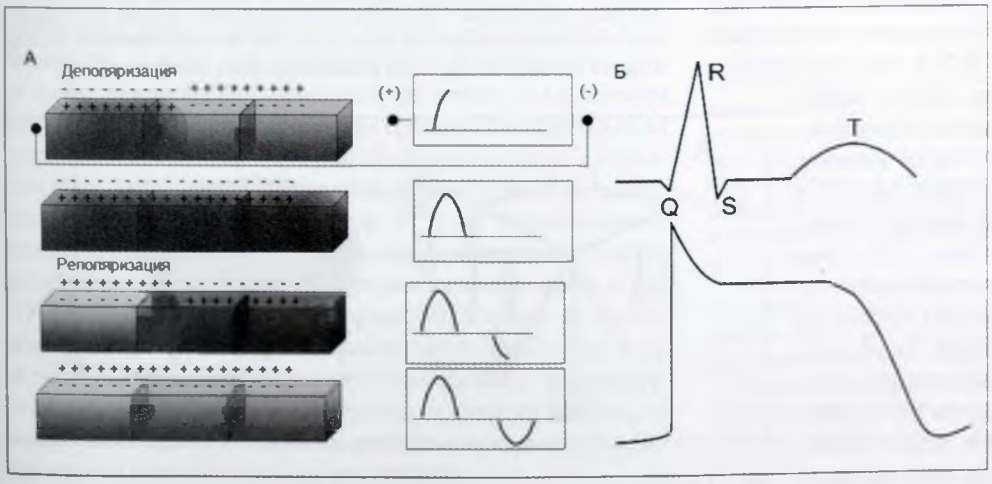
След описаното забавяне на провеждането в АВ-възела възбуждането достига до камерната мускулатура по следващите елементи на възбудно-проводната система – снопчето на Хис (His), двете бедра на снопа на Хис и влакната на Пуркиние. Скоростта на провеждане на възбудните импулси в клетките на Пуркиние е най-високата в миокарда (4 m/s), което се дължи на много стръмната деполяризационна фаза на акционния потенциал и на големия диаметър на влакната. Високата скорост на провеждане по мрежата на Пуркиние осигурява бързото и почти едновременно възбуждане и съкращение на камерния работен миокард.

Електрокардиографията е един от основните методи в клиничната практика за оценка на механизмите на възникване и разпространение на възбудните явления в сърцето и техните нарушения – *ритъмните разстройства* или *аритмиите*.

При регистриране на сумарната електрична активност от всички кардиомиоцити се получава характерна крива, наречена *електрокардиограма (ЕКГ). При интерпретиране на ЕКГ никога не трябва да се забравя, че този метод отразява само свойствата възбудимост и проводимост на миокарда. Методите за изследване на механичните явления в сърцето ще бъдат разгледани при изясняване на особеностите на съкратителната активност на сърдечния мускул..*

Разбирането на произхода на основните колебания в електрокардиограмата – вълните P и T и зъбците Q, R и S - се основава на познаването на принципите на извънклетъчното отвеждане на потенциали с помощта на двойка от електроди, като отведената потенциална разлика се изпраща на входа на усилвател на биологично напрежение. При тези условия регистрираната крива се отличава коренно от познатата вече форма на акционния потенциал, когато единият отвеждащ електрод е разположен вътреклетъчно. На Фиг. 7.12 е представен принципът на извънклетъчното отвеждане на потенциала, генериран при възбуждане на единично мускулно влакно. Когато мускулното влакно е изцяло поляризирано (в състояние на покой) не съществува разлика в потенциала под двата електрода и регистриращата система записва изолектрична линия. При започване на деполяризацията на кардиомиоцита възниква разлика в потенциала между двата електрода, мускулното влакно се превръща в дипол и се регистрира отклонение над изоелектричната линия. При настъпване на пълна деполяризация на мускулното влакно потенциалната разлика между двата електрода изчезва и пак се записва изоелектрична линия. По време на реполяризацията се наблюдават аналогични, но обратно насочени промени, така че регистрираното отклонение е под изоелектричната линия. *Изводът е, че по време на възбуждането на единичния кардиомиоцит промените в потенциала могат да се представят с помощта на вектор, чиято големина във всеки момент е пропорционална на генерираното напрежение, а посоката се променя в зависимост от естеството на процеса – деполяризация или реполяризация.*

За разбирането на електрокардиографския образ на възбудните явления в цялото сърце трябва да си представим, че то се състои от множество влакна, които имат различни анатомични съотношения - част от тях са разположени успоредно, но други се намират под различен ъгъл едно спрямо друг. Получената крива от сумирането на отделните вектори на потенциалната разлика се усложнява допълнително от различната продължителност на възбудните явления в предсърдните и камерните кардиомиоцити, различната скорост на провеждане на възбуждането и произлизащото от това закъснение на началото на възбудния процес в камерната спрямо предсърдната мускулатура.



Фиг. 7.12. А. Принцип на извънклетъчно отвеждане на потенциала по време на разпространяване на процеса на възбуждане в сърдечното мускулно влакно. Б. Съпоставка между камерен акционен потенциал, отведен вътреклетъчно, и крива на сумарната електрична активност – електрокардиограма.

Във всеки момент от сърдечния цикъл съществува един сумарен вектор на потенциалната разлика, който се получава при сумирането на отделните вектори от единичните влакна и непрекъснато мени големината и посоката си.

Основоположник на електрокардиографията е холандският електрофизиолог Айнтховен (Einthoven). Той приема, че нашето тяло представлява обемен проводник, в средата на който е разположен диполът на сърцето.

Всъщност електрокардиографията представлява регистрация на проекциите на непрекъснато променящия се сумарен вектор на потенциалната разлика в сърдечния мускул върху различни системи от отвеждания.

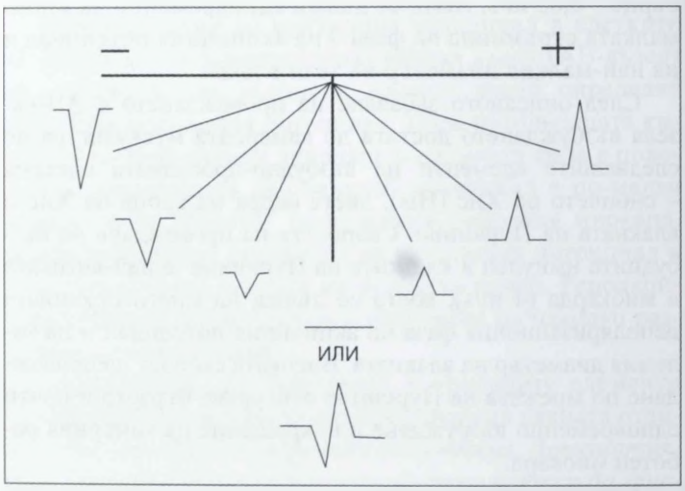
Амплитудата и посоката на регистрираното колебание върху ЕКГ зависят от големината на сумарния вектор, големината на ъгъла между вектора и оста на отвеждането и съотношението между посоките на вектора и отвеждането (Фиг. 7.13).

В клиничната практика се използват различни системи на отвеждания, разположени във фронталната или хоризонталната равнина. Най-често прилаганите са трите *периферни двуполюсни отвеждания* и трите *усилени еднополюсни отвеждания* от крайниците. На Фиг. 7.14 са показани посоките на основните отвеждания във фронталната равнина. Освен тях важно значение имат и шестте *гръдни (прекордиални) еднополюсни отвеждания*, при които близкото разположение на електродите до сърцето позволява и по-добра локализация на патологичните промени в миокарда.

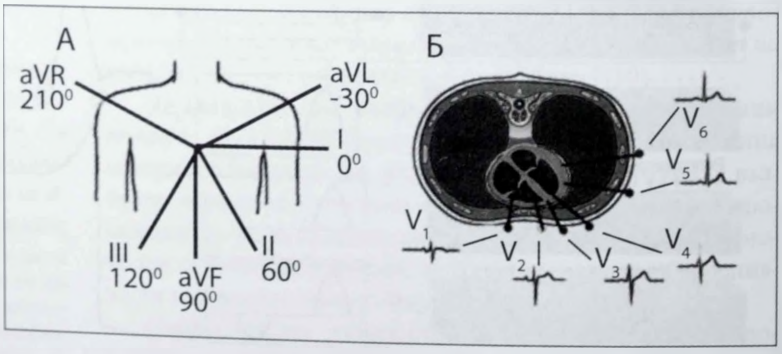
Като имаме предвид тези основни зависимости лесно можем да разберем как се пораждат основните вълни и зъбци на ЕКГ. Когато възникналото възбуждане в синусовия възел започне да се разпространява в предсърдната мускулатура, сумарният вектор на предсърдната деполяризация има посока от горните части на дясното предсърдие надолу и наляво. Това води до изписването на вълната P. По време на пълната предсърдна деполяризация се регистрира изоелектричният сегмент PQ. По това време се осъществява провеждането на възбуждането през предсърдно-камерния възел и останалите елементи на възбудно-проводната система, но тъй като масата на клетъчните елементи е твърде малка, възникналата потенциална разлика не може да бъде уловена от повърхността на тялото. Провеждането на възбуждането между синусовия възел и камерната мускулатура се осъществява по време на PQ (PR) интервала. Нормалната му продължителност е от 0,12 до 0,20 s, като това време е известно като AB-проводно време, защото зависи в най-голяма степен от провеждането в AB-възела.

Камерната деполяризация започва от долната лява част на междукамерната преграда, така че в началото й посоката на сумарния вектор е отдолу и отляво - нагоре и надясно (Фиг. 7.15). Това води в повечето отвеждания до изписването на Q-зъбеца. Много бързо доминиращата посока на вектора на камерната деполяризация се обръща надолу и наляво към мощната левокамерна мускулатура. Регистрира се R-зъбецът на ЕКГ. Обикновено последна се деполяризира задната стена на основата на лявата камера. По това време се изписва S-зъбецът на ЕКГ. Следователно QRS-комплексът отразява обхващането на камерната мускулатура от процеса на деполяризация и нормално продължава от 0,05 до 0,10 s. Той се последва от изоелектричния ST-сегмент, който се регистрира по време на пълната камерна деполяризация.

T-вълната на ЕКГ отразява реполяризацията на камерната мускулатура. Посоката на вектора на камерната реполяризация съвпада с доминиращата посока на вектора на камерната деполяризация, което определя еднаквата полярност на R-зъбеца и T-вълната от електрокардиограмата. Обяснението на този феномен е следното - в единичния кардиомиоцит реполяризацията започва от същия полюс, от който е започнала и деполяризацията. В резултат на това векторите на де- и реполяризацията са противоположно насочени. В камерния функционален синцитиум, обаче, деполяризацията се разпространява от субендокарда към субепикарда, а реполяризацията, обратно, започва от субепикарда и се насочва към субендокарда. Тази особеност на разпространение на възбуждането на камерната мускулатура обяснява еднопосочността на сумарните вектори на камерната деполяризация и реполяризация. Комплексът QT дава представа за общото време на деполяризация и реполяризация на камерната мускулатура. Продължител-

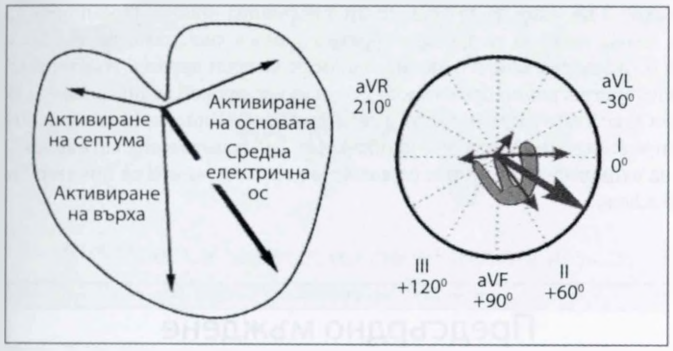


Фиг. 7.13. Амплитудата на колебанието върху ЕКГ зависи от ъгъла между сумарния вектор и оста на отвеждането. Колкото по-голям е ъгълът между вектора и оста на отвеждането, толкова по-малка е проекцията на вектора, т.е. по-малка е амплитудата на колебанието. Посоката на колебанието се определя от съотношението между посоката на вектора и посоката на отвеждането. Когато те са еднопосочни, отклонението се регистрира над изоелектричната линия, а ако са разнопосочни – под изоелектричната линия.



Фиг. 7.14. Основни системи на отвеждане на ЕКГ във фронталната и хоризонталната равнина. А. Двуполюсни отвеждания от крайниците и усилени еднополюсни отвеждания от крайниците. Б. Гръдни (прекордиални) еднополюсни отвеждания в хоризонталната равнина.

Фиг. 7.15. Механизъм на възникване на основните зъбци на електрокардиограмата по време на камерната деполяризация.



Фиг. 7.16. Съотношения между посоката на средната електрична ос и векторите на деполяризация на септума, върха и основата на лявата камера.

ността му е доста вариабилна (от 0,26 до 0,49 s) и е много зависима от сърдечната честота.

Доминиращата посока на вектора на потенциалната разлика по време на камерната деполяризация се нарича средна електрична ос на сърцето. На Фиг. 7.16 са показани съотношенията между средната електрична ос и моментните вектори на деполяризацията на отделните елементи на камерната мускулатура. Нормално посоката на средната електрична ос варира от -30° до +110° спрямо оста на I стандартно отвеждане.

Както се вижда на фиг. 7.16 тази посока зависи от съотношенията между моментните вектори на камерната деполяризация, а те от своя страна зависят от нормалното провеждане във възбудно-проводната система и от мускулната маса на двете камери. Посоката на средната електрична ос се определя и от анатомичното разположение на сърцето в гръдния кош. Затова хората с нормална конституция обикновено имат средна електрична ос между 30° и 60° (*индиферентен тип*). По-високите и по-слаби индивиди имат по-вертикално разположено сърце и при тях средната електрична ос е над 60° (*десен позиционен тип*), а по-ниските и пълни индивиди имат по-хоризонтално разположено сърце поради високото положение на диафрагмата и при тях оста е под 30° (*ляв позиционен тип*). Средната електрична ос показва характерни вариации по време на дълбоко дишане, които са свързани с промените в положението на диафрагмата.

При увеличаване на масата на камерната мускулатура или при блокиране на провеждането по едно от бедрата на снопчето на Хис се получават условия за по-изразено изместване на средната електрична ос. В такъв случай говорим за *ляв патологичен тип* (под -30°) или за *десен патологичен тип* (над +110°).

Ритъмните разстройства се дължат на промени във възникването и/или провеждането на възбудните явления в сърцето. Те могат да бъдат от синусов произход: *синусова тахикардия* (честота над 100 удара в минута, която е физиологична по време на физическо натоварване), *синусова брадикардия* (честота под 60 удара в минута, физиологично се наблюдава у спортисти при покой като израз на преобладаващия парасимпатикусов тонус) и *синусова аритмия* (характеризира се с различна продължителност на отделните RR-интервали). Най-честата форма на синусовата аритмия е физиологичната *дихателна аритмия*, която е проява на нормалните вариации в тонуса на двата дяла на вегетативната нервна система по време на фазите на дишането.

Повечето ритъмни нарушения са свързани с възникване на възбуждане в структури *извън синусовия възел*. Основните причиняващи фактори са ремоделирането на сърдечния мускул (хипертрофия и дилатация), структурни промени, които нарушават нормалните връзки между кардиомиоцитите (напр. цикатрикс след прекаран инфаркт на миокарда), исхемия (несъответствие между потребностите и доставката на кислород), генетични дефекти в някои от йонните канали (каналопатии), електролитни и хормонални нарушения, лекарствени средства (всяко антиаритмично средство трябва да се разглежда като потенциален проаритмик).

Механизмите, които водят до ритъмни нарушения могат да се систематизират по следния начин:

1. Проява на автоматия в *ектопично огнище* (област извън синусовия възел), което може да бъде свързано с повишен тонус на симпатикуса, повишени концентрации на надбъбречните катехоламини, електролитни и алкално-киселинни нарушения, прием на поголямо количество кафе, никотин и др.

2. "Реентри"-механизъм. Това е състояние, при което дадена област от миокарда може да бъде възбуждана многократно в резултат на т.нар. *"кръжащо възбуждане"*. "Кръжашо възбуждане" възниква при наличие на област със смутена реполяризация и удължен абсолютен рефрактерен период поради патологични промени (исхемия, ремоделиране), при което се получава еднопосочно блокиране на възбуждането (Фиг. 7. 17А).

Достигналият през съседни пътища възбуден импулс може да бъде проведен в обратна посока през патологично промененото влакно, защото той го заварва вече в относителен рефрактерен период. Така се създават условия за многократно възбуждане на дадена област от миокарда и за поява на *екстрасистоли* или *пристъпна надкамерна или камерна тахикардия*.

3. "*Тригерирана активност*". Ритъмното нарушение се "тригерира" от предшестващия акционен потенциал и се дължи на появата на осцилации в потенциала около времето за реполяризация, които могат да се явят рано (в края на платото) или по-късно (в средата на фаза 3) (Фиг. 7.17Б).

4. Честа форма на ритъмните нарушения са преждевременните съкращения (*екстрасистоли*). Те се явяват в резултат на възбуждане, възникнало в предсърдната мускулатура (електрокардиографски имат деформирана P-вълна и нормален QRS-комплекс), AB-възела или камерната мускулатура. *Камерните екстрасистоли* имат силно деформиран QRS-комплекс (възбуждането се провежда по различен от нормалния път) и нямат P-вълна. Те са последвани от по-дълга от нормалната пауза (*компенсаторна пауза*), а следващото нормално съкращение обикновено е по-мощно (*компенсаторна систола*) поради създаването на условия за по-висока калциева концентрация в саркоплазмата на работните кардиомиоцити. При честите екстрасистоли може да се получи чувствително намаляване на МО поради по-малкия УО и това да има сериозни хемодинамични последици за организма.

Пристъпната надкамерна тахикардия е състояние, при което честотата на сърдечните съкращения е между 150 и 250 удара в минута. Причината за появата й най-често се свързва с "реентри" механизма, възникнал в предсърдната мускулатура или AB-възела.

Камерната тахикардия е подобно разстройство, при което патологичното възбуждане възниква в камерния миокард и е изключително сериозно състояние, защото може да премине в *камерно мъждене*.

При *предсърдното мъждене* (фиг. 7.18) се наблюдава несинхронно възбуждане и съкращаване на отделни части от предсърдната мускулатура с честота между 350 и 600/минута, при което предсърдната систола става абсолютно неефективна. AB-възелът провежда възбуждането към камерите по непридвидим начин, кое-

то се изразява в напълно аритмична камерна дейност (абсолютна аритмия).

Камерното мъждене (фиг. 7.18) е състояние, застрашаващо живота. Камерната систола е некоординирана и неефективна. Успешна профилактика се постига с имплантируеми дефибрилатори, които се включват автоматично при нужда.

Друг тип ритъмни нарушения се наблюдават при *блокиране на нормалното провеждане*.

При забавяне на скоростта на провеждане през АВ-възела и удължаване на проводното време над 0,20 s се развива *АВ-блок от I степен*. Ако само част от импулсите от синусовия възел, достигат до камерната мускулатура, състоянието се нарича *АВ-блок от II степен*. При пълното блокиране на провеждането през предсърдно-камерния възел се създават условия да се прояви автоматията на по-долу лежащите отдели на възбудно-проводната система, а тяхната собствена честота на деполяризация е твърде ниска.

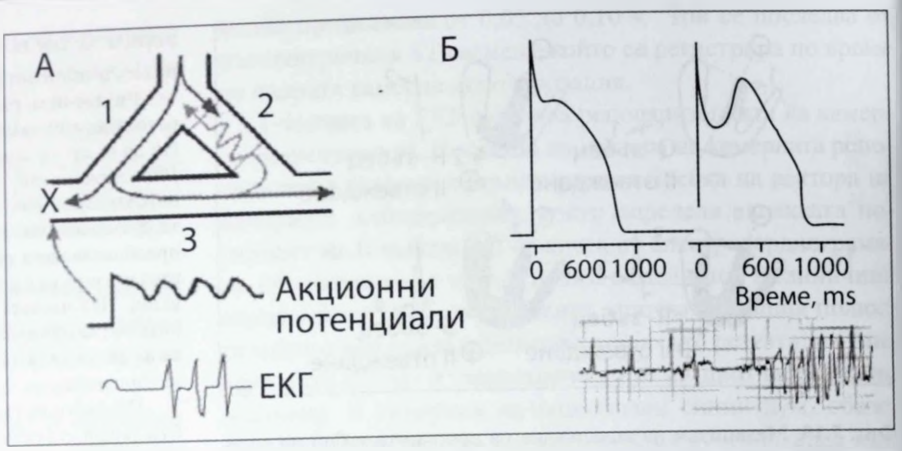
Сърдечна честота под 50 удара в минута трудно може да осигури необходимия МО, особено при повишени изисквания към сърдечно-съдовата система. При такива индивиди може да се получи краткотрайна загуба на съзнание дори и при най-малкото натоварване (пристъпи на Моргани-Адамс-Стокс, Morgagni-Adams-Stokes). При подобно състояние е необходимо поставянето на електростимулатор (изкуствен пейсмейкър). Съвременните електростимулатори имат възможности за включване едва при спадане на сърдечната честота под зададена критична стойност, както и за синхронизиране на предсърдната и камерната активност с помощта на два електрода.

Скъсяването на АВ-проводното време под 0,12 s не говори за по-висока скорост на провеждане през АВ-възела, а е доказателство за наличие на допълнителен път, по-който възбуждането "прескача" до камерната мускулатура и понякога може да доведе до тежки ритъмни разстройства. Това е синдромът на Уолф-Паркинсън-Уайт (Wolf-Parkinson-White). Диагностицирането на това нарушение, както и на други проводни разстройства се осъществява най-точно с помощта на интракардиално електрофизиологично изследване (Фиг. 7.19).

Бедрените блокове представляват нарушено провеждане в едно от двете бедра на снопа на Хис, при което липсва координирането на възбуждане и съкращение между двете камери. При тях се наблюдава деформация на QRS-комплекса и патологично изместване на средната електрична ос поради променения път на разпространение на възбуждането в съответната камера.

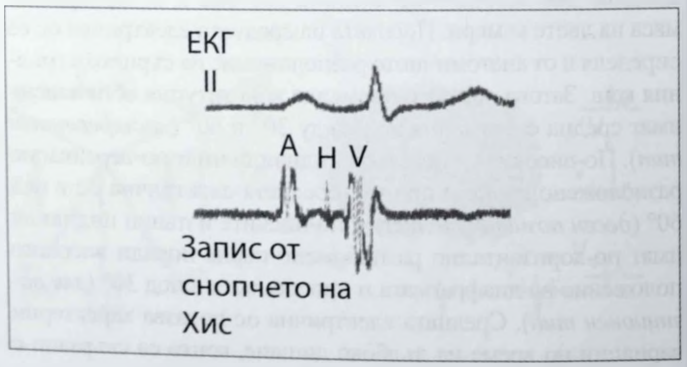
Осъществяване на връзката между възбуждане и съкращение в работния миокард на сърцето. Подобно на другите видове мускулна тъкан сърдечният мускул притежава свойството *съкратимост*. Съкращението на кардиомиоцита започва в резултат на деполяризацията му, като връзката между възбудните и механичните явления има някои особености, които са свързани със спецификата на сърдечната функция.

Сигналът към съкратителния апарат на кардиомиоцитите е промяната в концентрацията на свободните Ca^{2+} йони в саркоплазмата както и в другите видове мускули. Механизмът на повишаване на концентрацията на калция в миокарда, обаче, е малко по-различен. Деполяризацията на сарколемата води до активиране на потенциал-зависимите калциеви канали от L-тип, през които се осъществява значителен калциев ток към вътреклетъчната среда, докато дихидропиридиновите рецептори в скелетните мускули са само сензори за промяната в потенциала (Фиг. 7.20). *До 25-30% от постъпилите Ca^{2+} йони по време на възбуждането на миокардната клетка са от екстрацелуларната течност.*

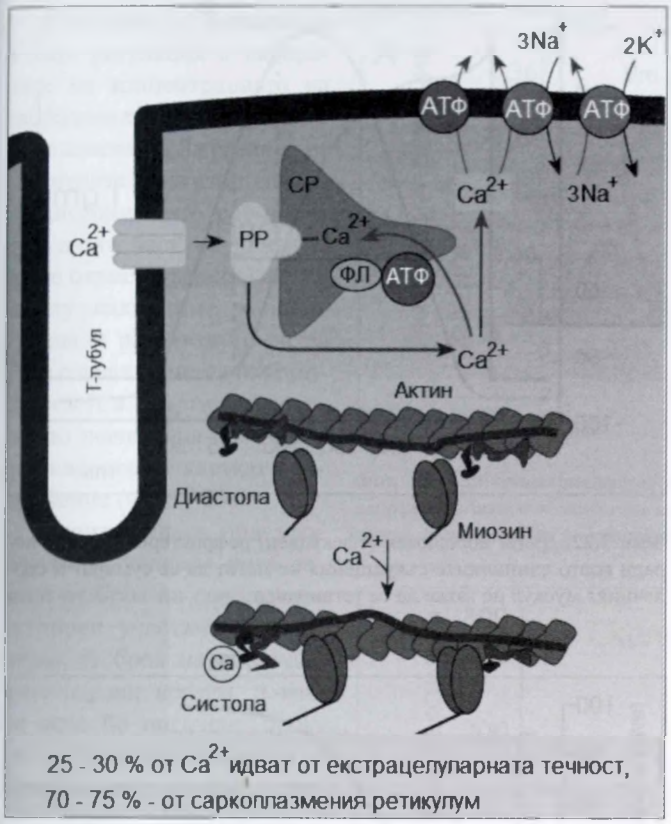


Фиг. 7.17. А. "*Реентри*" механизъм. Поради патологични промени (исхемия, ремоделиране), които водят до смутена реполяризация и удължен абсолютен рефрактерен период, провеждането през влакно 2 не може да се осъществи в нормална посока. Преминалият през *влакно 1* импулс, обаче, може да се проведе обратно през *влакно 2*, защото той достига до него по-късно и го заварва вече в относителен рефрактерен период. Възбудният импулс, който е проведен ретроградно през *влакно 2*, отново се провежда по *влакно 1*. В резултат на това в точка X се явява възможността за генериране на серия от акционни потенциали (пристъпна предсърдна или камерна тахикардия). Б. "Тригерирана активност". Към края на платото на акционния потенциал се явяват осцилации, които са причина за появата на камерно мъждене.

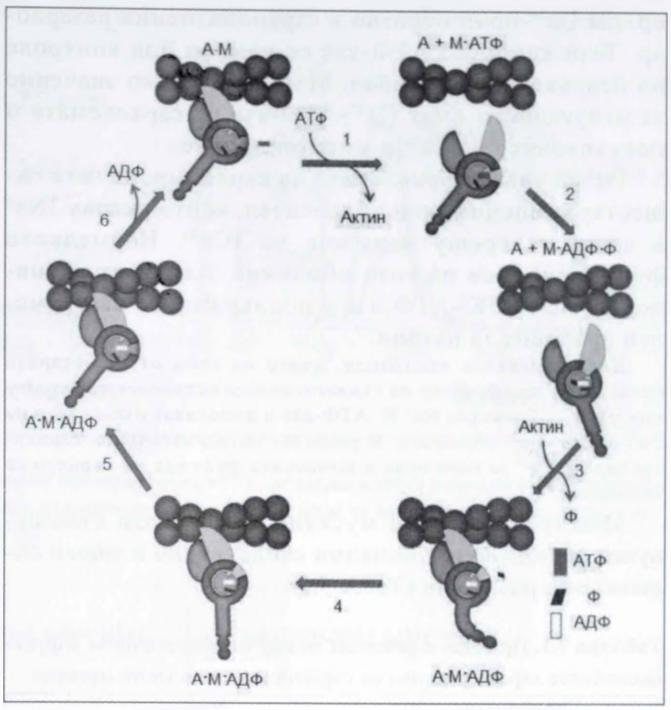
Фиг. 7.18. Предсърдно и камерно мъждене. При предсърдното мъждене липсва Р-вълна, а камерните комплекси са през различни интервали от време (абсолютна аритмия). При камерното мъждене се наблюдават произволни некоординирани колебания, които не могат да доведат до ефективна систола.



Фиг. 7.19. Интракардиално електрофизиологично изследване. Сравнени са стандартна ЕКГ, II отвеждане, с интракардиален запис от снопчето на Хис. А – възбуждане на предсърдната мускулатура; Н – възбуждане на снопчето на Хис; V – възбуждане на камерната мускулатура.



Фиг. 7.20. Връзка между процесите възбуждане и съкращение в кардиомиоцита. Сигнал за съкратителния апарат е повишаването на концентрацията на свободните Ca^{2+} йони в саркоплазмата. *СР* - саркоплазмен ретикулум, *РР* – рианодинов рецептор, *ФЛ* – фосфоламбан



Фиг. 7.21. Химиомеханичен цикъл. След осъществяване на предходния цикъл и дисоциирането на АДФ нова молекула АТФ се прикачва към миозиновата глава, което причинява отделяна на актина от комплекса актин-миозин•АТФ поради конформационни промени в миозиновата глава подобно на отваряне на "челюсти" (1). Следва хидролиза на АТФ в резултат на силно повишената активност на миозиновата АТФ-аза (2), като АДФ и неорганичният фосфатен остатък (Ф) остават прикачени към миозина, но миозиновата глава се завърта и променя положението си спрямо миофиламентите. Създават се условия за затваряне на "челюстите" на миозиновата глава, при което неорганичният Ф се отделя от миозиновия джоб (3) и шийката се удължава (4). Удължаването на шийката е елементарният акт, който разтяга еластичния елемент и произвежда сила при изометрични условия или приплъзване и миниатюрно скъсяване (около 10 nm) (5). Дисоциацията на АДФ завършва цикъла (6). Колкото по-висока е концентрацията на Ca^{2+}, толкова по-продължителен е достъпът на миозина до актиновите участъци и по-големи са броят и скоростта на образуване на напречните мостчета.

Постигнатата концентрация на Ca^{2+} не е достатъчна, за да предизвика съкращение. Локалното повишаване на концентрацията на Ca^{2+} йони в областта на Т-тубула и терминалните цистерни, наречено *Ca^{2+}-"искра"*, предизвиква освобождаване на допълнително количество калциеви йони от саркоплазмения ретикулум чрез повлияване на рианодиновите рецептори върху неговата мембрана. Този механизъм е известен като *калций-индуцирано освобождаване на калций*. Повишаването на калциевата концентрация от 10^{-7} (по време на диастола) до 10^{-6} -10^{-5} mol/l е сигнал за започване на съкращението.

Взаимодействията между съкратителните и регулаторните белтъци на нивото на отделния саркомер са известни като химиомеханичен цикъл и са представени на Фиг. 7.21. В хода на този цикъл се освобождава необходимата енергия и възникват конформационни промени, водещи до елементарния акт на приплъзване.

При достигане на необходимата концентрация на свободните Ca^{2+} йони, те взаимодействат с тропонин С, с което се премахва задържането върху активните участъци на актина, упражнявано от субединицата тропонин I. В резултат на това тропомиозинът се измества и освобождава актиновите участъци, които образуват *здрави връзки (напречни мостчета)* с миозина. *Колкото по-висока е концентрацията на Ca^{2+}, толкова по-продължителен е достъпът на миозина до актиновите участъци и по-голяма е скоростта на образуване на здравите връзки.* При отделяне на неорганичния фосфатен остатък на лизирания преди това АТФ шийката на миозиновата глава се удължава. Удължаването на шийката е елементарният акт, който разтяга еластичния елемент и произвежда сила от порядъка на 2 pN при изометрични условия или приплъзване на тънките спрямо дебелите миофиламенти и миниатюрно скъсяване. Сила се генерира само в условия на повишена концентрация на Ca^{2+} и образувани напречни мостчета.

Отпускането на кардиомиоцита е свързано с понижаване на концентрацията на свободните Ca^{2+} йони (Фиг. 7.20). От една страна постепенно се преустановява входящият калциев ток през L-тип калциевите канали поради тяхното инактивиране. От друга страна понижаването на $[Ca^{2+}]$ се дължи на няколко механизма, които изнасят Ca^{2+}-йони от саркоплазмата. Най-голямо значение има калциевата АТФ-аза на мембраната на саркоплазмения ретикулум, която

връща Ca^{2+}-йони обратно в саркоплазмения резервоар. Тази калциева АТФ-аза се намира под контрола на белтъка *фосфоламбан*. Много по-малко значение за отпускането имат Ca^{2+}-АТФ-аза на сарколемата и постъпването на Ca^{2+} в митохондриите.

Освен това в сарколемата на кардиомиоцитите съществува специфичен преносител, който вкарва $3Na^+$ в клетката срещу изнасяне на $1Ca^{2+}$. Нормалното функциониране на този обменник зависи от активността на Na^+/K^+-АТФ-аза и поддържането на нормален градиент за натрия.

Дигиталисовите глюкозиди, които са едни от най-старите средства за подобряване на съкратителната активност на сърдечния мускул, блокират Na^+/K^+-АТФ-аза и намаляват изнасянето на Ca^{2+} от Na^+-Ca^{2+} обменник. В резултат вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} се повишава и помпената функция на сърцето се подобрява.

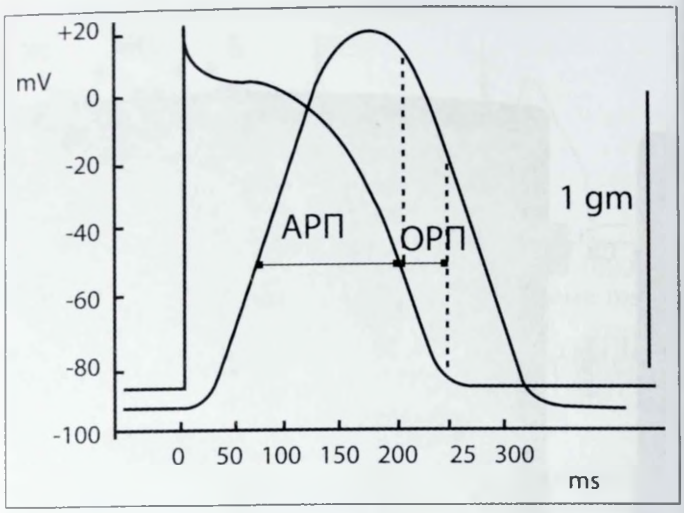
Между скелетните мускули и миокарда съществуват редица функционални сходства, но и много съществени различия (Табл. 7.1).

Таблица 7.1. Прилики и различия между морфологичните и функционалните характеристики на сърдечния и скелетните мускули.

Прилики	*Различия*
➢ Напречно-набраздени мускули. ➢ Имат Т-тубули и добре развит саркоплазмен ретикулум. ➢ Съкращението започва в резултат на възбуждане на мембраната. ➢ Връзката между възбуждане и съкращение се осъществява в резултат на взаимодействието на калций с тропонин С. ➢ Сходна зависимост "дължина-напрежение" и "сила-скорост".	➢ Клетките в сърдечния мускул са *свързани механично и електрично*. ➢ Акционният потенциал има голяма продължителност. Поради дългия ефективен рефрактерен период *сърцето не може да се тетанизира*. ➢ Част от клетките на миокарда притежават свойството *автоматия*. ➢ Сърдечната дейност се регулира от вегетативната нервна система. ➢ Сърцето работи в стръмната част на кривата " концентрация на свободния Ca^{2+} - сила", докато при скелетните мускули промяната в $[Ca^{2+}]$ се отразява в малка степен върху мускулната сила. ➢ Сърдечният мускул е много по-неразтеглив.

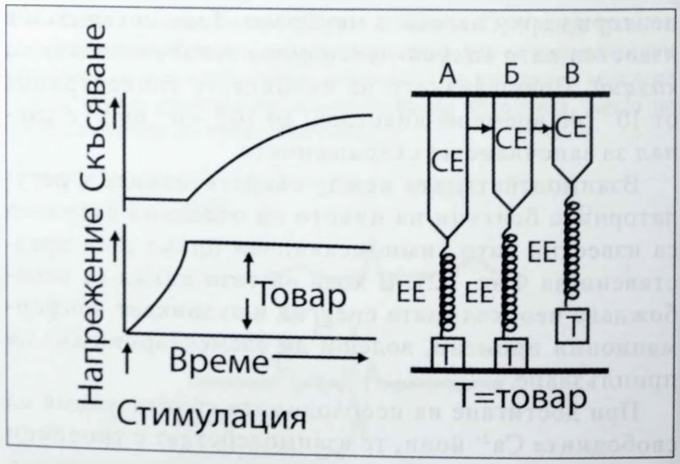
В скелетните мускули градирането на развиваното напрежение става главно чрез промяна в броя на включените двигателни единици и степента на тетанизация. В сърдечния мускул поради наличието на електрични синапси всички клетки от предсърдния и камерния функционален синцитиум се възбуждат и съкращават едновременно. Дългият ефективен рефрактерен период не позволява сумиране на единичните съкращения, т.е. сърдечният мускул не може да се тетанизира (Фиг. 7.22).

Следователно, развиваната от сърдечния мускул сила може да се регулира само на нивото на единичния кардиомиоцит.



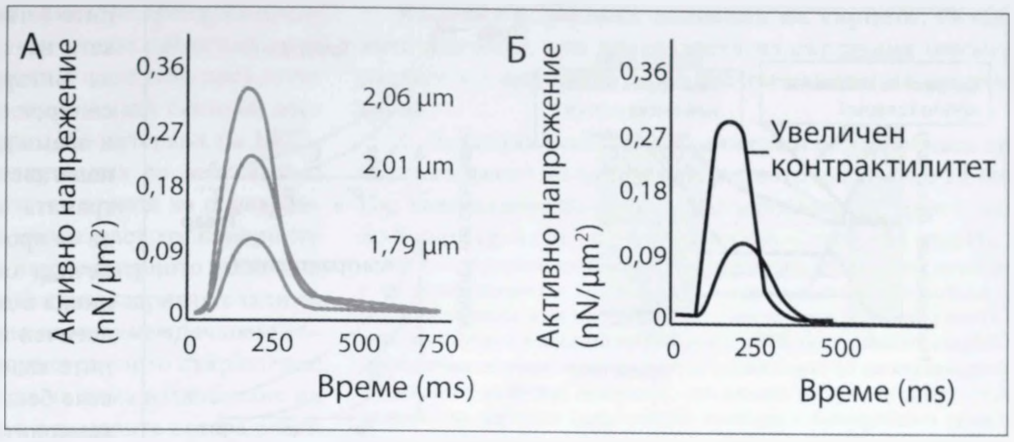
Фиг. 7.22. Дълъг абсолютен (ефективен) рефрактерен период, поради което единичните съкращения не могат да се сумират и сърдечният мускул не може да се тетанизира.

Фиг. 7.23. Обичайно съкратителната сила достига до ~50% от максималната, като за това е необходимо постъпването на около 70 μmol/l калций или $[Ca^{2+}]$ достига ~600 nmol/l. Както ясно се вижда на фигурата съществува значителен резерв за увеличаване на развиваната сила при постъпване на повече калций към цитозола.



Фиг. 7.24. Модел на Хил. Изолираният препарат от папиларен мускул схематично е представен като състоящ се от съкратителен (СЕ) и еластичен елемент (ЕЕ). По време на изометричната фаза на съкращението (Б) работа не се извършва, а развиваното от СЕ напрежение само преодолява еластичното съпротивление на ЕЕ. При скъсяване на мускула (В) напрежението остава постоянно, но вече се извършва и работа, тъй като товарът се повдига на определено разстояние.

Основният механизъм в тази регулация е варирането на концентрацията на свободните калциеви йони в саркоплазмата. За разлика от скелетните мускулни влакна кардиомиоцитите работят в стръмната част на кривата, която отразява зависимостта между калциевата концентрация и развиваната сила. Това означава, че малки промени в [Ca^{2+}] могат да доведат до значителна промяна в развиваното от клетката напрежение (Фиг. 7.23).



Фиг. 7.25. При изометрично съкращение на изолиран препарат от папиларен мускул развиваното изометрично напрежение зависи от изходната дължина на саркомера (А), а с увеличаване на контрактилитета се постига по-голямо напрежение за по-кратко време (Б).

Произведената при изометрични условия сила зависи от броя на свободните актинови участъци и съответно от броя на образуваните здрави връзки, а както вече бе посочено броят на напречните мостчета е функция на калциевата концентрация. Повишаването на калциевата концентрация има кооперативен ефект върху броя и скоростта на образуване на мостчетата.

Фиг. 7.26. Сравнение между зависимостите дължина-напрежение за скелетен мускул и за миокард. Сърдечният мускул е много по-неразтеглив от скелетния. В условия на покой сърдечният мускул работи в най-лявата част на кривата, а увеличеното пълнене създава условия за нарастване на развиваното напрежение. Lmax – дължина на мускулните влакна, при която се развива максимално напрежение при изометрично съкращение.

Освен това съществува възможността да се увеличи чувствителността на съкратителните белтъци към калциевата концентрация (при разтягане на саркомера), както и да се променят характеристиките на активните участъци на контрактилните белтъци чрез тяхното фосфорилиране.

Механика на съкращението на сърдечния мускул. За изясняване на специфичните особености на съкращението на сърдечния мускул е използван експерименталният модел на Хил (Hill) върху изолиран препарат от папиларен мускул (Фиг. 7.24).

При *изометрично съкращение* се наблюдава нарастване на развиваното от мускулния препарат напрежение в зависимост от изходната му дължина, но времето за постигане на максимума остава постоянно (Фиг. 7.25).

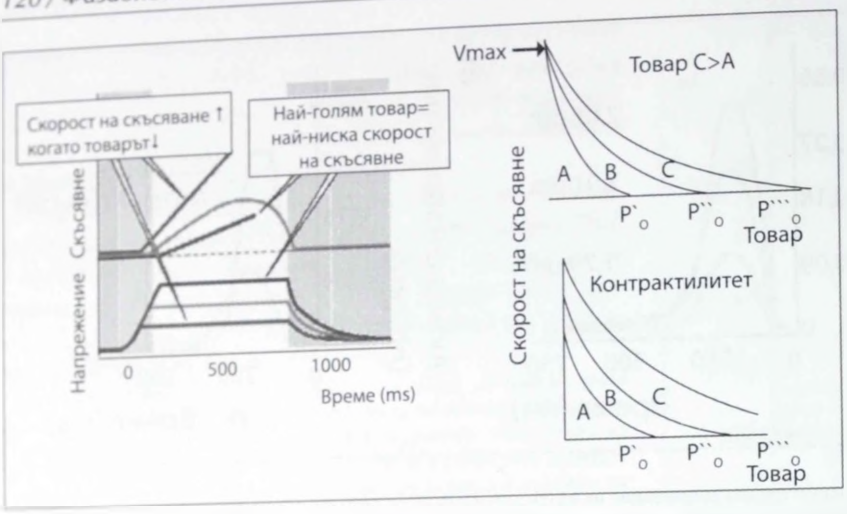
При изометрично съкращение и промяна на контрактилното състояние на мускулните влакна (положителен инотропен ефект, вж. Регулация на миокардната функция) се наблюдава нарастване на развиваното максимално напрежение (при това за по-кратко време) в сравнение с контролния препарат (Фиг. 7.25).

На Фиг. 7.26 е направено сравнение между зависимостите дължина-напрежение за сърдечен и за скелетен мускул. Въпреки сходния ход на кривите сърдечният мускул показва значително по-висока неразтегливост в условия на покой. Поради това миокардът не може да работи в най-дясната част на кривата, тъй като става изключително неразтеглив и това намалява възможността за пълнене на кухините му с кръв.

Зависимостта дължина-напрежение за сърдечния мускул обяснява значителния функционален резерв, с който разполага сърцето, защото в условия на покой то работи в най-лявата част на кривата, а увеличаването на пълненето води до нарастване на изходната дължина на мускулните влакна и съответно до повишаване на развиваното напрежение (вж. Хетерометрична саморегулация на сърцето).

При *изотонично съкращение* скоростта на скъсяване на препарата намалява с увеличаване на товара, като при тези условия се удължава и изометричната фаза (Фиг. 7.27). На кривата сила-скорост се вижда, че максимално напрежение (P_0) се постига, когато няма скъсяване. Обратното, най голяма е скоростта на скъсяване (V_{max}), когато липсва товар. При увеличаване на изходната дължина на препарата се наблюдава увеличаване на P_0. При стимулиране на контрактилното състояние (положителен инотропен ефект) се наблюдава нарастване както на P_0, така и на V_{max}.

За разбирането на механиката на съкращението на цялото сърце трябва да се имат предвид особеностите в пространственото разположение на кардиомиоцитите.



Фиг. 7.27. Изотонично съкращение на препарат от сърдечен мускул. Колкото по-малък е товарът, толкова по-висока е скоростта на скъсяване на препарата. При увеличаване на изходната дължина на мускулните влакна развиваната сила нараства. Скоростта на скъсяване зависи от товара – колкото по-голям е товарът, толкова по-продължителна е изометричната фаза и по-малка е скоростта на скъсяване на препарата. При стимулиране на контрактилното състояние (положителен инотропен ефект) нараства както V_{max}, така и P_0.

Всяко увеличение в обема на съдържащата се в сърдечните кухини кръв е свързано с удължаването на мускулните влакна поради разполагането им в кръгов и кос мускулен слой. Поради това по-удобно е механичните явления в цялото сърце да се представят със зависимостта обем-налягане вместо дължина-напрежение.

За напрежението в камерната стена по време на систола или диастола имат значение и дебелината на мускулната стена и радиусът на кухината. Връзката между тези величини се дава от закона на Лаплас (LaPlace):

$$T = \frac{(P \times r)}{2h},$$

където **T** е напрежението в камерната стена по време на систола или диастола, **P** е налягането в камерната кухина по време на систола или диастола, **r** е радиусът на камерната кухина, а **h** е дебелината на камерната стена.

Оттук следват зависимостите:

1. За даден обем кръв в камерната кухина увеличаването на напрежението, развивано в камерната стена води до повишаване на вътрекамерното налягане.

2. При увеличаване на камерния обем (съответно и на радиуса на камерата) е необходимо да се развие по-голямо напрежение в камерната стена, за да се поддържа дадена стойност на вътрекамерното налягане.

Сърдечен цикъл

Сърдечният цикъл е координираното последователно съкращение (*систола*) и отпускане (*диастола*) на предсърдния и камерния функционален синцитиум, което продължава през целия живот на индивида.

Когато описваме фазите на сърдечния цикъл, във всеки момент следва да можем да определим състоянието на сърдечния мускул (съкратен или отпуснат), на клапите (отворени или затворени) и посоката на кръвния поток. На диаграмата на Вигърс (Wiggers), която съпоставя синхронно регистрираните налягания и обеми *в лявата половина на сърцето*, налягането в аортата, електрокардиограмата и фонокардиограмата, могат да се проследят основните фази на сърдечния цикъл (Фиг. 7.28). Сърдечният цикъл в дясната камера протича по аналогичен начин и синхронно с механичните явления в лявата камера, тъй като вече беше изяснено, че предсърдните и камерните мускулни влакна образуват два функционални синцитиума, които се възбуждат и съкращават едновременно. Особеностите на сърдечния цикъл в дясната камера са описани по-нататък.

Пълнене на камерите. По време на общата диастола на предсърдната и камерната мускулатура предсърдно-камерните клапи са отворени, а полулунните клапи за затворени. (Клапите са пасивни структури, чието положение зависи от разликата в налягането в кухините от двете им страни). Посоката на кръвния поток е от големите венозни съдове на системното и белодробното кръвообращение през дясното и лявото предсърдие съответно към дясната и лявата камера. Обикновено пълненето през първата трета на този период се осъществява с голяма скорост (*бързо пълнене*), а с намаляване на градиента на наляганията и с намаляване на *комплайънса* на камерните кухини (комплайънсът се дефинира като промяната в обема, която съответства на единица промяна в налягането) пълненето се осъществява с много малка скорост (*диастаза*). През тази фаза налягането в камерните кухини е около 0 mm Hg, в аортата – 80 mm Hg, а в белодробната артерия – 8 mm Hg.

Предсърдна систола. Междувременно в синусовия възел се генерира акционен потенциал, който се разпространява и предизвиква възбуждането (P-вълната на ЕКГ) и съкращението на предсърдната мускулатура. По време на предсърдната систола няма промяна в положението на клапите и се осъществява донапълване на камерните кухини с кръв. На кривата на предсърдното налягане се регистрира вълната ***a***, като максималната стойност на налягането в лявото предсърдие е около 7-8 mm Hg, а в дясното предсърдие – 4-6 mm Hg. При покой предсърдията осигуряват около 8-10% от кръвта, която се намира в камерните кухини в края на диастолата – *крайният диастолен обем* (КДО), който е около 130 ml. По време на физическо натоварване ролята на предсърдното донапълване на камерните кухини нараства и то може да осигури до 30% от КДО. Въпреки, че на входа на големите венозни съдове няма клапи, кръв на практика не се връща назад към тях. Това се обяснява с наличието на циркулярно разположени влакна около техните устия, които при съкращението си не позволяват връщането на кръв назад. Освен това съкращението на предсърдната мускулатура започва от областта около отворите на тези съдове и по този начин потокът кръв се насочва към атриовентрикуларния отвор.

Изоволуметрично съкращение. По време на предсърдната систола възбудният импулс се провежда през АВ-възела с много ниска скорост, а след това през останалите елементи на възбудно-проводната система достига до камерната мускулатура (PQ-интервал на ЕКГ). Началото на камерната деполяризация се отбелязва с Q-зъбеца на ЕКГ. Следва краткият период на *асинхронно съкращение*, когато само малка част от камерните влакна се съкращават. Щом вътрекамерното налягане надвиши предсърдното, атриовентрикуларните клапи се затварят и започва периодът на *изоволуметричното съкращение*. По време на изоволуметричното съкращение всички клапи са затворени, така че няма изтласкване на кръв от камерите. Обемът кръв в камерите остава равен на КДО. По време на този период става рязко покачване на налягането, особено в лявата камера, и се регистрира вълната ***c*** върху кривата на предсърдното налягане, която се свързва с изпъкването на атриовентрикуларните клапи към кухините на предсърдията. Когато вътрекамерното налягане достигне диастолната стойност на налягането в големите артериални съдове се създават условия за отваряне на полулунните клапи.

Изтласкване. Фазата на изтласкване е най-съществената част от сърдечния цикъл, когато *ударният обем* (УО), около 70 ml при покой, се изпомпва от камерите в големите артериални съдове. Скоростта на изтласкване на кръвта в началото е голяма (бързо изтласкване), което е съпроводено от едновременно повишаване на налягането както в камерите, така и в големите артериални съдове – достига се максималната или систолната стойност на налягането в тях (125 mm Hg за аортата и 25 mm Hg за белодробната артерия). С изтласкване на по-голямата част от УО постепенно налягането в камерите започва да спада и дори става малко по-ниско от това в големите артериални съдове. Все пак в резултат на инерцията на кръвта изтласкването продължава, макар и с по-малка скорост. Налягането в предсърдията леко се повишава, вълна ***v***, поради постъпването на кръв от големите венозни съдове и все още затворените атриовентрикуларни клапи. Към края на реполяризацията на камерната мускулатура, Т-вълна на ЕКГ, започва отпускането на миокарда. При спадане на вътрекамерното налягане под налягането в големите артериални съдове се затварят полулунните клапи. Обемът кръв, който се съдържа в този момент във всяка от камерите, се нарича *краен систолен обем* (КСО), при покой – около 60 ml. *Фракцията на изтласкване (ФИ)* е един от най-важните показатели на миокардната функция. Той се изчислява като

$$ФИ\% = \frac{УО}{КДО} \times 100$$

и нормално трябва да бъде ≥ 60%. Спадането му под 50% е признак на сърдечна недостатъчност.

Изоволуметрично отпускане. След затварянето на полулунните клапи част от кръвта се връща обратно и изпълва джобчетата им, след което отново се насочва към периферията. Това предизвиква появата на малък пик върху кривата на аортното налягане (*дикротична вълна*). При спадане на вътрекамерното налягане под стойността на налягането в предсърдията се отварят атриовентрикуларните клапи и започва следващият сърдечен цикъл.

Явления в дясната половина на сърцето. Основните различия при протичането на сърдечния цикъл в дясната камера могат да се систематизират по следния начин:

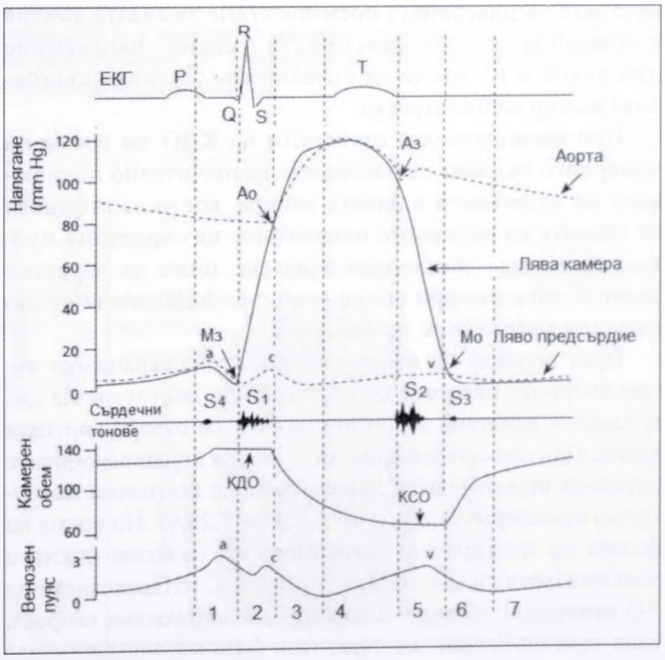
1. Наляганията в дясната камера и белодробната артерия са много по-ниски – систолното налягане е 25 mm Hg, диастолното налягане в белодробната артерия е около 8 mm Hg, а средното артериално – около 15 mm Hg.

2. Съществуват минимални физиологично обусловени различия в продължителността на явленията в лявата и дясната половина на сърцето: систолата на дясното предсърдие започва малко по-рано (синусовият възел е в дясното предсърдие), изоволуметричното съкращение започва по-рано в лявата камера (лявата част от междукамерната преграда се възбужда най-рано), отварянето на пулмоналната клапа предшества аортната (диастолното налягане в белодробната артерия е по-ниско), затварянето на аортната клапа предшества пулмоналната (диастолното налягане в аортата е по-високо). От това следва, че времето за изтласкване от лявата камера е малко по-кратко, но мощната левокамерна мускулатура успява да изтласка необходимия обем кръв за това време.

Сърдечни тонове. По време на сърдечния цикъл се създават условия за възникване на звукови феномени, които могат да бъдат преслушвани със стетоскоп или регистрирани с помощта на микрофон и регистриращо устройство, като кривата се нарича *фонокардиограма* (Фиг. 7.28).

От гледна точка на физиката тези звукови явления представляват шумове, защото се състоят от звукови колебания с различна честота и амплитуда. В медицината е прието те да се наричат *физиологични сърдечни тонове* за разлика от звуковите феномени, които са израз на променена механична функция или нарушения в клапния апарат, наречени *сърдечни шумове* или *патологични сърдечни тонове*.

Първи сърдечен тон се явява в началото на камерна-



Фиг. 7.28. Диаграма на Вигърс. Съпоставка на основните явления в лявата половина на сърцето по време на сърдечния цикъл. Мо – отваряне на митралната клапа, Мз – затваряне на митралната клапа, Ао – отваряне на аортната клапа, Аз – затваряне на аортната клапа. 1 – Предсърдна систола, 2 – Изоволуметрично съкращение, 3 – Бързо изтласкване, 4 – Забавено изтласкване, 5 - Изоволуметрично отпускане, 6 – Бързо пълнене.

та систола и се дължи на рязкото затваряне на платната на атриовентрикулярните клапи (по-ранна е митралната му съставка). Освен клапната съставка във формирането на първи тон взимат участие и вибрациите на камерните стени по време на изоволуметричното съкращение (мускулна съставка) и вибрациите на стената на аортата по време на началото на бързо изтласкване (съдова съставка). Поради участието на повече явления във възникването на първи тон, той е по-продължителен, а субективно се чува като по-силен и по-нисък (защото колебанията са с по-голяма амплитуда и по-малка честота).

Втори сърдечен тон възниква в началото на камерната диастола и се дължи на вибрации от затварянето на полулунните клапи. Тъй като аортната клапа се затваря първа, често се наблюдава физиологично раздвояване на втори тон. Той е по-кратък, по слаб и по-висок (колебанията са с по-малка амплитуда и по-високочестотни).

Физиологичният *трети сърдечен тон* се дължи на вибрации на камерните стени по време на бързото пълнене. Той е нискоамплитуден и нискочестотен, затова трудно и рядко може да се аускултира. Понякога може да се чуе у деца и млади хора, особено след физическо натоварване, тъй като при тях кръвният поток по начало е ускорен. *Трети патологичен сърдечен тон* (протодиастолният галоп) е израз на вибрации, породени от пълнене в условия на намалена разтегливост на сърдечния мускул или при застойна сърдечна недостатъчност.

Физиологичният *четвърти тон* се състои от нискоамплитудни нискочестотни колебания при ускоряване на кръвния поток по време на предсърдната систола. Той не може да се аускултира и рядко може да се регистрира фонокардиографски. Най-често *четвърти сърдечен тон* е израз на патология и е известен като пресистоличен галоп.

Диаграма налягане-обем. На Фиг. 7.29 са обобщени явленията на сърдечния цикъл, като е използвана съпоставка на диаграмата обем-налягане за лявата камера и описаните по-горе зависимости дължина-напрежение при покой и по време на съкращение (активно състояние) на сърдечния мускул.

При физиологични стойности на КДО по време на камерното пълнене се наблюдава незначително повишаване на налягането в лявата камера, което се определя от кривата на пасивното напрежение на сърдечния мускул. *Крайното диастолно* налягане може да нарастне значително само при силно увеличен КДО и/или силно намален комплайънс на камерата.

През периода на изоволуметричното съкращение вътрекамерното налягане се повишава до достигане на диастолното налягане в аортата, когато се отваря аортната клапа. По-голямата изходна дължина на кардиомиоцитите определя възможността за развиване на по-голяма *максимална изометрична сила* (Фиг. 7.25 и 7.29А). По време на фазата на изтласкване левокамерното налягане достига максималната си (систолна) стойност. С изтласкването на УО камерният обем намалява (отначало с голяма скорост, след това по-бавно), т.е. през тази фаза кардиомиоцитите се скъсяват. Този период е известен като *изотонична* или по-правилно - *ауксотонна* фаза на сърдечния цикъл, защото едновременно се променят дължината и напрежението на мускулните влакна. Затварянето на аортната клапа се определя от условията в системното кръвообращение - повишеното съпротивление определя по-кратка фаза на изтласкване (съответно по-малко скъсяване и по-малък УО).

Работа на сърцето. Работата на сърцето е необходима за:

1. Изтласкване на УО в големите кръвоносни съдове срещу съществуващото в тях налягане (обемна или външна работа на сърцето)

2. Придаване на линейна скорост на кръвния поток (работа за придаване на кинетична енергия на кръвния поток). Тази част от работата на сърцето е пропорционална на втората степен на придадената линейна скорост на кръвния поток.

Ако се върнем към диаграмата обем/налягане може да се докаже, че обемната работа на сърцето представлява площта вътре в бримката на тази диаграма. Тази зависимост може да бъде изведена в опростен вид по следния начин. От физиката е известно, че:

W = F x D (където **W** е работа, **F** - сила, а **D** – разстояние)

Силата от своя страна може да се представи като налягането **P**, упражнявано върху определена площ **A**: **F = P x A,** където в случая **P** е аортното налягане, а **A** – напречното сечение на аортата.

Тогава уравнението ще придобие вида: **W = (P x A) x D** или **W = P x (A x D)**

Всъщност **A x D = V**, а за сърдечно-съдовата система **V** е изтласканият обем кръв по време на камерната систола (УО). От това следва, че обемната работа на сърцето за един цикъл представлява

$$\int_{\text{КДО}}^{\text{КСО}} P(t) \times dV,$$

което всъщност е площта на бримката на описаната диаграма обем/налягане (Фиг. 7.30).

Увеличаването на работата за преодоляване на по-високо налягане в кръвообращението е свързано с по-висока кислородна консумация в сравнение със същата работа, дължаща се на увеличен УО.

Следователно основните фактори, които определят външната работа на сърцето, са ударният обем и средното артериално налягане.

Както може да се очаква външната работа на дясната камера е около 1/6 от тази на лявата камера поради много по-ниското налягане в белодробното кръвообращение.

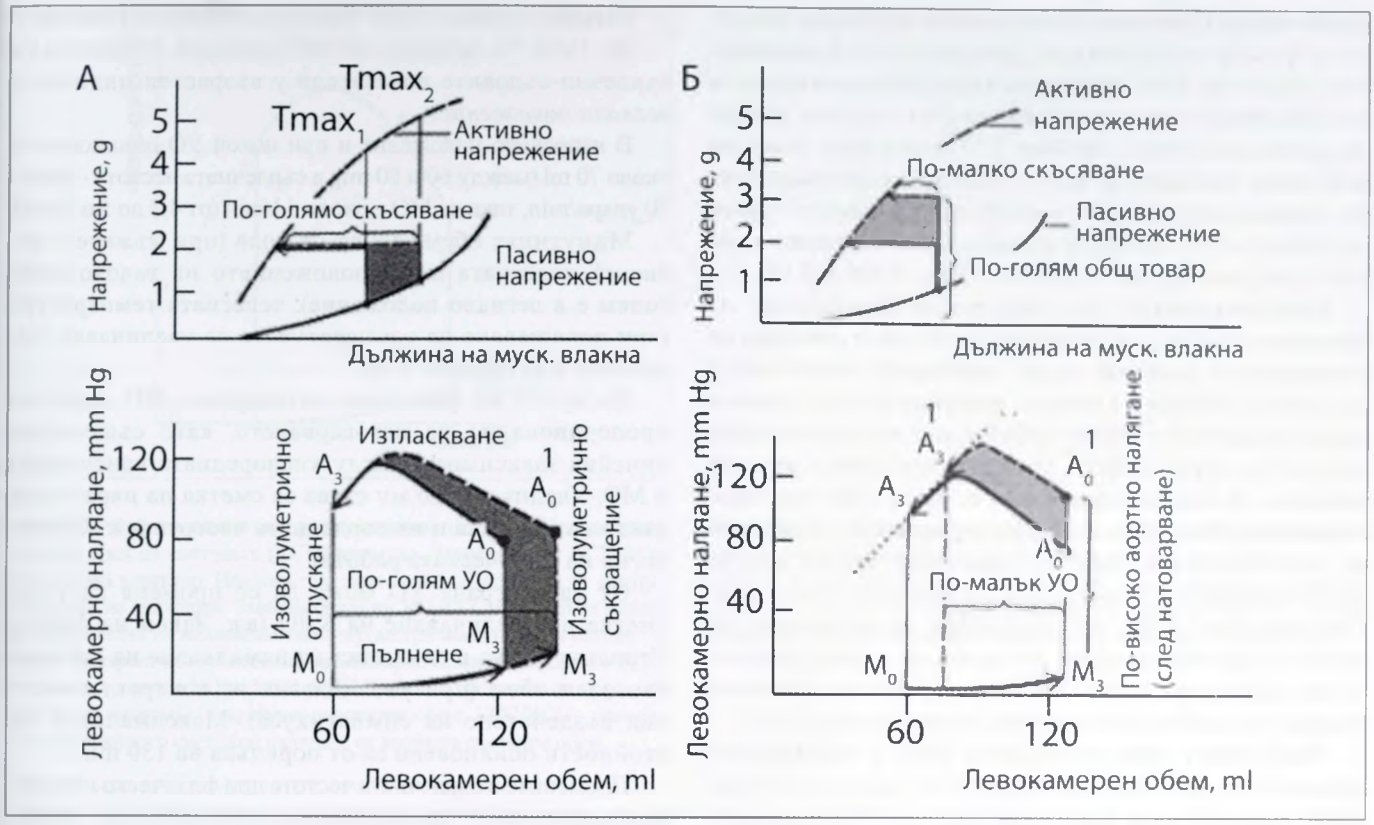
Външната работа на сърцето при обичайни условия съставя около 99% от общата работа, докато за кинетичната остава само около 1%. При ускоряване на кръвния поток, обаче, например при стеноза на аортната клапа, кинетичният компонент на работата на сърцето може да достигне до значително по-високи стойности.

Регулация на миокардната функция

Сърцето трябва да нагажда своята работа към изменящите се във всеки момент потребности от кислород и енергийни източници на различните органи. Това означава, че силата и честотата на сърдечните съкращения непрекъснато варират. Описаните по-долу закономерности са в сила въобще за сърдечния мускул, но ще бъдат разгледани за левокамерната функция, тъй като тя е определяща за хемодинамиката в системното кръвообращение.

Трите основни детерминанти на левокамерната функция са *преднатоварване*, *следнатоварване* и *контрактилитет*.

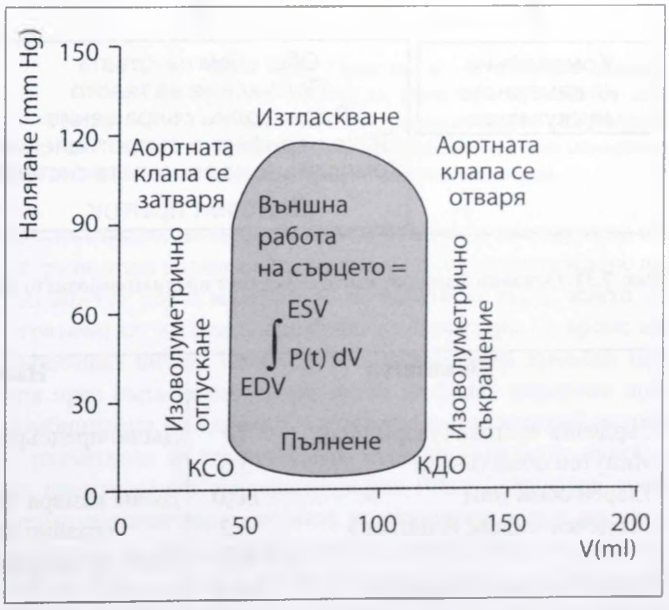
Преднатоварване. Ако се върнем към модела на Хил за сърдечния мускул (Фиг. 7.24) *преднатоварването* представлява включеното към съкратителния



Фиг. 7.29. Съпоставка между диаграмата обем-налягане за лявата камера и кривите дължина-напрежение (пасивно и активно) за сърдечен мускул. По време на фазата на пълнене налягането в лявата камера се повишава минимално, което съответства на минималното нарастване на пасивното напрежение. По време на изоволуметричното съкращение обемът остава постоянен (КДО). Аортната клапа се отваря при изравняване на вътрекамерното налягане с диастолното налягане в аортата. А. КДО (изходната дължина на кардиомиоцитите) определя максималната изометрична сила върху кривата на активното напрежение. По време на фазата на изтласкване камерният обем намалява, като изтласканият УО е по-голям (съответно на по-значителното скъсяване на влакната) при по-голяма изходна дължина. Б. При един и същ КДО (една и съща изходна дължина на кардиомиоцитите) по-високото диастолно налягане в аортата определя по-голямото покачване на налягането по време на изоволуметричното съкращение, по-високата максимална стойност на налягането по време на систола и по-ранното затваряне на аортната клапа. Това означава, че скъсяването на кардиомиоцитите и УО намаляват. След затваряне на аортната клапа по време на изоволуметричното отпускане камерният обем остава постоянен (КСО), а налягането намалява до достигане на налягането в предсърдието, при което се отваря митралната клапа. Мо – отваряне на митралната клапа; Мз – затваряне на митралната клапа; Ао – отваряне на аортната клапа; Аз – затваряне на аортната клапа; Tmax – максимална изометрична сила.

елемент съпротивление – т.е. всички фактори, които допринасят за пасивното напрежение в миокардната стена *преди* началото на съкращението. Според закона на Лаплас това напрежение е право пропорционално на налягането и радиуса на лявата камера в края на диастолата и е обратно пропорционално на дебелината на камерната стена. *Това означава, че всички фактори, които увеличават крайното диастолно налягане в лявата камера и нейния радиус, водят до увеличаване и на преднатоварването. Както налягането, така и радиусът на лявата камера зависят от КДО, т.е. от венозния приток.* На Фиг. 7.31 е представена схема на основните фактори, които влияят върху КДО и съответно върху преднатоварването. Увеличаването на преднатоварването във физиологични граници води до изтласкване на по-голям УО и до достигане на по-високо крайно систолно налягане (Фиг. 7.29А и 7.32) – закономерност, която стои в основата на *хетерометричната саморегулация* на сърцето (вж. Закон на Франк-Старлинг, Frank-Starling).

Следнатоварване. Според модела на Хил (Фиг. 7.24), *следнатоварването* е товарът, който мускулният препарат трябва да повдигне по време на изотоничното



Фиг. 7.30. Външната работа на сърцето представлява площта вътре в бримката на диаграмата обем-налягане по време на сърдечния цикъл.

съкращение. При прилагане на закона на Лаплас по време на фазата на изтласкване, напрежението в миокардната стена ще бъде пропорционално на максималното вътрекамерно налягане и на радиуса на лявата камера по време на систола. На Фиг. 7.33 е показана схема на основните фактори, от които зависи следнатоварването. Препятствието, срещу което лявата камера трябва да изтласка УО, определя максималното налягане в лявата камера по време на систола (Фиг. 7.29Б и 7.34).

Контрактилитет. Все още липсва определение на *контрактилитета* на миокарда, което да се основава на съвременните познания върху взаимодействията между калциевата обмяна в клетката, миофиламентите, пред- и следнатоварването. Засега дефинираме контрактилитета като мярка за развиваната от сърдечния мускул сила независимо от товара (независимо от пред- или следнатоварването) (Фиг. 7.25 и 7.35). *Максималната изометрична сила зависи от броя на напречните връзки между миофиламентите и скоростта на тяхното образуване. Отношението dP/dt, т.е. скоростта на промяната на вътрекамерното налягане по време на изоволуметричното съкращение, е един от използваните в клиниката индекси за оценка на контрактилитета на миокарда.*

Минутният обем на сърцето (МО) е най-важната променлива величина в сърдечно-съдовата система, която представлява произведението от УО и сърдечната честота. За стандартизиране на МО се използва *сърдечният индекс*, при който минутният обем се привежда към единица телесна повърхност:

Сърдечен индекс = МО/ Телесна повърхност (l/min/m²).

На Табл. 7.2 са представени примерни стойности на сърдечно-съдовите показатели у възрастен индивид *в легнало положение*.

В изправено положение и при покой УО обикновено е около 70 ml (между 60 и 80 ml), а сърдечната честота – около 70 удара/min, така че МО е около 5 l/min (от 4,2 до 5,6 l/min).

Минутният обем зависи от пола (при мъжете е по-висок), телесната маса, положението на тялото (най-голям е в легнало положение), телесната температура (при повишаване на температурата се увеличава), физическата активност и др.

По време на физическо натоварване МО нараства пропорционално на натоварването, като съществува линейна зависимост между кислородната консумация и МО. Увеличението му става за сметка на нарастване както на УО, така и на сърдечната честота (вж. Физиология на физическата работа).

От своя страна УО може да се променя както за сметка на увеличаване на КДО (вж. Закон на Франк-Старлинг), така и за сметка на намаляване на крайния систолен обем (при увеличаване на контрактилитета под въздействие на симпатикуса). Максималните му стойности обикновено са от порядъка на 130 ml.

Промените в сърдечната честота при физическо натоварване са резултат от променения вегетативен баланс - симпатикусовата стимулация и намаляването на парасимпатикусовите влияния върху синусовия възел, при което честотата на генерираните импулси достига до 180-200/min. За всеки индивид съществува т.нар. *максимална сърдечна честота*, която зависи най-вече от възрастта.

При умерени натоварвания нарастването на УО и сърдечната честота е благоприятно за увеличаване на МО. Следва да се отбележи, че добре тренираните индивиди отговарят на едно и също натоварване с по-малко покачване на сърдечната честота в сравнение с нетренираните. При по-големи натоварвания и покачване на сърдечната честота над 150 удара/min МО започва да стационира, защото времето за пълнене на лявата камера силно се скъсява и УО намалява поради значително редуциране на КДО. При още по-изразено учестяване на сърдечната дейност над 180 удара/min МО също започва да намалява.

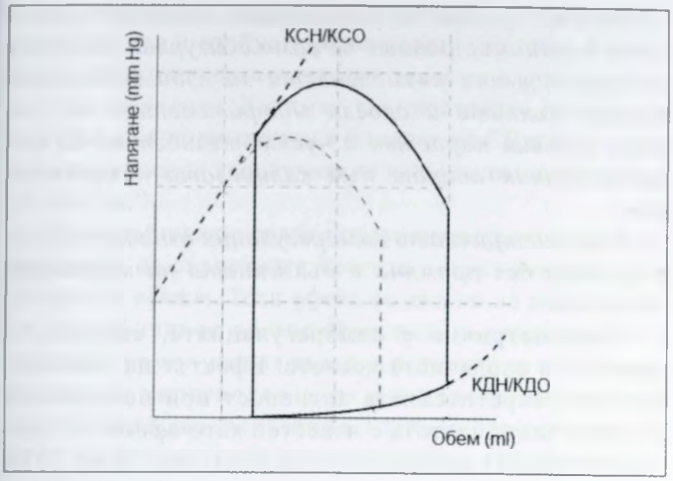
Максималните стойности за МО при добре тренирани индивиди са около 35 l/min. При много добре тренирани олимпийски спортисти, упражняващи аеробни спортове, са документирани стойности за ударния обем от 210 ml, а за МО – до 50 l/min.

Методи за определяне на минутния обем на сърцето. В клиничната практика се използват различни

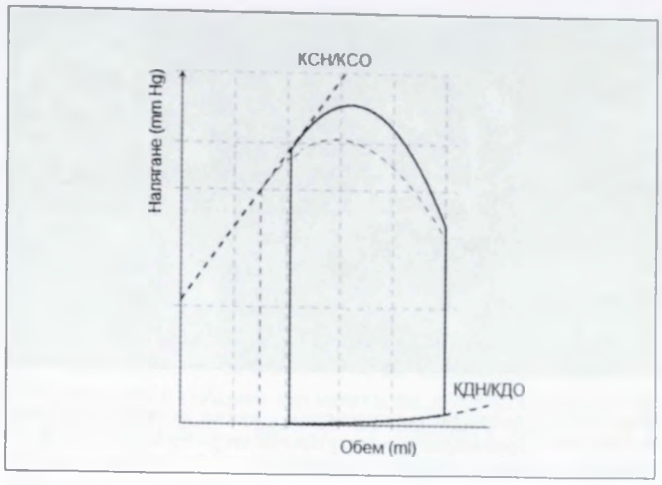
Фиг. 7.31 Основни фактори, които определят преднатоварването на лявата камера.

Показател		**Налягане** (mm Hg):	
Сърдечна честота (удари/min)	70	Дясно предсърдие (средно)	4,0
Минутен обем (l/min)	5,6		(0 – 6)
Ударен обем (ml)	80,0	Дясна камера (систолно)	24,0
Сърдечен индекс (l/min/m²)	3,2	(крайно диастолно)	4,0
	(2,5-4,2)	Ляво предсърдие (средно)	8,0
Краен систолен обем (ml)	65,0		(2 – 12)
Краен диастолен обем (ml)	145,0	Лява камера (систолно)	130,0
		(крайно диастолно)	7,0

Таблица. 7.2. Примерни стойности на сърдечно-съдовите показатели у възрастен индивид в легнало положение.

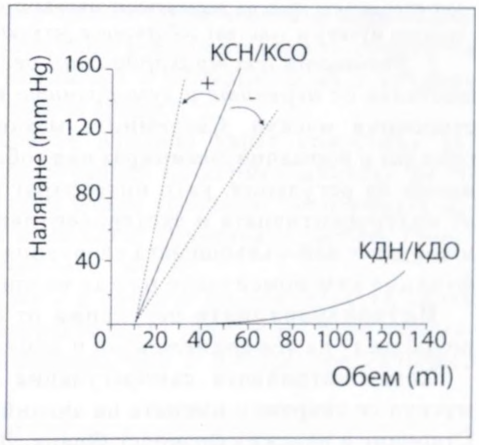


Фиг. 7.32. С увеличаване на преднатоварването стойността на налягането в края на систолата (КСН) нараства. Зависимостта КСН/КСО има линеен характер. Наклонът на тази права се определя от контрактилитета на миокарда. Зависимостта на УО и КСН от КДО е идеална илюстрация на механизма на хетерометричната саморегулация. За дадено контрактилно състояние на миокарда колкото по-голям е КДО, толкова по-голям е УО и КСН. КДН/КДО – зависимост на крайното диастолно налягане от крайния диастолен обем; КСН/КСО – зависимост на крайното систолно налягане от крайния систолен обем.



Фиг. 7.34. С увеличаване на следнатоварването (при постоянно преднатоварване) бримките стават все по-тесни (аортната клапа се затваря по-рано) иУО намалява. КДН/КДО – зависимост на крайното диастолно налягане от крайния диастолен обем; КСН/КСО – зависимост на крайното систолно налягане от крайния систолен обем.

Фиг. 7.33. Основните фактори, които определят следнатоварването на лявата камера.



Фиг. 7.35. Правата, която отразява зависимостта КСН/КСО, увеличава наклона си под въздействие на положителните инотропни фактори и намалява наклона си при намаляване на контрактилитета на миокарда.

индиректни методи за определяне на стойността на МО. Класически вече е *методът на Фик*, който се основава на определяне на кислородната консумация и на разликата в концентрацията на кислорода между артериалната кръв (от брахиалната артерия) и смесената венозна кръв (от белодробната артерия). Тъй като единствената възможност кислородът да достигне до тъканите е чрез кръвообращението, МО може да се изчисли по формулата:

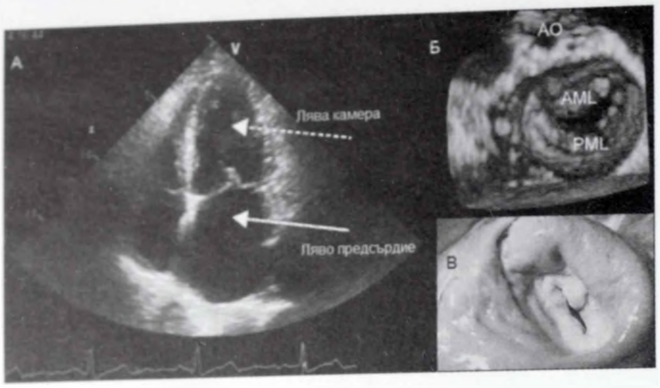
МО (l/min) = Кислородна консумация (ml/min) / Артерио-венозна кислородна разлика (ml/l)

На подобен принцип се основава и *дилуционният метод*, при който в кръвообращението се инжектира индикатор (солеви разтвор с определена температура, изотоп или багрило) и МО се изчислява въз основа на кривата на спадащата концентрация на инжектирания индикатор.

Съществуват допълнителни неинвазивни възможности като импедансната плетизмография, Доплеровия метод в комбинация с ехокардиография и др. Един от най-прецизните съвременни методи за определяне на МО е ядрено-магнитният резонанс.

Ехокардиографията е най-важният съвременен *неинвазивен метод* за оценка на цялостната механична функция на сърдечния мускул. Той се базира на насочването на ултразвукови вълни с оптимална честота и изграждане на динамичен образ на сърцето на базата на ехата, които се отразяват от неговите движещи се структури по време на сърдечния цикъл. Скоростите и обемите на кръвния поток през сърдечните клапи могат да бъдат измерени при комбиниране на ехокардиографията с Доплеровия метод. С развитието на техническите възможности беше въведена триизмерната ехокардиография (Фиг. 7.36). При този метод се интегрират данните от скениране в три посоки, получава се триизмерен образ на движението на сърдечния мускул в реално време и съвсем точно се определят всички интересуващи ни размери и обеми, които характеризират сърдечната функция.

Регулацията на миокардната функция може да се подраздели на:



Фиг. 7.36. А. Двуизмерна ехокардиограма – виждат се четирите кухини на сърцето. Б. Триизмерна реконструкция на митралната клапа. В. За сравнение е показан анатомичен препарат.

1. Собствена (интракардиална) регулация (саморегулация). Сърдечният мускул притежава значителни възможности за саморегулация. Това означава, че при пълно прекъсване (хирургично или фармакологично) на нервните и хуморалните влияния сърдечните мускулни клетки имат собствени възможности за промяна на съкратителната активност. В човешкия организъм механизмите на интракардиалната регулация се проявяват при болните със сърдечна трансплантация. При тях до шестия месец след операцията липсва вегетативна инервация към присадения сърдечен мускул и действат собствените регулаторни механизми.

2. Външната (екстракардиална) регулация се осъществява от *нервните* и *хуморалните* влияния върху сърдечния мускул. Системните механизми се надграждат и нормално доминират над собствените механизми на регулация, като интегрират информацията от интероцептивната и екстероцептивната сетивност и постигат най-съвършената адаптация на сърдечната функция към моментните нужди на организма.

Интракардиалната регулация от своя страна се подразделя на *хетерометрична* и *хомеометрична*.

Хетерометричната саморегулация на сърдечния мускул се свързва с имената на английския физиолог Старлинг и немския физиолог Франк. Данните за тази саморегулация се основават на опити върху изолирания сърдечно-белодробен препарат на Лангендорф (Langendorf), при който може да се мени както венозният приток към сърцето, така и съпротивлението в системното кръвообращение, а липсват нервни и ендокринни регулаторни механизми.

Франк и Старлинг доказват, че изходната дължина на кардиомиоцитите, която зависи от КДО, определя големината на ударния обем на сърцето. Тази зависимост стои в основата на равновесието между венозния приток и големината на МО и е известна като *закон на Франк-Старлинг* или като *законът на сърцето*. Обяснението на закона на Франк-Старлинг може да се потърси в зависимостта сила/дължина за сърдечния мускул. Както вече беше показано тази обща за напречно-набраздените мускули зависимост има някои специфични особености при миокарда. В условия на покой сърдечният мускул работи в началната част на кривата, което позволява при увеличаване на венозния приток (КДО, налягането в десното предсърдие) да се постигне по-голям ударен обем (Фиг. 7.29 и 7.32).

Днес се приема, че увеличената изходна дължина на кардиомиоцитите не само осигурява по-добри пространствени възможности за взаимодействие между тънките и дебели миофиламенти, но при тези условия нараства и чуствителността на съкратителния апарат към калциевата концентрация.

Хомеометричната саморегулация означава саморегулация без промяна в дължината на кардиомиоцитите.

Хомеометрична е саморегулацията, свързана с промяна в сърдечната честота. Ефектът на увеличаване на съкратителната активност при повишаване на сърдечната честота е известен като *ефект на Боудич* (Bowditch) или *феномен на стълбата* (Фиг. 7.37). Този феномен се обяснява с повишаване на вътреклетъчната калциева концентрация, тъй като при по-високата сърдечна честота няма време за изпомпване на цялото количество калциеви йони, постъпило в саркоплазмата, а следващият акционен потенциал включва ново калций-индуцирано калциево освобождаване.

Хомеометрична регулация се наблюдава и в условия на изолиран сърдечен препарат в отговор на повишаване на аортното налягане. За много кратко време миокардът се нагажда към увеличеното следнатоварване без да се промени изходната дължина на миофибрите – ефект на Анреп (Anrep).

Екстракардиална регулация. Нервната регулация се осъществява от вегетативната нервна система (ВНС). Двата дяла на ВНС имат противоположни влияния върху сърдечната честота (*хронотропен ефект*), скоростта на провеждането (*дромотропен ефект*), силата на сърдечните съкращения (*инотропен ефект*) и възбудимостта (*батмотропен ефект*).

Парасимпатикусовите влияния се предават по n. vagus. Преганглийните неврони се намират в дорзалното моторно ядро на блуждаещия нерв и в n. ambiguus в продълговатия мозък. Техните аксони достигат до множество ганглии, разположени предимно в предсърдията и на границата между предсърдия и камери. Влакната на десния n. vagus окончават около синусовия възел, а на левия – около АВ-възел. Постганглий-

Фиг. 7.37. Зависимост сила-честота (феномен на стълбата). Показана е развиваната от изолиран папиларен мускул сила при нарастваща честота на стимулация. Сърдечната честота е основен определящ фактор за цитозолната концентрация на Ca^{2+}.

ните окончания инервират най-вече предсърдната мускулатура и възбудно-проводната система. *Камерната мускулатура има много оскъдна парасимпатикусова инервация.* Ензимът холинестераза се открива във висока концентрация в близост до СВ и АВ, което обяснява бързото отзвучаване на парасимпатикусовите ефекти.

Парасимпатикусовата стимулация предизвиква понижаване на сърдечната честота – *отрицателен хронотропен ефект*. Този ефект се дължи на повлияване на специфичните лиганд-зависими калиеви канали в клетките на синусовия възел, в резултат на което мембраната се хиперполяризира и намалява скоростта на спонтанната деполяризация в тях. Парасимпатикусовият ефект има сравнително кратък латентен период, защото вътреклетъчният сигнален механизъм не включва образуването на втори посредник. Тези две особености на вагусовото действие – краткият латентен период и бързото отзвучаване на ефекта обуславят възможността парасимпатикусовото повлияване да се прояви в рамките на един сърдечен цикъл.

В условия на покой парасимпатикусовите влияния върху сърцето преобладават. Поради това обичайната сърдечна честота при покой (60 – 80 удара/минута)[1] е по-ниска от присъщата честота на генериране на възбудни импулси (100 - 110/минута) в пейсмейкърните клетки на синусовия възел у възрастния индивид.

Под влияние на парасимпатикуса се забавя скоростта на провеждането, особено във възбудно-проводната система (*отрицателен дромотропен ефект*) и най-вече в най-тясното й място – АВ-възела. Тези ефекти също се свързват с увеличаване на пропускливостта за калия, като при изразена парасимпатикусова стимулация дори може да се стигне до предсърдно-камерен блок.

1 За нормална сърдечна честота при покой се приемат стойности между 60 и 100 удара / минута. Тахикардия е повишението й над 100, а брадикардия - забавянето под 60 удара / минута.

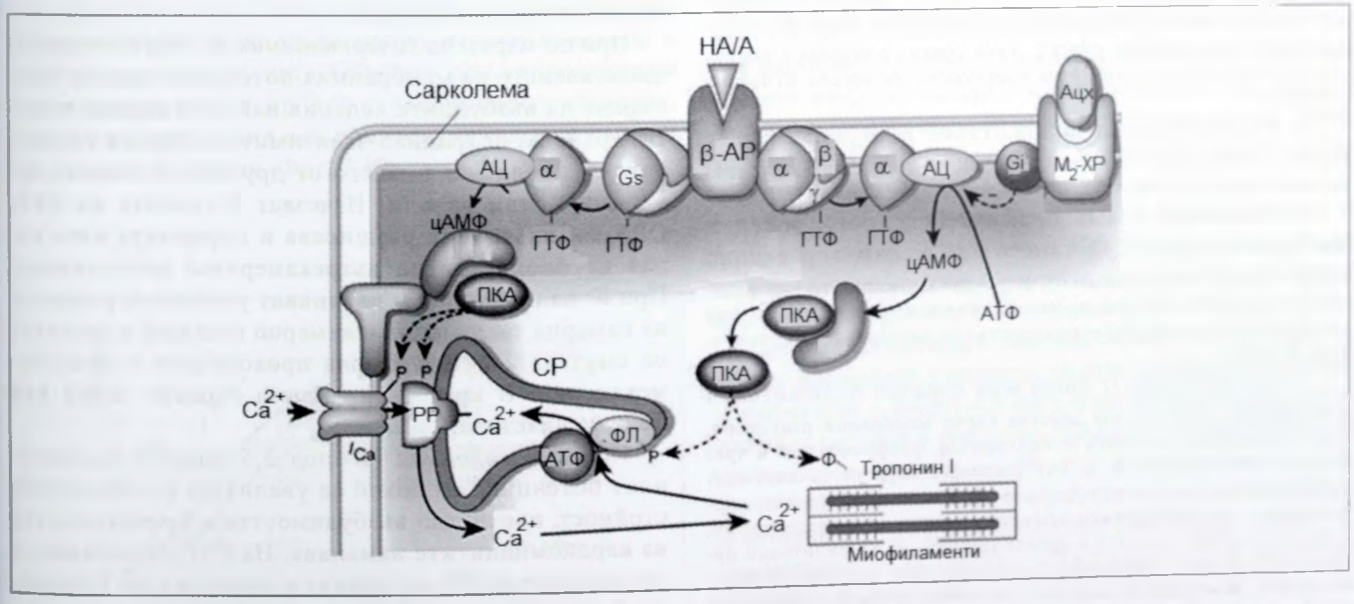
Парасимпатикусът намалява и възбудимостта на миокардните клетки (*отрицателен батмотропен ефект*).

Ефектът върху контрактилитета (*отрицателен инотропен ефект*) е слабо изразен и то предимно върху предсърдната мускулатура. Свързва се с повлияване на M_2-холинорецептори, при което чрез Gi-белтък се потиска аденилатциклазата и се намалява концентрацията на цАМФ, а това предизвиква намаляване на цитозолната концентрация на калция (Фиг. 7.38).

Симпатикусовата инервация се осъществява от преганглийните симпатикусови неврони в първите пет или шест гръдни сегмента на гръбначния мозък. Постганглийните неврони се намират предимно в средния шиен ганглий и в g. stellatum. Симпатикусовите постганглийни окончания се разпространяват както в предсърдната, така и в камерната мускулатура. Подобно на парасимпатикусовата инервация съществува асиметрия в ефектите на левите и десните симпатикусови нервни окончания: левите имат по-изразено действие върху контрактилитета, докато десните – върху сърдечната честота. Освен това симпатикусовите ефекти имат по-продължителен латентен период, тъй като е необходимо задвижването на вътреклетъчната сигнална система и образуването на втория посредник цАМФ. Отзвучаването на симпатикусовото действие също е доста по-бавно – обратното захващане на медиатора и отнасянето му с кръвния поток изисква повече време.

Симпатикусовите влияния върху синусовия възел водят до увеличаване на пермеабилитета на If-каналите и по този начин ускоряват спонтанната деполяризация и повишават сърдечната честота (*положителен хронотропен ефект*).

Много изразен е и ефектът на симпатикуса върху миокардния контрактилитет (Фиг. 7.38). При взаимодействие на норадреналина с β_1-адренорецепторите



Фиг. 7.38. Вегетативни ефекти върху контрактилитета на клетките на работния миокард. Показани са сигналните механизми, които опосредстяват действието на медиаторите на ВНС върху техните мембранни рецептори. НА – норадреналин; А – адреналин; АЦХ – ацетилхолин; АЦ – аденилатциклаза; АР – адренорецептор; ХР – холинорецептор; РР – рианодинов рецептор; СР – саркоплазмен ретикулум; ФЛ – фосфоламбан; ПКА – протеинкиназа А.

чрез Gs-белтък са повлиява аденилатциклазата, повишава се концентрацията на цАМФ, което активира протеинкиназа А. Фосфорилират се калциевият канал на сарколемата и рианодиновият рецептор, повишава се вътреклетъчната концентрация на калция и се увеличава *броят и скоростта* на образуване на напречните мостчета в саркомерите.

Симпатикусовата стимулация не само упражнява положителен инотропен ефект върху кардиомиоцитите, но и ускорява тяхното отпускане (*положителен лузитропен ефект*). Лузитропният ефект отчасти е свързан с протеинкиназа А, която чрез фосфорилирането на белтъка фосфоламбан увеличава активността на калциевата помпа върху мембраната на саркоплазмения ретикулум и ускорява връщането на Ca^{2+} към калциевите депа, а чрез фосфорилирането на тропонин I – ускорява отделянето на Ca^{2+} от миофиламентите. Този симпатикусов ефект е от много голямо значение за създаване на благоприятни условия за камерното пълнене.

Симпатикусовата стимулация води и до повишаване на възбудимостта (*положителен батмотропен ефект*), което обяснява защо в условия на стрес, емоционално напрежение, може да се наблюдава появата на екстрасистоли. Най-слабо проявеният ефект на симпатикуса е върху провеждането – *положителен дромотропен ефект*.

Хуморалната регулация се осъществява от хормоните на някои ендокринни жлези, от паракринни регулатори и от електролитни въздействия.

Ендокринна регулация. Най-изразени ефекти върху сърдечната функция имат следните хормони:

1. Циркулиращите катехоламини *адреналин* и *норадреналин*, секретирани от надбъбречната медула, имат действие, подобно на симпатикуса. При обичайни условия техният ефект върху сърдечната фунция е минимален, но при стресови ситуации заедно със симпатикуса се активира и надбъбречната сърцевина.

2. *Щитовидните хормони* ускоряват сърдечната честота и повишават възбудимостта на миокарда. Тяхното действие се свързва с увеличаване на броя на β-адренергичните рецептори и повишаване на чувствителността към симпатикусовата стимулация. В редица случаи ритъмните нарушения могат да бъдат първата проява на хиперфункция на щитовидната жлеза. Щитовидните хормони имат и положителен инотропен ефект. Този ефект се свързва с повлияване експресията на миозинови изоензими с по-висока АТФ-азна активност.

3. *Инсулинът* има положителен инотропен ефект върху миокарда. Вероятният механизъм на действие е чрез усилване на глюкозния транспорт в кардиомиоцита.

4. *Глюкагонът* има положителен хронотропен и инотропен ефект. Действието на глюкагона е сходно с това на катехоламините. Вероятно глюкагонът няма физиологична роля в контрола на миокардния контрактилитет, но той се използва като терапевтично средство за подобряване на сърдечната функция.

5. *Ангиотензин II* също има изразен положителен инотропен ефект. Той действа върху мембранни рецептори, които повлияват системата от белтъка Gq, фосфолипаза С и чрез вторите посредници ИФ$_3$ и ДАГ повишава вътреклетъчната калциева концентрация. Ангиотензинът (заедно с алдостерона) предизвиква и пролиферативни промени в миокарда (ремоделиране), стимулира фибробластите и производството на възпалителни цитокини. Този факт обосновава благоприятното действие на антагонистите на конвертиращия ензим и конкурентните антагонисти на алдостерона върху миокардната функция при хипертония и при сърдечна недостатъчност.

Паракринната регулация на сърдечната функция се осъществява от редица физиологично активни вещества, които се произвеждат както от ендокарда, така и от ендотела на коронарните съдове, а вероятно и от клетките на работния миокард. От особено значение са:

1. *Ендотелинът* упражнява мощен инотропен ефект. Подобно на ангиотензин II той стимулира пролиферативните процеси в миокарда и вероятно участва в патогенезата на сърдечната хипертрофия. Механизмът на действие е сходен с ангиотензиновия.

2. *Азотният оксид* е важен паракринен регулатор на миокардната функция. Неговите ефекти зависят от стимула и от концентрацията, като производството му се свързва не само с ендотела, но и с клетките на работния миокард. Азотният оксид участва в регулацията на вътреклетъчната калциева концентрация, като от особено значение е взаимодействието му с β-адренергичните рецептори. Освен това азотният оксид има кардиопротективен ефект в условия на исхемия – т. нар. прекондициониране на миокарда.

3. *Атриалният натриуретичен пептид (АНП)* вероятно регулира растежа на кардиомиоцитите, инхибира пролиферацията на фибробластите и има цитопротективен и антиисхемичен (прекондиционираш) ефект подобно на азотния оксид.

Електролитна регулация. Сърдечната функция се влияе от промените в концентрацията на много електролити, тъй като както възбудните явления, така и съкратителната активност на миокарда зависят от тях.

Въпреки че *калият* е основният вътреклетъчен катион, промените в извънклетъчната му концентрация водят до сериозни нарушения на сърдечната функция. При *хиперкалиемия* (K^+ над 5,5 mmol/l) мембранният потенциал на покой на кардиомиоцитите намалява по абсолютна стойност. Докато промяната в потенциала е сравнително малка, възбудимостта на миокарда нараства поради намаляване на разликата между потенциала на покой и критичния потенциал. В ЕКГ се появяват високи заострени Т-вълни, които са белег на смутената реполяризация.

При по-изразена *хиперкалиемия* (K^+ над 8,5 mmol/l) намаляването на мембранния потенциал води до блокиране на възбудните явления най-вече поради инактивиране на потенциал-зависимите натриеви канали, като се повлияват и много от другите потенциал-зависими йонни канали. Изчезват Р-вълните на ЕКГ, QRS-комплексът се разширява и деформира като израз на блокиране на вътрекамерната проводимост. При K^+ над 9,5 mmol/l възникват условия за развитие на камерна тахикардия и камерно мъждене в резултат на смутената вътрекамерна проводимост и реентримеханизма. В края на краищата сърцето спира във фаза на диастола.

При *хипокалиемия* (K^+ под 3,5 mmol/l) мембранният потенциал на покой се увеличава по абсолютна стойност, съответно възбудимостта и проводимостта на кардиомиоцитите намалява. На ЕКГ се наблюдава удължаване на PQ-интервала и инверсия на Т-вълната. Хипокалиемията също е опасно за организма състояние, но не е толкова фатално и остро като хиперкалиемията.

Тъй като част от *калция*, който участва в съкра-

щението на кардиомиоцитите, идва от екстрацелуларната течност, промените в плазмената калциева концентрация могат да се отразят върху контрактилитета. При опити върху изолирано сърце повишаването на калциевата концентрация на перфузираната течност предизвиква трайно съкращение – *калциев ригор* (сърцето спира да се съкращава във фаза на систола). В организма не могат да се получат такива сериозни отклонения в концентрацията на йонизирания Ca^{2+} в плазмата. Обикновено при *хиперкалциемия* се наблюдава скъсяване на ST-сегмента и съответно на QT-интервала. Характерната промяна в ЕКГ при *хипокалциемията* е удължаване на QT-интервала поради по-голямата продължителност на ST-сегмента.

Теоретично промени в Na^+-концентрация също могат да повлияят възбудните явления в миокарда. Тъй като натриевата концентрация е много фино и точно регулирана, рядко се наблюдава изразена *хипонатриемия*. Все пак умерено понижаване на плазмения Na^+ може да предизвика намалена амплитуда на електрокардиографските колебания.

Магнезият участва в регулирането на трансмембранния транспорт на калция, натрия и калия. *Хипомагнезиемията*, която обикновено е комбинирана с хипокалиемия и хипокалциемия, води до повишена възбудимост и намален контрактилитет на миокарда.

Ацидозата понижава контрактилитета на миокарда чрез повлияване на калциевата обмяна в клетката и най-вече чрез намаляване на чувствителността на миофибрилите към вътреклетъчния Ca^{2+}.

Сърдечните функционални криви дават най-точна представа за факторите, които повлияват миокардната функция. Те илюстрират зависимостта на МО от крайното диастолно налягане. Всяка една от показаните на Фиг. 7.39 криви е израз на хетерометричната саморегулация на сърцето (на закона на Франк-Старлинг). Повишаването на контрактилитета на миокарда при симпатикусова стимулация или под въздействие на други стимули с положително инотропно действие измества функционалната крива наляво и нагоре в сравнение с контролната. Обратно, при намаляване на контрактилитета (напр. при сърдечна недостатъчност, в условия на исхемия или ацидоза) кривата се измества надясно и надолу (Фиг. 7.39).

Фиг. 7.39. Сърдечни функционални криви. Влияние на положителните и отрицателните инотропни фактори върху зависимостта МО-КДО.

Физиология на съдовата система

Принципи на хемодинамиката

Движението на кръвта в съдовата система се подчинява на основните закони на хидродинамиката, тъй като кръвта е флуид. Следва да се има предвид, че тези закономерности се отнасят за движението на идеална (Нютонова) течност в система от нееластични тръби с постоянен диаметър. Кръвта, която не е идеална течност, се движи в система, състояща се от съдове с различен и променлив диаметър, със структурни особености на стената в отделните съдови области, с множество разклонения и различни варианти на свързване помежду си. Тези особености на кръвообращението определят специфичните закономерности на *хемодинамиката* (движението на кръвта).

*Все пак основният принцип на хидродинамиката е в сила и за съдовата система: кръвният поток (обемът кръв **Q**, преминал за единица време през дадена област на съдовата система, а за цялата циркулация това е МО) е пропорционален на градиента на налягането и обратно пропорционален на съдовото съпротивление (за цялата съдова система – на общото съдово съпротивление).*

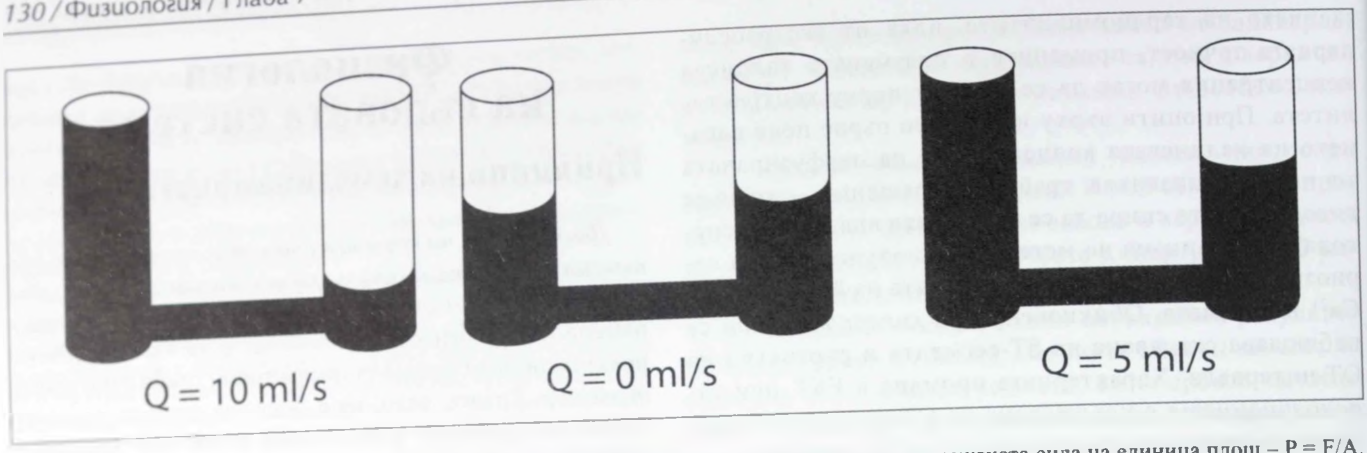
$$Q \propto \frac{\Delta P}{R}$$

На Фиг. 7.40 се вижда, че движение на кръвта има само при наличие на разлика в налягането между двете крайни точки на тръбата. Колкото е по-голям пресорният градиент, толкова по-голям е потокът. Всъщност *потокът* или *дебитът* е скоростта на преместване на единица обем и се изразява в мерни единици за обем, отнесени към единица време (ml/s).

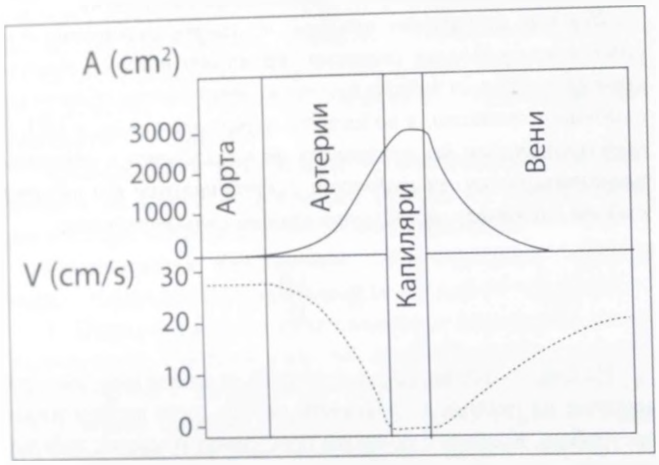
Линейната скорост на кръвта е скоростта на преместване на частиците на флуида и се изразява в мерни единици за разстояние, отнесени към единица време (cm/s). Линейната скорост може да се представи като преминалият поток, отнесен към напречното сечение: $\mathbf{V} = \mathbf{Q}/\mathbf{A}$, където **V** е линейната скорост, а **A** е напречното сечение. Тъй като общото напречно сечение в различните съдови области (артерии, артериоли, капиляри, вени) е различно, линейната скорост на кръвта варира в значителна степен. В сила е принципът $\mathbf{V_1}/\mathbf{V_2} = \mathbf{A_2}/\mathbf{A_1}$.

Оттук следва една много важна закономерност за циркулацията. За всяка съдова област (артериална, капилярна, венозна) линейната скорост е обратно пропорционална на общото напречно сечение (Фиг. 7.41).

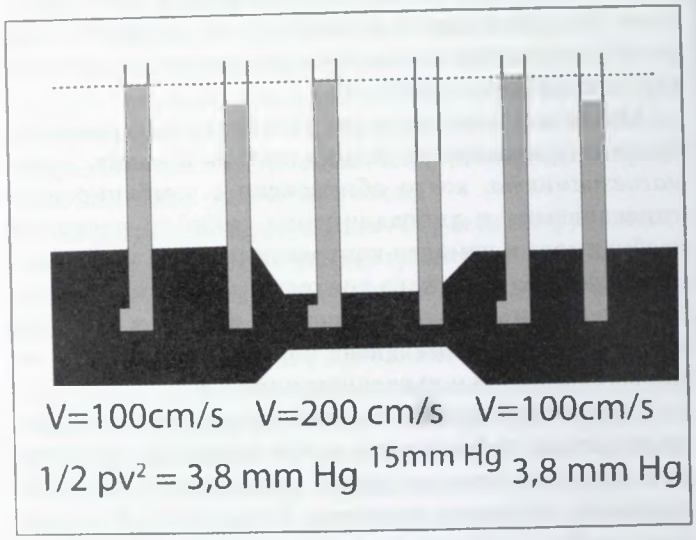
Затова най-високата линейна скорост на кръвния поток се наблюдава в аортата, където напречното сечение е най-малко – около 4,5 cm^2. Съответно максималната линейна скорост в аортата е 120 cm/s, минималната е 30 cm/s, а средната – около 50 cm/s. С увеличаване на общото напречно сечение в областта на малките артерии и артериолите линейната скорост значително намалява. Капилярите са съдовете с най-голямо общо напречно сечение – около 3000 cm^2. Това е причината там да се наблюдава най-ниската линейна скорост в циркулацията – 0,5 mm/s. Тази малка скорост благоприятства основната функция на микроциркулацията – обмяната



Фиг. 7.40. Кръвният поток зависи от градиента в налягането. Налягането се дефинира като приложената сила на единица площ – P = F/A. В хидродинамиката като мярка за налягане се използва силата, упражнявана от стълб флуид на определено ниво под повърхността на течността – P = hρg, където h е височината на стълба, ρ е плътността на флуида, а g – е земното ускорение. Това дава основание в медицината налягането да се представя като mm Hg или cm H_2O стълб.



Фиг. 7.41. Зависимост между линейната скорост на кръвния поток и общото напречно сечение в отделните съдови области. A – общо напречно сечение; V – линейна скорост на кръвта.

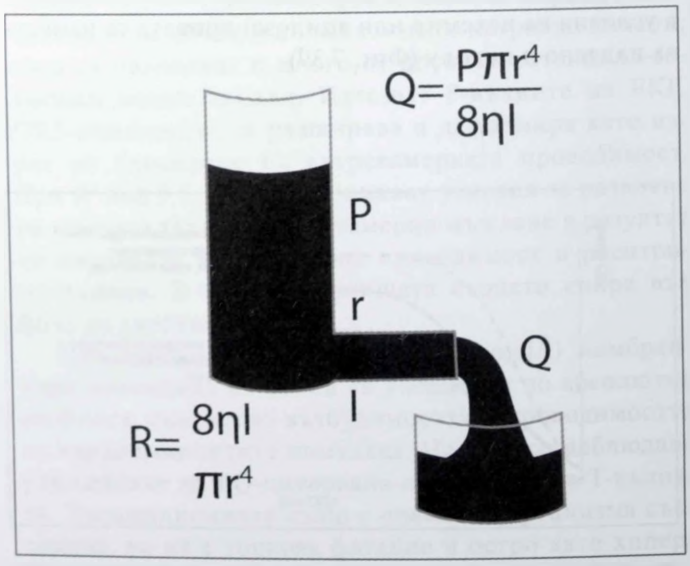


Фиг. 7.42. Принцип на Бернули. С помощта на тръбите на Пито се доказва, че общото налягане на флуида в трите показани области е едно и също (измерва се с тръба с отвор, тангенциален на потока). Страничното налягане (измерено с тръба с отвор, перпендикулярен на потока) е по-ниско в областта с по-малкото напречно сечение и по-висока линейна скорост, защото в тази област кинетичната енергия на потока е по-висока.

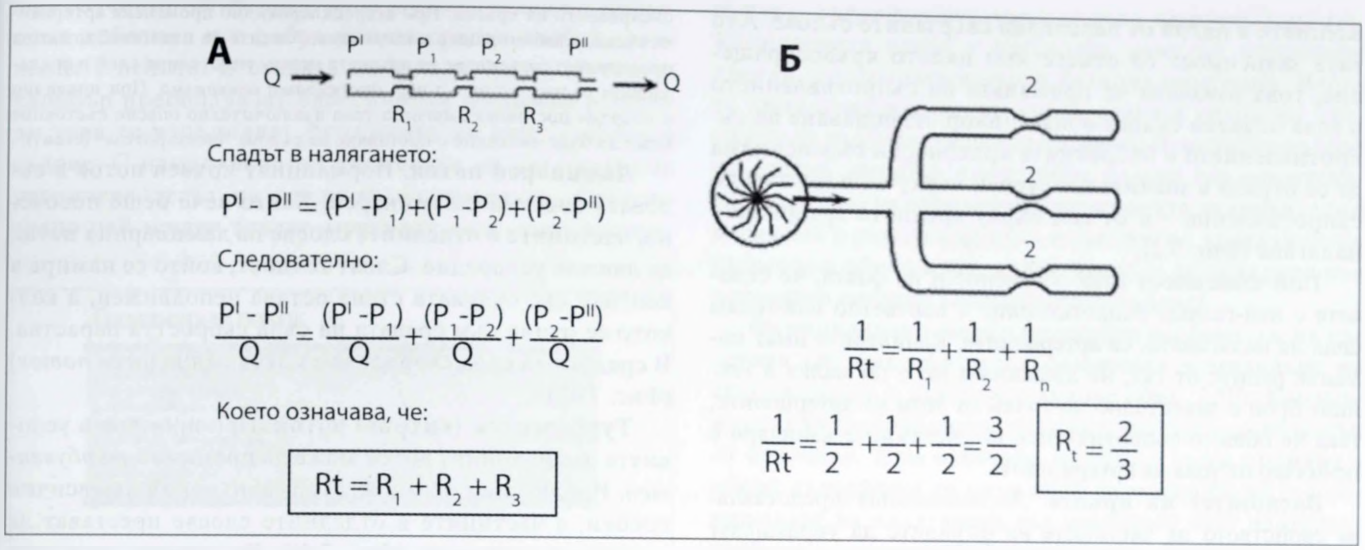
на газове и вещества между капилярното и междуклетъчното пространство. Във венозната система общото напречно сечение постепенно намалява в посока към големите венозни съдове и съответно на това линейната скорост на потока нараства. Поради структурните особености на венозната стена съответстващият венозен съд е винаги с малко по-голям лумен от артериалния. *По тази причина линейната скорост на кръвния поток в кореспондиращата вена винаги е по-ниска от тази в артериалния съд.*

Според *принципа на Бернули* за идеалния флуид общата енергия на потока течност, която представлява сума от неговата потенциална и кинетична енергия, остава постоянна при движението му (Фиг. 7.42). Колкото е по-висока линейната скорост на флуида, толкова по-висока е кинетичната енергия ($1/2\ \rho v^2$), а потенциалната енергия (измерена по страничното налягане на течността) намалява.

Закон на Поазьой. Зависимост между налягане и поток. Съдово съпротивление. Обемът флуид преминал за единица време през дадена тръба е пропорционален на градиента на налягането и обратно пропорционален на съпротивлението. За *ламинарен поток Q*, при който всички частици се движат в успоредни сло-



Фиг. 7.43. Закон на Поазьой.



Фиг. 7.44. Зависимост между начина на свързване на кръвоносните съдове и тяхното общо съпротивление **Rt**. А. Схема на последователно свързани кръвоносни съдове. Общото съпротивление **Rt** е равно на сумата от отделните съпротивления. Б. Схема на успоредно свързани съдове. Общото съпротивление **Rt** винаги е по-малко от отделните съпротивления на успоредно свързаните съдове.

еве, зависимостта е известна като *закон на Поазьой* (Poiseuille):

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8\eta l}$$

(Фиг. 7.43), където **r** е радиусът на съда,

η е вискозитетът на флуида, а **l** – дължината на съда. Оттук следва, че *съпротивлението*

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

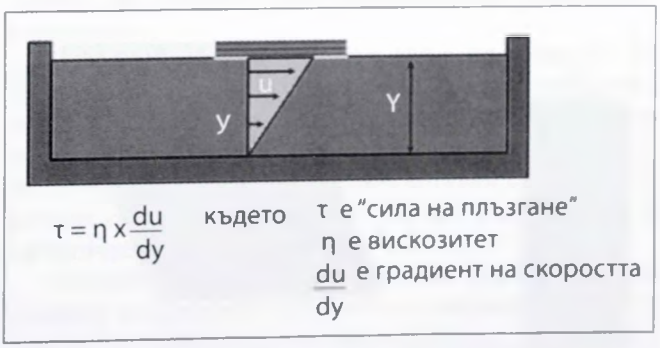
Радиусът на кръвоносния съд е основният фактор, който определя неговото съпротивление. Тъй като според закона на Поазьой съпротивлението е обратно пропорционално на четвъртата степен на радиуса, минимални промени в неговата стойност се отразяват значително върху съпротивлението. Например, при увеличаване на радиуса на кръвоносния съд (*вазодилатация* или *съдоразширяване*) се наблюдава изразено спадане на съдовото съпротивление и увеличаване на преминалия през съда поток кръв. Обратно, при намаляване на радиуса на съда (*вазоконстрикция* или *съдосвиване*) се наблюдава повишаване на съдовото съпротивление и намаляване на дебита. Редица миогенни, нервни и хуморални механизми участват във физиологичната регулация на тонуса на гладката мускулатура на кръвоносните съдове, а по този начин и на съдовото съпротивление.

Дължината на съда и вискозитетът на кръвта имат по-малко значение за регулацията на съдовото съпротивление и на преминалия поток кръв, тъй като те участват само с първата си степен във формулата на Поазьой и не подлежат на бърза промяна.

Общото съпротивление на съдове, които са свързани *последователно*, е равно на сумата от отделните съпротивления във всеки един от тях (Фиг. 7.44А). *За системното кръвообращение това означава, че общото съдово съпротивление е равно на сумата от съпротивлението на артериите, артериолите, капилярите и вените.*

Общото съпротивление на съдовете, които са свързани успоредно, е равно на сумата от реципрочните стойности на единичните съпротивления. То винаги е по-мал-

Фиг. 7.45. Зависимост на вискозитета от хематокрита на кръвта. Кръвта с нормален хематокрит има около 4 пъти по-висок вискозитет от водата.



Фиг. 7.46. Основни фактори, които определят "силите на плъзгане".

ко от единичното съпротивление във всеки отделен съд (Фиг. 7.44Б).

Предимството на успоредното свързване на кръвоносните съдове е, че по този начин общото съпротивление в по-малка степен зависи от промени в съпроти-

влението в някой от паралелно свързаните съдове. Ако тази зависимост се отнесе към цялото кръвообращение, това означава че промяната на съпротивлението в една отделна съдова област (напр. повишаване на съпротивлението в бъбречните кръвоносни съдове) няма да се отрази в значителна степен върху общото съдово съпротивление – и от там върху средното артериално налягане (Фиг. 7.2).

Тази зависимост дава обяснение и на факта, че съдовете с най-голямо съпротивление и съответно най-голям спад на налягането, са артериолите. Капилярите имат по-малък радиус от тях, но дължината им е по малка и техният брой е значително по-голям от този на артериолите, така че общото съпротивление на системните капиляри е по-малко от това на артериолите.

Вискозитет на кръвта. *Вискозитетът* представлява свойството на частиците на флуидите да упражняват "вътрешно" триене при *ламинарното си движение*.

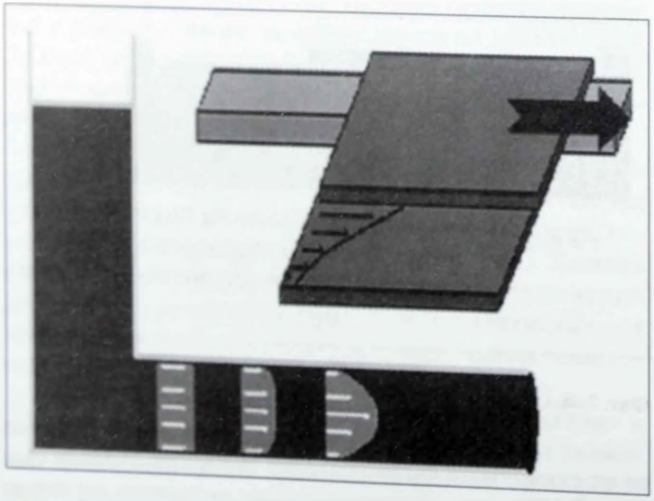
Кръвта, която представлява суспензия, е "не-Нютонова" течност. Вискозитетът на кръвта зависи от броя на формените елементи (при анемия намалява), от съдържанието на плазмените белтъци (при хипопротеинемия намалява) и от диаметъра на съда (Фиг. 7.45).

Идеалните или Нютоновите течности имат постоянен вискозитет, който не зависи от приложената върху флуида сила. "Не-Нютоновите" течности показват променлив вискозитет в зависимост от приложената върху тях сила.

При съдове с радиус под 1 mm вискозитетът на кръвта рязко намалява. Този феномен е известен като ефект на Фереус-Линдквист (Fahraeus-Lindqvist). Предполага се, че се дължи на промяна в хематокрита на кръвта в съдовете с най-малък калибър.

Сили на плъзгане. За физиологията на съдовата система особено значение има една величина, т.нар. "*сила на плъзгане*", която се определя от вискозитета на кръвта и от градиента на линейната скорост на отделните слоеве на кръвния поток (Фиг. 7.46).

Колкото е по-голям преминалият поток, толкова по-голяма е и "силата на плъзгане", оказвана върху съдовата стена. През последните години се получиха много доказателства, че "силите на плъзгане" повлияват редица съдови функции. На първо място те имат значение за секрецията на много от факторите на ендотела като азотния оксид, ендотелина и др. и по този начин взимат участие в локалния контрол върху съдовия тонус. Също така "силите на плъзгане" повлияват пермеабилитета на съдовете, интегритета на формените елементи и съсирването на кръвта. При атеросклеротично променена артериална стена, комбинирана с хипертония, "силите на плъзгане" могат да предизвикат разкъсване на връзката между ендотелния слой и подлежащата съдова стена – т.нар. *дисекираща аневризма*. При правилно и навреме поставена диагноза това изключително опасно състояние може да бъде овладяно с поставяне на съдова "ендопротеза" (стент).



Фиг. 7.47. Ламинарен поток. Слоевете на флуида се движат със скорости от 0 (слоят в контакт със съдовата стена) до максимална (осевият поток).

Ламинарен поток. Нормалният кръвен поток в съдовата система е ламинарен. Както вече беше посочено, частиците в отделните слоеве на ламинарния поток се движат успоредно. Слоят течност, който се намира в контакт със съдовата стена остава неподвижен, а колкото се отива към средата на съда скоростта нараства. В средата на съда скоростта е максимална (*осев поток*) (Фиг. 7.47).

Турбулентен (вихров) поток. При промяна в условията ламинарният поток може да премине в *турбулентен*. Наблюдават се множество завихряния във всички посоки, а частиците в отделните слоеве престават да се движат успоредно (Фиг. 7.48). Вихровото движение на кръвта е свързано с много по-голяма загуба на енергия, тъй като съпротивлението става пропорционално на втората степен на скоростта (законът на Поазьой е в сила само за ламинарен поток).

Вероятността за преминаване от ламинарен в турбулентен поток може да се предскаже с помощта на числото на Рейнолдс: $N_R = \rho Dv/\eta$, където ρ е плътността на кръвта, **D** е диаметърът на съда, **v** е средната линейна скорост, а η е вискозитетът. Това означава, че при увеличаване на диаметъра на съда, ускоряване на кръвния поток и намаляване на вискозитета N_R нараства. При надвишаване на критичната стойност 2000 вероятността от завихряне силно нараства.

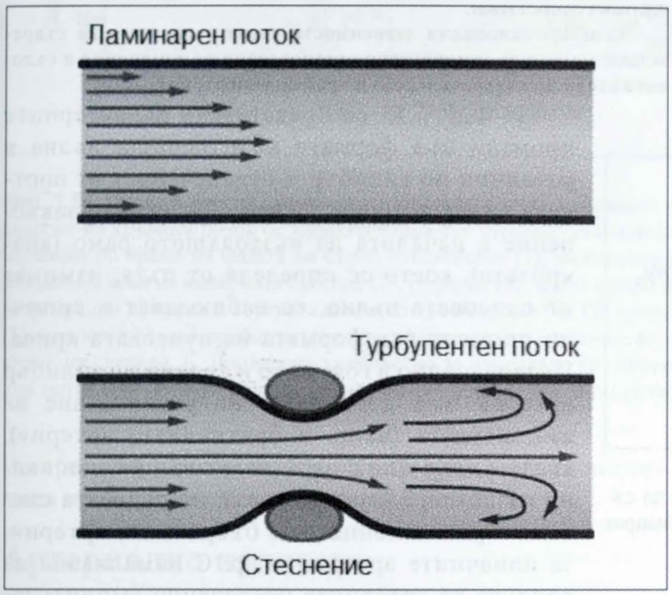
Обикновено завихряне може да се наблюдава само във възходящата аорта поради големия диаметър и високата средна скорост на кръвния поток. При патологични условия може да възникнат условия за турбулентност и в други области на артериалната система.

Например при атеросклеротично стеснение (ускоряване на потока) или аневризма на съда (увеличаване на диаметъра) се създават условия за завихряне. При такива условия възникват и съпътстващи съдови шумови явления, тъй като турбулентното движение за разлика от ламинарното е свързано с генерирането на непериодични звукови вълни с различна честота и амплитуда.

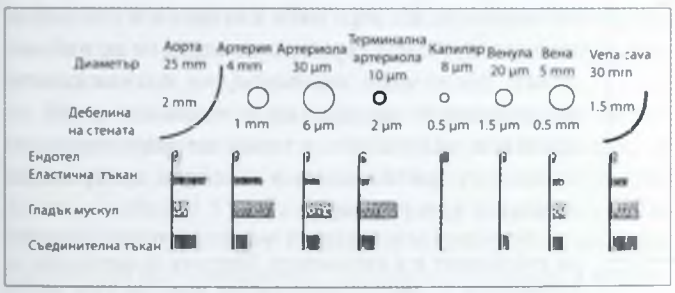
Например аускултаторният метод за индиректно измерване на артериалното налягане се основава на звукови явления, свързани с турбулентния поток през притиснатата артерия (появата на тоновете на Коротков – вж. Ръководство за практически занятия). Турбулентното движение стои в основата и на възникването на функционалните шумове при анемия. Силно намаленият вискозитет и по-високата скорост на кръвния поток водят да завихряне на кръвта и до появата на сърдечни шумове, за които не може да се намери органично обяснение.

Функционална морфология на кръвоносните съдове. Както вече беше посочено движението на кръвта в съдовата система зависи и от структурните особености на съдовете в различните отдели на циркулацията (Фиг. 7.49). Всички кръвоносни съдове имат вътрешна покривка от епителни клетки – *ендо-*

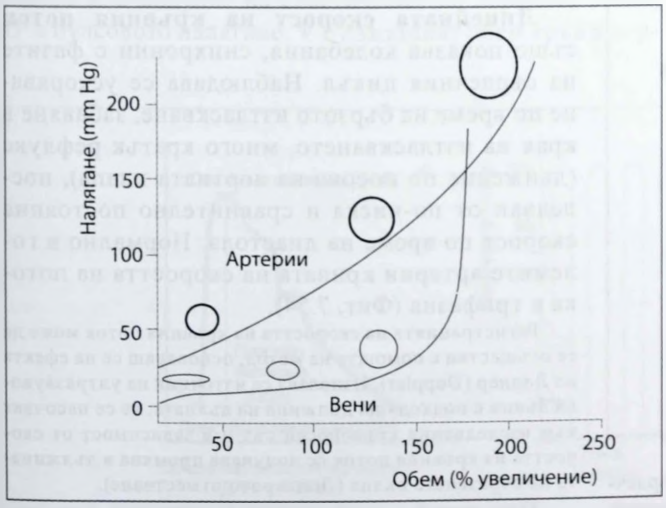
тел. Стената на артериите се характеризира с по-голяма дебелина и с добре развит среден слой в сравнение с вените. В стената на артериите от по-голям калибър преобладават еластичните елементи и поради това те изпълняват функцията на *амортизиращи* съдове. С намаляване на диаметъра на артериите се увеличава делът на гладката мускулатура. Относително най-мощен гладко-мускулен слой имат артериолите – *съпротивителните* съдове на циркулацията. Капилярната стена е изградена само от ендотелни клетки, разположени върху базална мембрана. Вените имат относително по-тънка стена и по-голям диаметър от съответстващите артерии. Венозните съдове от среден калибър имат добре развит гладко-мускулен слой, което определя възможността за значителни вариации в радиуса на съда и съответно за значителна промяна в обема кръв, който може да се складира във венозната система (*капацитивни* съдове).



Фиг. 7.48. Сравнение между ламинарен и турбулентен поток.



Фиг. 7.49. Структурни особености на съдовата стена в различните части на съдовата система.



Фиг. 7.50. Сравнение между артериалния и венозния комплайънс в съдовата система.

Функционално-морфологичните особености на съдовата система обясняват различния комплайънс на артериалните и венозните съдове (Фиг. 7.50). Комплайънсът на артериалната система е значително по-малък от венозния. Това означава, че една и съща промяна в обема съдържаща се кръв води до много по-малко повишаване на налягането във венозната част на циркулацията в сравнение с артериалната. Различният комплайънс на артериалната и венозната система определя различното количество кръв, което се намира в отделните области на циркулацията (Фиг. 7.51).

Движение на кръвта в артериалната система. Както вече беше посочено кръвта се движи в съдовата система благодарение на съществуващия пресорен градиент. Тъй като по време на камерната диастола не се изтласква кръв към големите артериални съдове, логично е да се предположи, че диастолното артериално налягане спада до 0 mm Hg, каквото е в камерните кухини. Добре известно е, обаче, че в артериалната система съществува значително диастолно налягане и кръвният поток не спира.

По време на систола се наблюдава значително деформиране на аортните стени, за да може изтласканият УО да се вмести в относително малкото пространство на възходящата аорта (Фиг. 7.52). Това означава, че част от енергията на сърдечното съкращение се складира под формата на потенциална енергия в еластичните елементи на аортната стена. По време на диастола разтегнатите еластични стени на аортата постепенно освобождават натрупаната в тях потенциална енергия и се връщат към изходното си положение. *Всъщност еластичните сили изпълняват ролята на „сърдечна помпа" във времето, когато сърдечният мускул не се съкращава.*

Деформацията на аортната стена по време на камерната систола се предава по хода на артериалната система и се нарича *пулсова вълна.* Пулсовата вълна има характерна форма и може да бъде регистрирана от по-повърхностно разположените артерии с помощта на метода *сфигмография* (Фиг. 7.53, вж. Ръководство за практически упражнения).

Скоростта на разпространение на пулсовата вълна е много по-висока от скоростта на кръвния поток. Тя зависи от еластичните и геометричните характеристики на съда и от плътността на кръвта. Скоростта на пулсовата вълна може да бъде изчислена с помощта на следната формула:

$$C = \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}}$$

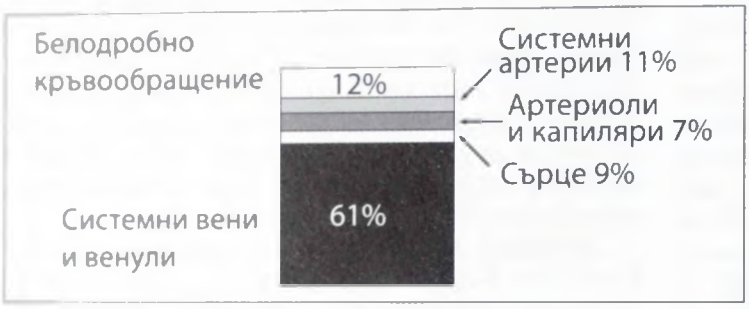
където *c* е скоростта на разпространение на пулсова-

та вълна, h е дебелината на съдовата стена, E е модулът на еластичност на Юнг (Young), ρ е плътността на кръвта, а r е радиусът на кръвоносния съд.

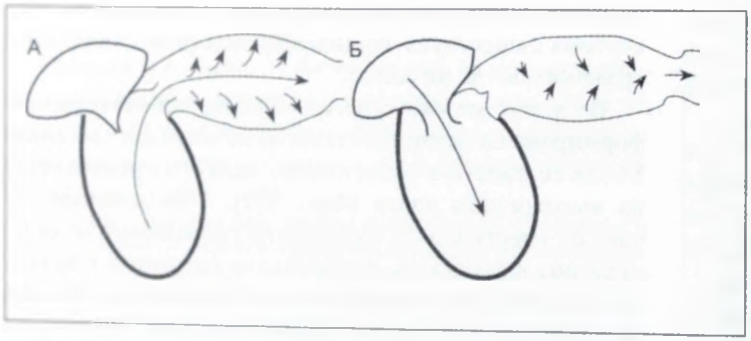
Следователно скоростта на разпространение на пулсовата вълна е най-ниска в аортата и големите артериални съдове и постепенно нараства с намаляване на радиуса и увеличаване на дебелината на съдовата стена.

Нормалните стойности за скоростта на пулсовата вълна са 5 m/s за аортата, 7-10 m/s за големите артерии и 15-16 m/s за малките мускулни артерии. С напредване на възрастта в големите еластични артерии постепенно настъпват структурни промени, които намаляват еластичността на стената и водят до ускоряване на разпространението на пулсовата вълна – скоростта на разпространение на пулсовата вълна в атеросклеротично променената аорта достига 10 m/s. Ремоделирането на стената на мускулните артерии, което е характерно за напредналите стадии на хипертонията, също води до ускоряване на пулсовата вълна поради промяна в дебелината на стената и на еластичните й характеристики.

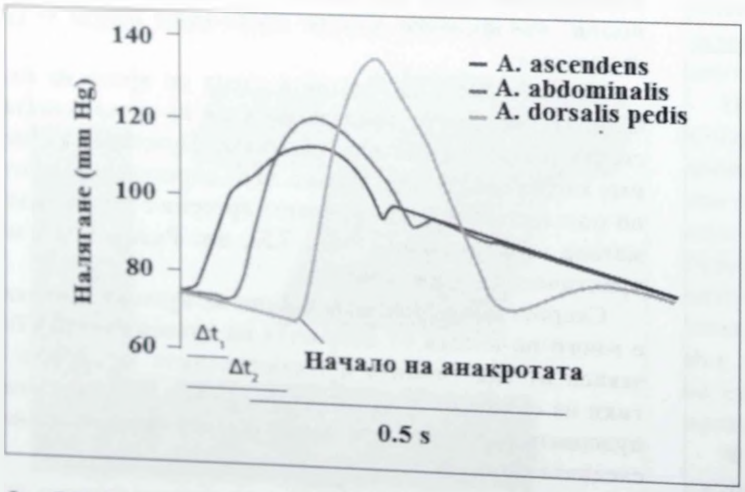
Тези функционални зависимости стоят в основата на съвременни методи за неинвазивно установяване на изменения в съдовата стена при атеросклероза и трайна хипертония.



Фиг. 7.51. Процентно разпределение на кръвта в различните отдели на съдовата система. Поради големия комплайънс във венозната част се намират повече от 60% от общото количество кръв.



Фиг. 7.52. Натрупаната потенциална енергия в стената на аортата изпълнява ролята на „помпа" по време на камерната диастола.



Фиг. 7.53. Регистрация на колебанията на съдовата стена по време на сърдечния цикъл (сфигмография). Разлики в амплитудата и закъснение в началото на възходящата фаза (анакротата) на сфигмограми, регистрирани от различни по калибър и отдалеченост от аортната клапа артерии.

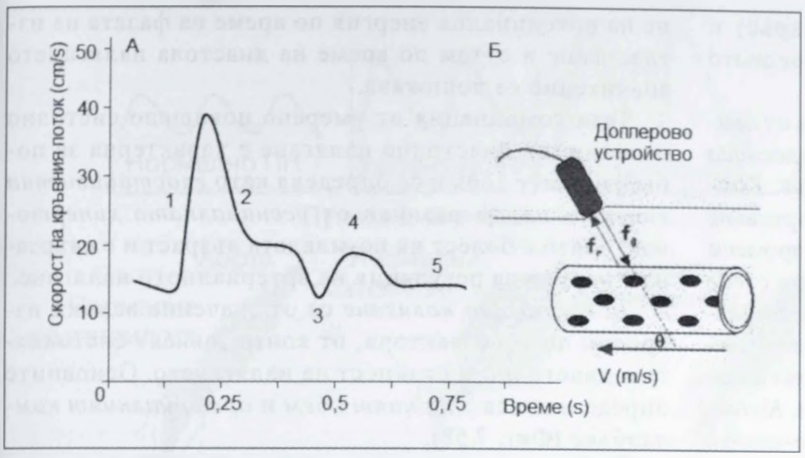
На Фиг. 7.53 са представени характерните промени във формата на пулсовата вълна в различни по калибър и отдалеченост от аортната клапа артерии. Освен обяснимото закъснение в началото на възходящото рамо (анакротата), което се определя от пътя, изминат от пулсовата вълна, се наблюдават и типични промени във формата на пулсовата крива. Първоначално в големите и средни по калибър артерии има дори известно увеличаване на амплитудата (напр. в брахиалната артерия), което е свързано с отразяване на пулсови вълни от по-периферните части на съдовата система – разклоненията за бъбречните артерии, за илиачните артерии и др. С намаляване на радиуса на артериите постепенно амплитудата на пулсовата вълна започва да намалява, инцизурата (острият спад, който отговаря на затварянето на аортната клапа) се изглажда и нормално в капилярите пулсации не се наблюдават. Можем да обобщим, че изглаждането на пулсовите колебания в съдовата стена се дължи в най-голяма степен на нарастващото съдово съпротивление в малките артериални съдове и артериолите.

Капилярен пулс се нарича явлението, когато пулсации се наблюдават и в капилярите. Причина за предаване на пулсациите до капилярните съдове може да бъде силно намаляване на артериоларното съпротивление - например след много гореща баня или при хиперфункция на щитовидната жлеза, тъй като щитовидните хормони предизвикват изразена вазодилатация.

Линейната скорост на кръвния поток също показва колебания, синхронни с фазите на сърдечния цикъл. Наблюдава се ускоряване по време на бързото изтласкване, забавяне в края на изтласкването, много кратък рефлукс (движение по посока на аортната клапа), последван от по-ниска и сравнително постоянна скорост по време на диастола. Нормално в големите артерии кривата на скоростта на потока е трифазна (Фиг. 7.54).

Регистрацията на скоростта на кръвния поток може да се осъществи с помощта на метод, основаващ се на ефекта на Доплер (Doppler). Използва се източник на ултразвукови вълни с подходяща дължина на вълната, те се насочват към изследвания кръвоносен съд и в зависимост от скоростта на кръвния поток се получава промяна в дължината на отразената вълна (Доплерово отместване).

При покой максималните скорости в по-периферните артерии са: a. axillaris – 40-60 cm/s, a. brachialis – 40-50 cm/s, a. radialis – 15-30 cm/s.



Фиг. 7.54. Регистрация на скоростта на кръвния поток. А. Кривата на линейната скорост на кръвния поток се характеризира със стръмно възходящо рамо на ускоряване по време на фазата на бързо изтласкване (1), низходящо рамо поради забавяне в края на камерната систола (2), рефлукс (3), който представлява кратък ретроградeн поток към аортната клапа, дикротно рамо (4). По време на диастола (5) скоростта остава приблизително постоянна и е много по-ниска, отколкото по време на систола. Б. Доплерово устройство за измерване на скоростта на кръвния поток (Вж. Ръководство за практически упражнения за подробности).

По време на диастола скоростта е сравнително постоянна и по-ниска отколкото през систолата.

Артериално налягане

Причините за съществуване на налягане в артериалната система са изпомпването на сравнително голям за размерите на аортата обем кръв по време на камерната систола и съпротивлението, което кръвта среща при движението си в съдовата система.

По време на систола в артериалната система се регистрира максималното или *систолното* налягане, а по време на диастола – минималното или *диастолното* налягане (Фиг. 7.55). Разликата между максималната и минималната стойност се нарича *пулсово налягане* или *амплитуда на налягането*. Пулсовото налягане в аортата ни дава приблизителна представа за големината на ударния обем.

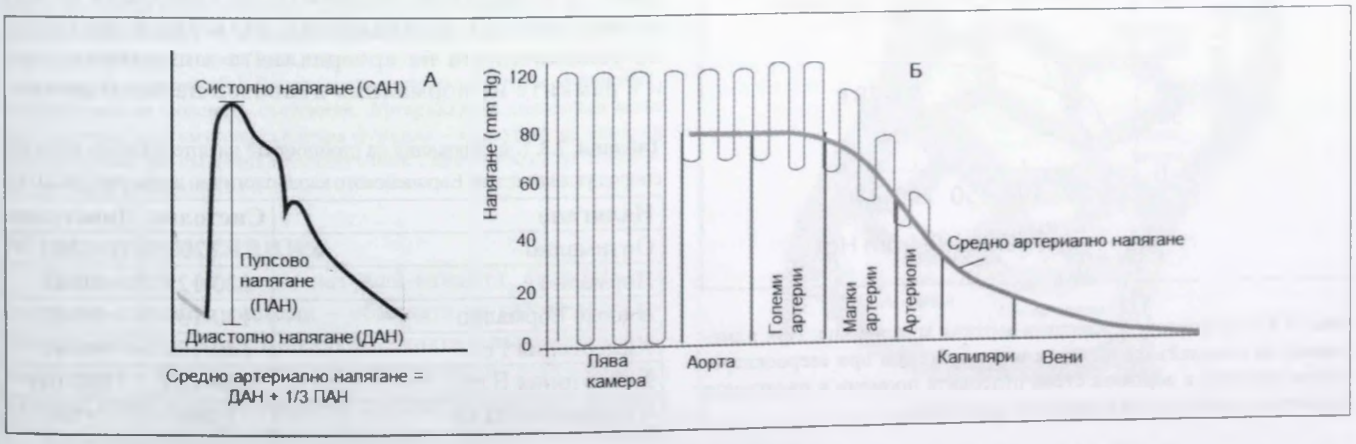
Според уравнението на Хук (Hook) **E = dP/(dV/V)**, където **E** е модулът на еластичност на аортната стена, **dP** е пулсовото налягане, **V** е изходният обем кръв в аортата, а **dV** – е ударният обем. Изведено по отношение на пулсовото налягане, уравнението добива вида **dP = (dV/ V)xE**.

Средното артериално налягане представлява интеграл от всички моментни стойности на налягането по време на сърдечния цикъл. Изчислението може да се направи като се пресметне площта под кривата на налягането по време на сърдечния цикъл. Попросто и задоволително точно стойността на средното артериално налягане може да се изчисли, като към диастолното налягане се прибави 1/3 от пулсовото налягане. Логично е стойността на средното артериално налягане да е по-близка до диастолната, тъй като при покой диастолата е по-продължителната фаза на сърдечния цикъл.

Както се вижда на Фиг. 7.55 движещата сила за кръвния поток в циркулацията е градиентът на средното артериално налягане. В аортата то е около 100 mm Hg. Най-голям спад се наблюдава в артериолите – от 70 mm Hg в артериалния им край на 30 mm Hg в началото на капилярите, което съответства и на най-голямото съпротивление, което оказват тези съдове. В капилярите налягането спада от 30 в артериалния до 15 mm Hg във венозния им край. Градиентът за връщане на кръвта от вените към дясното предсърдие е само около 10 -15 mm Hg.

Прави впечатление, че стойностите на систолното и пулсовото налягане в някои по-периферни големи и средни по калибър артерии може да бъдат по-високи отколкото в аортата. Както вече беше посочено това се дължи на отразяване и интерференция на пулсови вълни от периферията. Поради високото съпротивление в артериолите обичайно в капилярите липсват пулсови колебания на налягането.

Фактори, които определят артериалното налягане. Ако се върнем към основното уравнение на хемодинамиката и го изведем по отношение на налягането, то **P ∞ Q x R**. За системното кръвообращение това означава, че *средното артериално налягане* зависи от *минутния обем на сърцето* и от *общото съдово съпротивление* (Фиг. 7.56). Следователно всички фактори, които променят минутния обем на сърцето

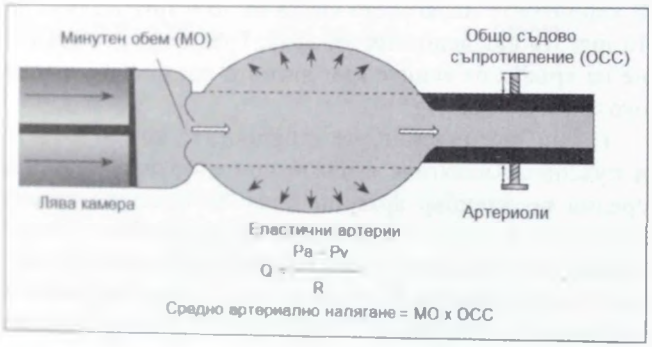


Фиг. 7.55. А. Артериално налягане по време на отделните фази на сърдечния цикъл. Б. Налягания в съдовата система.

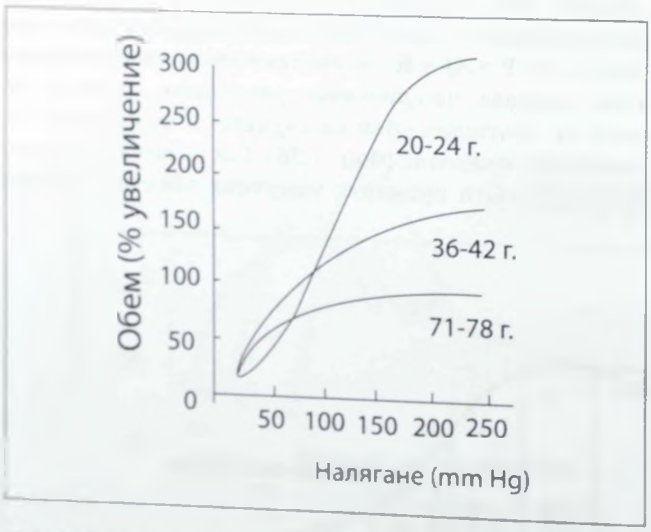
(работата на сърцето, обемът циркулираща кръв) и общото съдово съпротивление, повлияват и средното артериално налягане.

Систолното налягане зависи от *ударния обем*, от *комплайънса* на съда и от *съотношението* между *скоростта на изтласкване* и *общото съдово съпротивление*. Комплайънсът на аортата постепенно намалява с напредване на възрастта поради настъпване на структурни промени и намаляване на еластичните елементи в съдовата стена (Фиг. 7.57). Още по-изразено е намаляването на комплайънса в атеросклеротично променените артерии. *Функционалният ефект е нарастването на систолното налягане при изтласкване на един и същ ударен обем. Колкото по-малък е аортният комплайънс, толкова по-висока е систолната стойност на налягането.*

Диастолното налягане зависи в най-голяма степен от *съдовото съпротивление* и от *артериалния комплайънс*. Покачването на съдовото съпротивление в дадена област (артериолите) води до повишаване на диастолното налягане в артериалните съдове. Намаляването на артериалния комплайънс води не само до повишаване на систолната стойност, но и до спадане на диастолното налягане. Обяснението може да се потърси в намалената способност за натрупване на потенциална енергия по време на фазата на изтласкване и оттам по време на диастола налягането значително се понижава.



Фиг. 7.56. Фактори, които определят средното артериално налягане.



Фиг. 7.57. Възрастови промени в аортния комплайънс. При намаляване на комплайънса на аортата с възрастта и при атеросклеротични промени в аортната стена пулсовите промени в налягането нарастват и работата на сърцето се увеличава.

Тази комбинация от умерено повишено систолно и понижено диастолно налягане е характерна за повъзрастните хора и се определя като *еластицитетна хипертония*, за разлика от *есенциалната хипертония*, която е болест на по-младата възраст и е свързана с нарушена регулация на артериалното налягане.

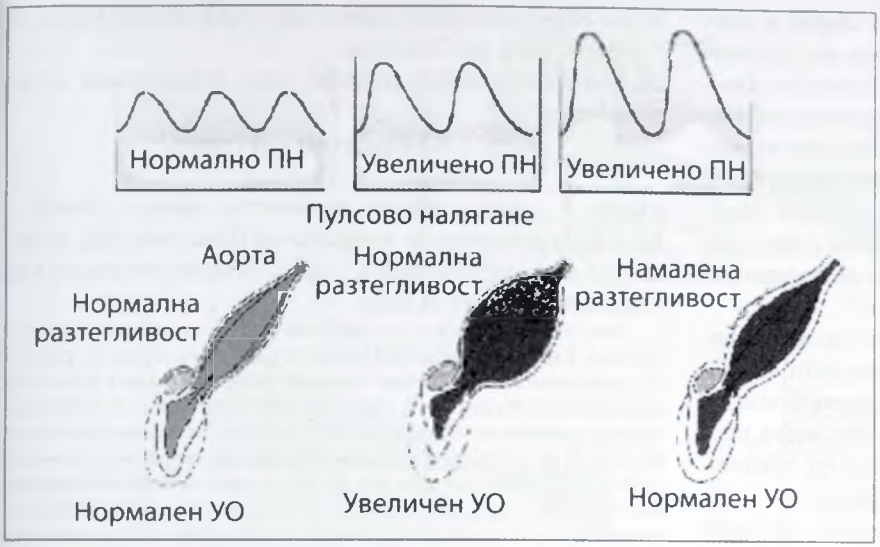
За *пулсовото налягане* са от значение всички изброени по-горе фактори, от които зависят систолната и диастолната стойност на налягането. Основните определящи са *ударният обем* и *артериалният комплайънс* (Фиг. 7.58).

Измерване на артериалното налягане. Методите за измерване на артериалното налягане се подразделят на инвазивни и неинвазивни. При инвазивните методи се въвежда катетър в артериалния съд и налягането се регистрира с помощта на преобразувател. Тези методи са точни, но в медицинската практика могат да бъдат използвани само в клинични условия (в инвазивните кардиологични отделения, реанимационната практика, анестезиологията). Амбулаторното измерване на артериалното налягане се осъществява с помощта на неинвазивните косвени методи. *Аускултаторният метод* (вж. Ръководство за практически упражнения) позволява отчитането на систолната и диастолната стойност по появата и изчезването на тоновете на Коротков, които се дължат на завихрянето на кръвния поток в притиснатата артерия. При *осцилометричния метод* с помощта на преобразувател за налягане автоматично се отчитат промените на налягането в маншета, които се определят от непостоянния артериален кръвен поток в диапазона между систолната и диастолната стойност. *Фотоплетизмографският метод* позволява неинвазивното продължително регистриране на налягането в лабораторни условия по време на различни функционални проби. През последните години при диагностициране на есенциална хипертония задължително се използва и *методът* за 24-часово амбулаторно проследяване на артериалното налягане. При този метод се получава по-цялостна представа за вариациите на налягането в денонощието, за дела на нормалните стойности от общия брой измервания, като се избягва ефекта на "бялата престилка" – стресът от прегледа в лекарския кабинет и отчитането на по-високи от реалните стойности при тези условия.

Нормални стойности на артериалното налягане. Според последните указания на Европейското кардиологично дружество (2018) оптималните стойности на артериалното налягане са <120 mm Hg за систолното и <80 mm Hg за диастолното (Табл. 7.3). Тези относително ниски стойности в сравнение с по-старите нормативи се определят от огромната социална значимост на артериалната хипертония за болестността и смъртността от сърдечно-съдови заболявания и мозъчен инсулт. Категорично е доказано, че съществува положителна корелация между стойностите на артериалното налягане и честотата на усложненията на артериалната хипертония дори и в рамките на нормалния диапазон на налягането.

Таблица. 7.3. Класификация на стойностите на артериалното налягане според указанията на Европейското кардиологично дружество от 2018 г.

Налягане	Систолно	Диастолно
Оптимално	<120	<80
Нормално	120-129	80-84
Високо нормално	130-139	85-89
Хипертония I ст.	140-159	90-99
Хипертония II ст.	160-179	100-109
Хипертония III ст.	≥180	≥110



Фиг. 7.58. Фактори, които определят големината на пулсовото налягане – ударен обем и артериален комплайънс.

Изолирана систолна хипертония	≥140	<90

Както се вижда от Табл. 7.3. за повишени се приемат стойностите за систолното налягане над 140 mm Hg и за диастолното – над 90 mm Hg. Систолното налягане между 130 и 140 mm Hg и за диастолното – между 85 и 90 mm Hg се приема за високи нормални. Такива стойности, особено у по-млади индивиди, би трябвало да наложат промяна в начина на хранене и физическата активност с оглед предотвратяване на развитието на артериална хипертония.

Артериална хипертония. Артериалното налягане е динамична величина, която непрекъснато се променя в зависимост от физическата и психична активност на индивида. Трайното повишаване на налягането се свързва с множество причиняващи фактори, генетични и от околната среда, които взаимодействат помежду си. Есенциалната артериална хипертония е едно от най-честите сърдечно-съдови нарушения, което засяга между 25 и 30% от активното население в развитите страни. *Все повече се налага схващането, че вероятно хипертонията не е една единствена болестна единица, а няколко синдрома с различни патофизиологични механизми.*

Артериалната хипотония е състояние на понижено кръвно налягане – обикновено под 90 mm Hg за систолното и под 60 mm Hg за диастолното, което най-често е израз на намален обем циркулиращо кръв. Хиповолемията може да се дължи на увеличени загуби или на намален прием на течност. *Ортостатичната хипотония* е особена форма на хипотония, при която рязкото преминаване в изправено положение предизвиква спадане на налягането поради смутена вегетативна регулация и/или намалена барорецепторна чувствителност. При изразено намаляване на мозъчния кръвен поток може да се стигне до "причерняване пред очите" или дори до загуба на съзнание (*ортостатичен синкоп* или *колабс*). Екстремната хипотония е един от основните симптоми на шоковите състояния. Артериалната хипотония може да бъде израз и на смутена сърдечна функция – в резултат на намален минутен обем при сърдечна недостатъчност, при инфаркт на миокарда, ритъмни разстройства и др.

Микроциркулация

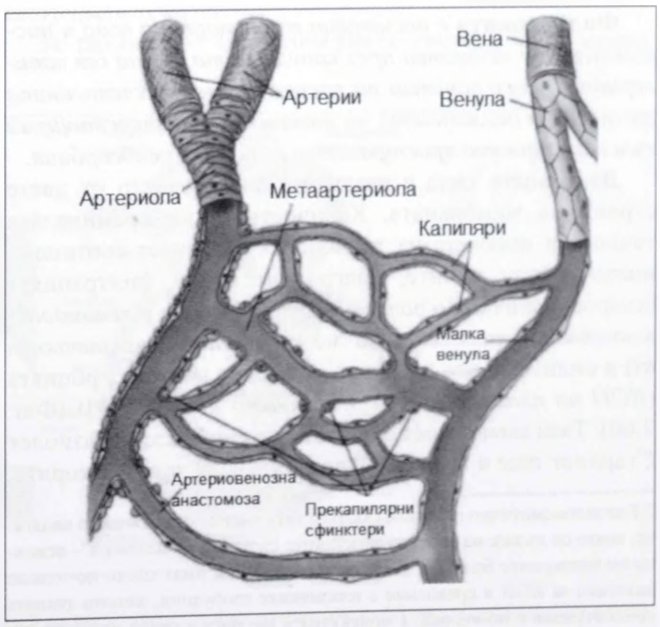
Капилярите осъществяват най-важната функция на сърдечно-съдовата система – обмяната на газове и метаболити между кръвта, междуклетъчната и вътреклетъчната течност - благодарение на еднослойната структура на тяхната стена и много ниската скорост на кръвния поток.

Кръвообращението през най-малките кръвоносни съдове – артериоли, капиляри и венули – се нарича *микроциркулация*. Тези кръвоносни съдове са организирани в специфични мрежи, наречени *микроциркулаторни единици* (Фиг. 7.59).

Функционална морфология. Артериолите се отграничават от малките артерии въз основа на условно приетия размер на диаметъра им. При последователното дихотомно разделяне на артериите се стига до съдове с диаметър 200 μm, които повечето автори определят като *артериоли от I порядък*, а най-малките артериоли обикновено имат диаметър 5 μm. Стената на артериолите е относително дебела и в нея преобладава гладко-мускулният слой.

Микроциркулаторните единици са устроени по различен начин в различните органи. *Метаартериолите* (артериолите от последен порядък) се характеризират с единичен гладкомускулен слой, като част от тях вероятно могат да осъществят директна връзка между артериолите и венулите в микроциркулаторната единица (тази връзка е наричана от някои автори *магистрален съд*). *Метаартериолите* и *прекапилярните сфинктери*, които представляват гладко-мускулни маншони на входа на капилярите, контролират големината на капилярния кръвен поток и броя на отворените капиляри в даден момент. Според съвременните схващания обмяна на липоразтворими вещества (O_2 и CO_2) се извършва *и* на нивото на последните генерации от артериоли.

Капилярите са най-малките кръвоносни съдове в съдовата система. Обикновено диаметърът в артериалния им край е около 5 μm, а във венозния – 10 μm, което означава, че луменът им е по-малък от размера на единичния еритроцит. Преминаването на червените кръвни клетки е възможно благодарение на способността им да се деформират.



Фиг. 7.59. Микроциркулаторна единица.

Капилярите образуват сложна мрежа от съдове с множество връзки помежду си. *Кръвният поток през капилярите зависи от тонуса на артериолите и особено много от тонуса на метаартериолите и прекапилярните сфинктери.* В тези съдове се наблюдава ритмична промяна на тонуса на гладката мускулатура, която определя значителните вариации в капилярния кръвен поток. Явлението е известно като *вазомоция*. Вазомоцията е присъщо свойство на гладката мускулатура в стената на артериолите и е независима от външни влияния.

Пропускливостта на капилярната стена показва значителни различия в отделните области на системното кръвообращение. Повечето системни капиляри се характеризират с непрекъсната стена. Междуклетъчните пространства, през които се осъществява парацелуларният транспорт, представляват само 0,02% от общата капилярна повърхност.

В някои съдови области пропускливостта на капилярната стена е особено ниска. Мозъчните капиляри, например, се характеризират с наличието на много плътни връзки между ендотелните клетки – т.нар. *кръвно-мозъчна бариера*. От друга страна капилярите в ендокринните жлези, чернодробните синусоиди, костномозъчните синуси имат прекъсната базална мембрана и в тях липсват плътни връзки между клетките. Тази морфологична особеност определя високата пропускливост на тези капиляри, която е свързана с тяхната функция. Особено пропускливи са капилярите в бъбречните гломерули, които имат фенестрации в самите ендотелни клетки.

Транспорт през капилярната стена. Транспортът през капилярната стена може да бъде *парацелуларен* и *трансцелуларен*. Според механизма транспортът бива:

1. Дифузия на липоразтворими вещества (O_2, CO_2, алкохол, инхалаторни анестетици) *трансцелуларно* и на липоразтворими вещества *парацелуларно*

2. Осмоза при поява на осмотично неравновесие между плазмата и междуклетъчната течност, като движението на водните молекули се осъществява предимно парацелуларно

3. Везикуларен транспорт (пиноцитоза) на високомолекулни вещества

4. Филтрация

Филтрацията *е пасивният транспорт на вода и нискомолекулни вещества през капилярната стена от капилярното пространство по посока на междуклетъчната течност, а движението на течност от интерстициума към капилярното пространство се нарича реабсорбция.*

Движещата сила е разликата в налягането от двете страни на мембраната. Количеството на преминалата течност и посоката на транспорта зависи от съотношението между силите, благоприятстващи филтрацията (*хидростатичното налягане* в капиляра **Pc** и *колоидоосмотичното налягане*[2] *на междуклетъчната течност* **πi**) и силите, които действат по посока на реабсорбцията (*КОН на плазмата* **πc** и *тъканното налягане* **Pi**) (Фиг. 7.60). Тази зависимост е описана от английския физиолог Старлинг още в края на 19 век. В негова чест факторите, които определят филтрацията през капилярната стена, са наречени *сили на Старлинг*.

Количеството филтрирана през капилярната стена течност е

$$\mathbf{F = Kf \times [(Pc+\pi i) - (Pi+\pi c)]},$$

където **F** е филтрираното количество течност (l/min), а **Kf** е *филтрационният коефициент* (l/min/mm Hg), който зависи от филтрационната площ и от пропускливостта на капилярната стена за вода.

Филтрацията зависи и от още един фактор – *коефициента на рефлексия*. Коефициентът на рефлексия показва относителната трудност при преминаването на дадено вещество през капилярната стена. Той има стойности между 0 и 1, като за водните молекули и за нискомолекулните вещества неговата стойност е 0, докато за високомолекулните белтъци тя се приближава до 1. Това означава, че на практика плазмените белтъци с молекулна маса над 60 000 не могат да бъдат филтрирани. Все пак следва да се има предвид, че структурните особености на капилярната стена определят различия в пропускливостта за плазмените белтъци. Например чернодробните капиляри, които имат прекъсната стена, са около 4-5 пъти по-пропускливи за плазмените албумини отколкото са мускулните капиляри например. По тази причина лимфата от черния дроб има много високо албуминово съдържание. "Изтичането" на албумини към интерстициалното пространство води до по-висока стойност на πi и благоприятства филтрацията.

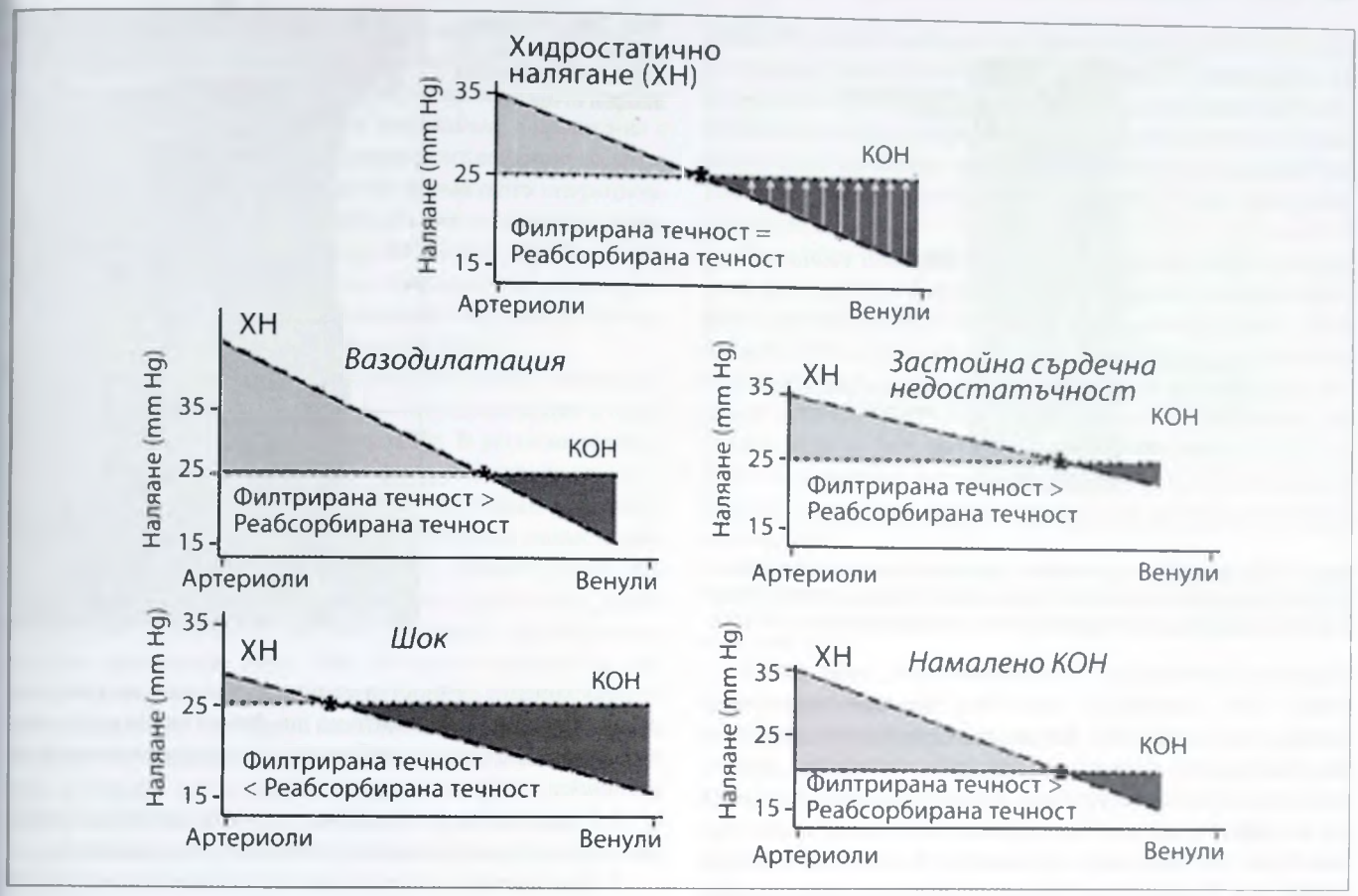
Тъй като хидростатичното налягане (**Pi**) и колоидоосмотичното налягане (**πi**) на интерстициалната течност обикновено имат минимални стойности, основните сили, които определят филтрацията в системните капиляри, са хидростатичното налягане в капилярите (**Pc**) и колоидоосмотичното налягане на плазмата (**πc**). Капилярното хидростатично налягане в артериалния край е 30 mm Hg, а във венозния – намалява до 15 mm Hg. Колоидо-осмотично налягане в капилярите е 25 mm Hg, така че в артериалния край на капилярите съществува *ефективно филтрационно налягане (ЕФН)* от 5 mm Hg. С намаляване на хидростатичното налягане по дължината на капиляра и с лекото повишаване на πc поради относителното покачване на концентрацията на плазмените белтъци се стига до точка, където ЕФН става нула (точка на равновесието – Фиг. 7.60). По-нататък по хода на капиляра вече действат сили, които благоприятстват реабсорбцията. *Нормално в системните капиляри се осъществява филтрация само на 2% от обема на плазмата и около 85% от филтрираното количество се реабсорбира обратно във венозната част на капилярите, така че в междуклетъчното пространство остава минимална част от филтрата.*

Всички фактори, които по някаква причина променят някоя(и) от Старлинговите сили, водят до промяна в съотношението между филтрираната и реабсорбираната на нивото на капилярите течност (Фиг. 7.60).

Например при вазодилатация или повишено артериално налягане **Pc** е по-високо и точката на равновесие се измества в посока на венозния край (увеличава се филтрираното количество течност). Подобна промяна се наблюдава в долната част на тялото (в краката) при продължителен стоеж в право положение, особено ако е съпроводено от допълнителни причини за повишено венозно налягане – бременност, варици, застойна сърдечна недостатъчност – в резултат на това се явяват отоци. При изразена *хипопротеинемия* също възникват условия за поява на отоци поради намаляване на КОН. Такава хипопротеинемия може да се дължи на намален внос на белтъци с храната (гладни отоци) или на консумативни състояния, при които преобладават катаболните процеси в белтъчната обмяна (тежки хронични инфекции като туберкулозата, злокачествени заболявания). При изразено спадане на артериалното налягане (тежка дехидратация, кръвозагуба, шокови състояния) точката на равновесието се измества към артериалния край и дори може да се стигне до спиране на филтрацията, което е особено опасно на нивото на бъбречните капиляри (вж. Отделителна система).

Следва да се има предвид, че описаното равновесие на Старлинг съ-

2 Колоидоосмотично налягане (КОН) е тази част от осмотичното налягане, която се дължи на високомолекулните съставки на плазмата – основно на плазмените белтъци. Плазмените албумини имат много по-голямо значение за КОН в сравнение с плазмените глобулини, защото тяхната концентрация е по-висока, а молекулната им маса е около два пъти по-малка от тази на глобулините, което определя много по-големия брой албуминови частици в плазмата.



Фиг. 7.60. Фактори, които определят филтрацията на нивото на капилярната мембрана. Значение на Старлинговите сили за местоположението на точката на равновесие (.) и за обема на филтрираната течност.

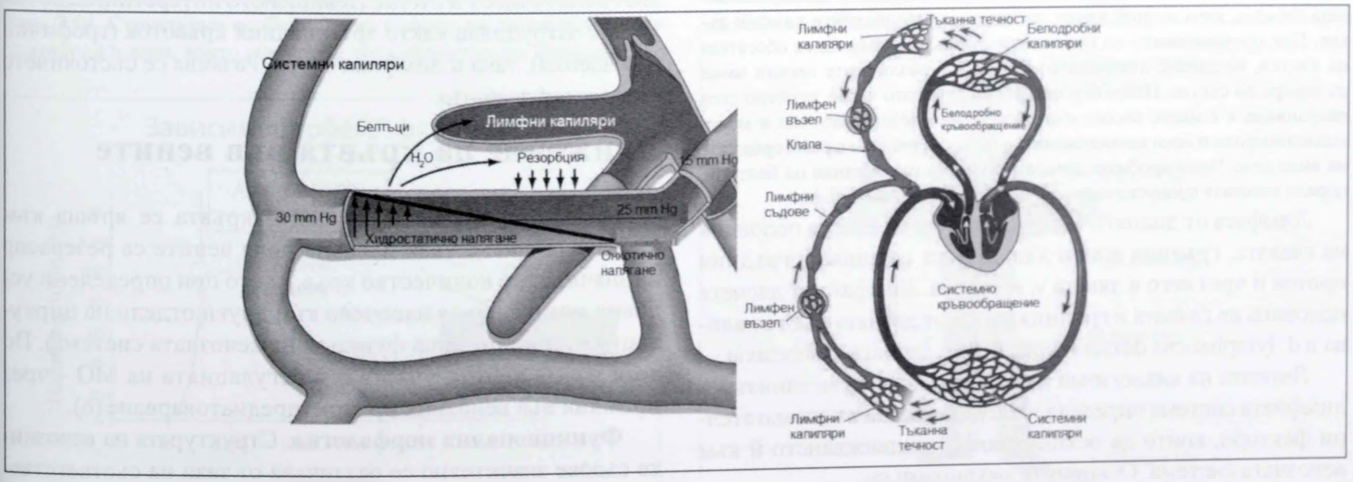
ответства на "идеалния капиляр", докато в организма в много случаи условията в микроциркулаторната единица са такива, че в някои капиляри се осъществяват предимно филтрационни процеси, а в други – реабсорбтивни. В някои органи съобразно със специфичната функция филтрация се осъществява почти по целия ход на капилярите (гломерулните капиляри в бъбрека, където налягането е значително по-високо отколкото в системните). На други места (стомашно-чревен тракт след нахранване, перитубулни капиляри в бъбрека) Старлинговите сили определят осъществяването на реабсорбция по цялата дължина на капилярите.

Лимфна система

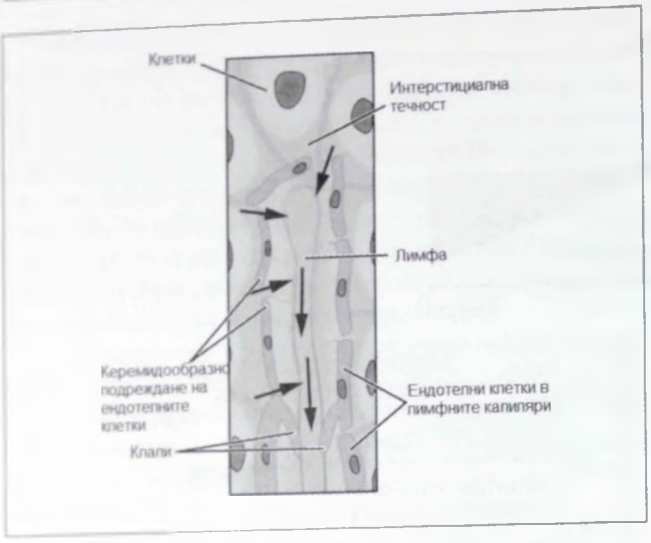
Лимфната система представлява допълнителна съдова система, която изпълнява няколко важни функции, свързани с работата на сърдечно-съдовата, храносмилателната, дихателната и имунната система в организма. Лимфни съдове липсват само в ЦНС, епидермиса, ендомисиума и костите.

Лимфната система има задачата да връща в съдовата система попадналите в интерстициума белтъци и излишното количество филтрирана течност. По този начин се поддържа оптимален обемът на вътресъдовата и междуклетъчната течност.

За разлика от ССС лимфната система е *отворена*



Фиг. 7.61. Устройство на лимфната система. За 24 часа в артериалния край на капилярите се филтрират около 20 литра течност към интерстициалното пространство. От тях 17 литра се връщат във венозния край на капилярите, а останалите 3 литра и минималното количество преминали към интерстициалната течност белтъци постъпват в отворените лимфни капиляри и по пътя на лимфните съдове постъпват обратно в кръвообращението.



Фиг. 7.62. Устройство на лимфен капиляр. Липсва базална мембрана. Ендотелните клетки са подредени керемидообразно, което пречи на лимфата да се върне обратно в интерстициума.

Фиг. 7.63. Деформация на крака вследствие на нарушен лимфен отток.

(Фиг. 7.61). Лимфните капиляри дренират междуклетъчното пространство. Керемидообразното подреждане на ендотелните клетки, изграждащи стената им, позволява навлизането на течност, когато тъканното налягане се повиши (при увеличено количество филтрирана течност), но не позволява връщането й назад към интерстициума. Липсата на базална мембрана прави лимфните капиляри по-пропускливи за високомолекулните белтъци. Влакнести образувания "закотвят" лимфните капиляри към съединително-тъканните структури на интерстициума. Вътре в лимфните съдове има клапни образувания, които подпомагат еднопосочния лимфен ток (Фиг. 7.62).

Нормалното количество лимфа, което се образува за 24 h е 2 до 3 l. Всички фактори, които увеличават филтрацията, стимулират образуването на лимфа. На първо място това е повишеното хидростатично капилярно и/или венозно налягане, пониженото КОН и увеличения пермеабилитет на капилярите. Лимфата в лимфните капиляри е бистра жълтеникава течност, която *е близка по състав до плазмата, но съдържа по-малко белтъци.*

Микроорганизми и чужди тела попадат в лимфата от междуклетъчната течност, като по този начин достигат до регионалните лимфни възли. При преминаването си през лимфните възли лимфата се обогатява на клетки, предимно лимфоцити. Лимфата в различните органи може да варира по състав. Например лимфата от тънкото черво, особено след нахранване, е с много високо съдържание на мастни киселини и моноацилглицероли и носи наименованието *хилус*. Тя участва в реабсорбцията на липидите. Чернодробната лимфа е с високо съдържание на белтъци, поради високата пропускливост на чернодробните синусоиди.

Лимфата от долната част на тялото и от лявата половина на главата, гръдния кош и лявата ръка се влива в гръдния проток и чрез него в лявата v. subclavia. Лимфата от дясната половина на главата и гръдния кош и от дясната ръка се влива в d. lymphaticus dexter и чрез него в дясната v. subclavia.

Липсата на аналогичен на сърцето помпен механизъм в лимфната система определя необходимостта от спомагателни фактори, които да осъществяват придвижването й към венозната система. Основните механизми са:

1. Лимфна помпа – осигурява се от съкратителни белтъци в ендотелните клетки на лимфните капиляри, при чието съкращение течността се придвижва към по-големите лимфни съдове. В клетките на лимфните капиляри и малките лимфни съдове се наблюдава ритмична съкратителна активност.

2. Съкращения на гладко-мускулните клетки в стената на лимфните съдове, които ги обхващат като пръстени.

3. Притискане и изтласкване на съдържимото по хода на лимфната система от скелетните мускули и от пулсациите в намиращите се в съседство артерии, а клапите не позволяват ретроградния лимфен ток.

Нарушаването на механизмите на лимфен дренаж в дадена част на тялото е свързано с увеличаване на количеството на междуклетъчната течност (оток). Най-драстични промени в тези механизми се наблюдават при тропическото заболяване филариоза, по името на паразитите от рода Filaria, които имат афинитет към лимфните съдове. Паразитите предизвикват пълно запушване на отводящите лимфни съдове, в резултат на което се получава натрупване на междуклетъчна течност и тежка деформация на крака (най-честата локализация на паразитите). Заболяването се нарича още *елефантиаза* (болест на слонския крак) (Фиг. 7.63).

Подобна деформация се получава и при тежки промени във венозния отток от долните крайници, най-често при варици на венозните съдове, когато в резултат от повишеното венозно налягане също се увеличава произведената междуклетъчна течност и отоци. Повишеното интерстициално налягане затруднява както артериалния кръвоток (трофични нарушения), така и лимфния отток. Развива се състоянието *псевдоелефантиаза.*

Движение на кръвта във вените

Вените са съдовете, по които кръвта се връща към сърцето. Наред с тази пасивна роля вените са резервоар на значително количество кръв, което при определени условия може да бъде насочено към други отдели на циркулацията (резервоарна функция на венозната система). По този начин вените участват в регулацията на МО - чрез промяна във венозния приток (преднатоварването).

Функционална морфология. Структурата на венозните съдове значително се различава от тази на съответстващите им артерии (Фиг. 7.64).

Стената на вените е по-тънка, съдържа много по-малко еластични влакна, което определя и по-големия им лумен.

Същевременно във венозната стена се намират гладко-мускулни клетки, които получават значителна симпатикусова инервация. Структурните особености на венозните съдове определят много *по-големия им комплайънс* в сравнение с този на артериалните съдове. Докато комплайънсът на артериалната система в областта около нормалната операционна точка е 2 ml/mm Hg, комплайънсът на венозната система за налягания около 5 -10 mm Hg е 100 ml/mm Hg (Фиг. 7.65).

Големият венозен комплайънс обяснява защо малки промени в налягането водят до значителни промени в съдържащия се обем кръв във венозната система.

Градиентът в налягането между венозните съдове на системното кръвообращение и дясното предсърдие е сравнително малък – около 10 – 15 mm Hg. В легнало положение този градиент е достатъчен, за да осигури връщането на кръвта към сърцето. В изправено положение условията значително се променят и затова в организма съществуват редица механизми, които подпомагат кръвния поток във вените. При изправяне на тялото към налягането, което съществува в съдовата система, се добавя действието на земното притегляне (Фиг. 7.66). За всеки сантиметър под нивото на сърцето (нивото на трето ребро) към налягането се прибавя по 0,77 mm Hg, а над нивото на сърцето – същата стойност се изважда. Шийните вени обикновено колабират при достигане на стойности на налягането около 0, но вените в синусите на dura mater не могат да колабират поради твърдата обвивка. Налягането в тях е субатмосферно (около 10 mm Hg под атмосферното). При отворена черепно-мозъчна травма това субатмосферно налягане създава риска от засмукване на въздух и възникване на *въздушна емболия*. Във вените на подбедриците и стъпалата налягането става значително по-високо отколкото в легнало положение (на 100 cm под нивото на сърцето се добавят 77 mm Hg от земното притегляне).

Всъщност при изправено положение на тялото пресорният градиент в циркулацията не се променя, защото земното притегляне действа, както върху артериалните, така и върху венозните съдове. Получава се, обаче, значително *преразпределение* на циркулиращия обем кръв. Поради големия венозен комплайънс повишаването на венозното налягане води до задържане на голямо количество кръв във вените на долната част на тялото. Това силно редуцира венозния приток към дясното предсърдие и води до намаляване на МО.

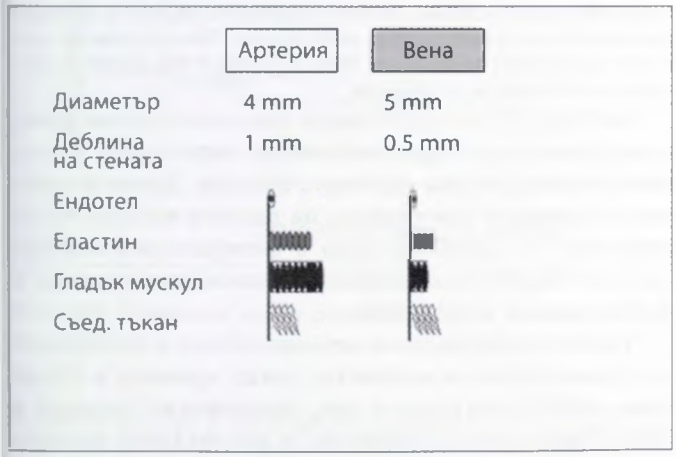
При някои индивиди (млади момичета и жени, хипотоници) след рязко изправяне се получава причерняване и синкопални явления поради силното намаляване на МО и на мозъчния кръвоток – явлението се нарича *ортостатизъм*.

Механизми, които подпомагат връщането на кръвта към сърцето (Фиг. 7.67):

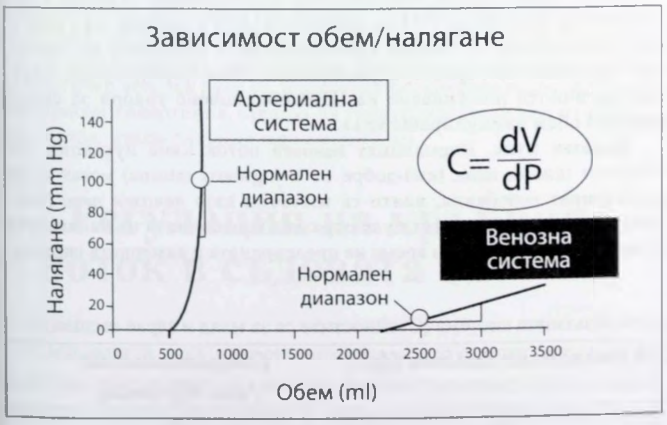
1. На първо място връщането на кръвта в изправено положение се подпомага от *съкращението на скелетните мускули* (*"мускулна помпа"*), които "изстискват" дълбоките вени и по този начин благоприятстват придвижването на кръвта към дясното предсърдие. При продължителен неподвижен стоеж в изправено положение, поради липсата на "мускулната помпа" повишеното венозно налягане води до нарушаване на равновесието между филтрацията и реабсорбцията и поява на отоци около глезените.

При хора с професии, свързани с продължително изправено положение без особени движения – напр. стоматолози, учители, особено в съчетание с наследствено придобита слабост на съединителната тъкан, се развива патологично разширение на венозните съдове на долните крайници – *варици*. Както вече бе посочено, нарушенията във функцията на венозната система, микроциркулацията и лимфната система водят до поява на отоци, трофични разстройства и дори до некроза – варикозни язви.

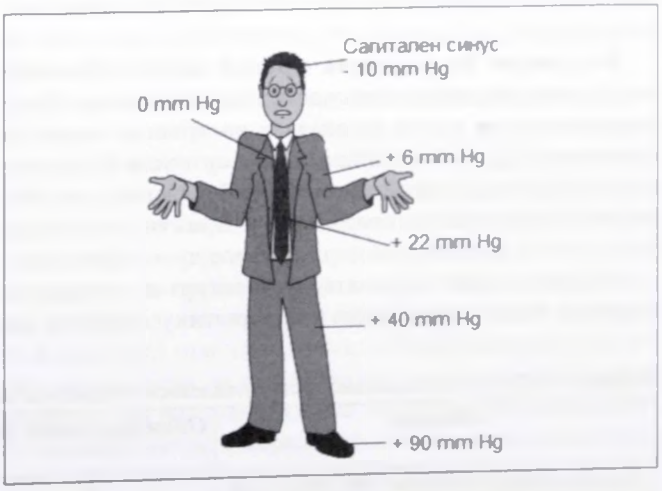
2. "Мускулната помпа" работи особено ефективно в



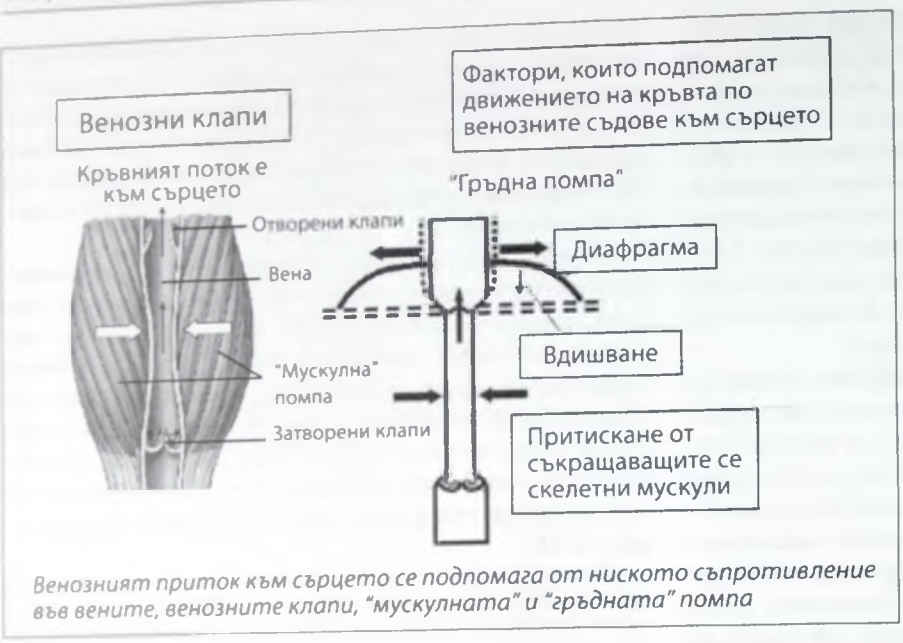
Фиг. 7.64. Структурни особености на стената на съответстващите си артерия и вена, които определят специфичните им функции.



Фиг. 7.65. Сравнение между комплайънса на артериалната и венозната система.



Фиг. 7.66. Действие на земното притегляне върху венозното налягане в различни части на тялото при изправено положение.



Фиг. 7.67. Фактори, които подпомагат връщането на кръвта към сърцето.

комбинация с *венозните клапи*. Обикновено венозните клапи са изградени от 2 платна, които позволяват само антерограден поток, по посока към сърцето. По този начин те разделят венозните съдове на по-малки колони, върху които действа земното притегляне, и в комбинация със съкращенията на скелетните мускули благоприятстват намаляването на венозното налягане в долната част на тялото.

3. Някои анатомични структури подпомагат движението на кръвта във вените, като възпрепятстват връщането на кръвта назад. Такива са l. inguinale и диафрагмата.

4. *"Гръдна помпа"* се нарича всмукващият ефект на дихателните движения върху венозната кръв от долната празна вена. При вдишване субатмосферното налягане в интраплевралното пространство нараства по абсолютна стойност, при което нараства и венозният приток. При усилена физическа активност, когато дихателните движения са по-дълбоки и по-чести, това е един от механизмите за увеличаване на венозния приток заедно със засиления ефект от страна на скелетните мускули.

Регулация на венозния кръвен поток. По-големият лумен на венозните съдове определя по-малкото съпротивление, което те оказват на кръвния поток в сравнение със съответстващите им артерии. За разлика от артериите вените имат нисък базален тонус. Освен това вените не се повлияват от промяна в концентрацията на местните съдоразширяващи метаболити.

От друга страна гладката мускулатура на венозните съдове е богато инервирана от симпатикусовия дял на ВНС. В гладко-мускулните клетки се намират α-адренергични рецептори, така че при симпатикусова стимулация се наблюдава изразена веноконстрикция (вените са дори по-чуствителни към симпатикусовите медиатори от артериите). Намаляването на диаметъра на венозните съдове води до редуциране на количеството кръв, което се съдържа в тях и до увеличаване на венозния приток. По този начин венозната система участва в регулацията на МО на сърцето и в преразпределянето на циркулиращия обем кръв.

Венозно налягане – в периферните вени и централно. Обикновено венозната система се разделя на две области – голяма периферна и централна, която включва разположените в гръдния кош празни вени и дясното предсърдие.

Налягането в периферните вени за разлика от артериалното налягане зависи както от хидростатичното налягане, така и от външното налягане, упражнявано върху тънките венозни стени. Въпреки малкото съпротивление, оказвано от венозните съдове, на редица места вените се намират под външен натиск. Например налягането във v. subclavia е по-високо поради острия ъгъл, който прави над първото ребро. Вените в коремната област се намират под натиска на органите в коремната кухина. При интензивно мускулно съкращение мускулните вени се намират под мощното въздействие на скелетните мускули.

На Табл. 7.4 са представени данните за обема кръв, комплайънса и съпротивлението, характерни за основните области във венозната система. Прави впечатление големият комплайънс на дясната камера, което означава, *че малки промени в централното венозно налягане (ЦВН) биха довели до значителни промени в КДО и оттам в УО и МО.*

Тъй като централната венозна област е разположена сред еластични елементи, всяка промяна в обема кръв, който постъпва в нея, предизвиква промени в ЦВН. Нормалните стойности за централното венозно налягане са между 2 и 6 mm Hg, обикновено 4 mm Hg. При тази стойност за ЦВН има равновесие между венозния приток и МО.

ЦВН е много важен показател при проследяване на болен в интензивното отделение. Повишаването на ЦВН е признак на сърдечната недостатъчност поради едновременното потискане на помпената функция на сърцето и увеличения обем циркулираща кръв. Патологичното понижаване на ЦВН обикновено говори за силно намален обем циркулираща кръв.

Венозен пулс. Нормалният венозен поток няма пулсации. От големите шийни вени (най-добре от v. jugularis interna) могат да се регистрират колебания, които са известни като *венозен пулс* (Фиг. 7.68). Нормално венозният пулс отразява колебанията на налягането в дясното предсърдие по време на предсърдната и камерната систола.

Таблица 7.4. Данни за комплайънса и съпротивлението в отделните области на венозната система (Стойностите са за млад и здрав индивид).

Област	*Обем при покой (ml)*	*Комплайънс (ml/mm Hg)*	*Съпротивление (mm Hg/l/min)*
Дясна камера по време на диастола	30	24	0
Периферна венозна област	2 500	110	1
Централна венозна област	80	4	0

Фиг. 7.68. Крива на венозен пулс, съпоставена със синхронно регистрирани каротидна сфигмограма, фонокардиограма (ФКГ) и електрокардиограма (ЕКГ).

Фиг. 7.69. Зависимост между основната обмяна и големината на кръвния поток.

Вълната *a* се дължи на предсърдното съкращение. Втората вълна, *c*, се дължи на издаване на трикуспидалната клапа по посока на дясното предсърдие по време на изоволуметричното камерно съкращение. В края на камерната систола се наблюдава третата вълна *v*, която се дължи на увеличаване на обема на кръвта в празните вени и дясното предсърдие, докато трикуспидалната клапа все още е затворена. При заболяванията, при които има условия за повишаване на ЦВН, шийните вени увеличават размера си (вече не са колабирали), а пулсациите им стават видими. Най-честите причини за пораждане на такъв патологичен венозен пулс са десностранна сърдечна недостатъчност, белодробна хипертония, стеноза на трикуспидалната или пулмоналната клапа, някои ритъмни нарушения и др.

Регулация на кръвния поток в съдовата система

Основната цел на регулацията на кръвния поток е да осигури доставката на необходимия кислород (и източници на енергия) съобразно с непрекъснато изменящите се потребности на отделните органи и системи. *Както вече бе посочено кръвният поток през даден орган зависи от перфузионното налягане (градиента в налягането) и от съпротивлението на неговите съдове, и то в най-голяма степен от съпротивлението на артериолите.*

Оттук следва, че контролът върху кръвния поток през даден орган се осъществява чрез промяна в тонуса на гладката мускулатура на артериолите. Възможностите на регулаторните влияния се увеличават благодарение на съществуването на базален тонус на гладката мускулатура на артериолите. (вж. Гладки мускули).

Регулацията на кръвния поток чрез промяна в съдовото съпротивление (съдоразширяване или съдосвиване) се осъществява благодарение на координираното действие на два типа механизми:

1. Локални механизми.
   - Бърз контрол
   - Дълготрайна регулация
2. Системни механизми.
   - Хуморална регулация
   - Нервна регулация

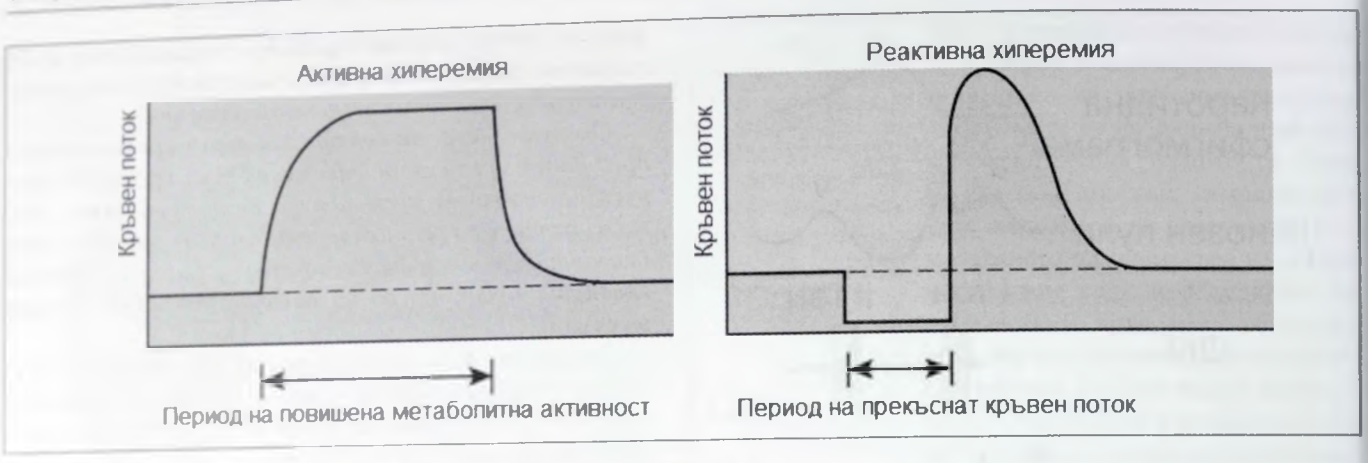
Локални механизми за регулация на кръвния поток. Във всеки орган съществуват повече или по-малко съвършени механизми за промяна на кръвния поток съобразно с активността на обмяната на веществата (Фиг. 7.69).

Бързите локални механизми на регулация се осъществяват главно на нивото на метаартериолите и капилярните сфинктери. Промяната в съпротивлението на тези съдове определя капилярния поток. В някои съдови области местната регулация доминира – напр. в миокарда и в мозъчното кръвообращение. Тези органи са изключително чуствителни към хипоксия и това определя предимството на локалните механизми.

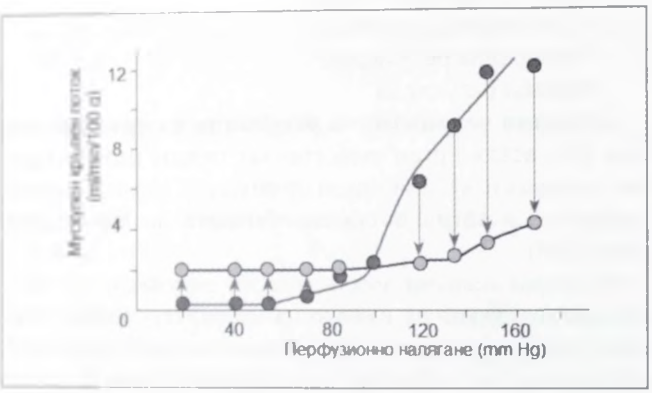
Локалните контролни механизми върху кръвния поток в повечето случаи вероятно действат успоредно и се подпомагат. *Метаболитната теория* обяснява вазодилатацията с натрупването на фактори със съдоразширяващ ефект при повишена функционална активност в даден орган (*функционална хиперемия*) или след спиране за кратко на кръвния поток (*реактивна хиперемия*) (Фиг. 7.70). Такива фактори са pCO_2, H^+, K^+, лактат, аденозин, както и повишаването на осмоларитета и местната температура. *Теорията за нуждата от кислород* обяснява съдоразширяването с недостига на кислород (и източници на енергия) за гладко-мускулните клетки.

Отделните органи притежават повече или по-малко изразена способност за *авторегулация* на кръвния поток. Под авторегулация разбираме относителното постоянство на количеството преминала кръв за единица време чрез нагаждане на съпротивлението съобразно с промените в перфузионното налягане (Фиг. 7.71).

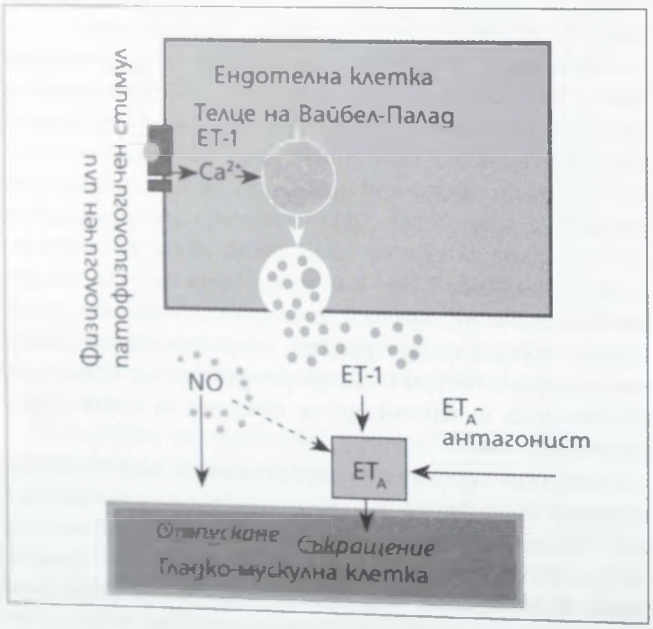
Според *метаболитната теория* авторегулацията се дължи на увеличаване на доставката на метаболити и кислород при нарастване на перфузионното налягане, което води до повишаване на тонуса на гладката мускулатура на приводящите съдове и до намаляване на кръвния поток. Според *миогенната теория* авторегулацията е резултат от присъщото свойство на висцералната гладка мускулатура да се съкращава при увеличаване на напрежението в стената на кръвоносния



Фиг. 7.70. Локални механизми на регулация на кръвния поток при повишена метаболитна активност (активна хиперемия) и след прекъсване на кръвния поток (реактивна хиперемия).



Фиг. 7.71. Авторегулация на кръвния поток.



Фиг. 7.72. Паракринни взаимодействия между ендотела и гладкомускулните елементи на съдовата стена. ET-1 – Ендотелин 1; ET_A (Ендотелин А) рецептор; NO – азотен оксид.

съд в резултат на повишеното налягане (според закона на Лаплас). При повишаване на перфузионното налягане и увеличаване на разтягането на съдовата стена се отварят механо-зависими калциеви канали в гладкомускулните клетки, при което тонусът им се повишава и съпротивлението нараства.

Авторегулация се наблюдава в почти всички органи, но тя е най-съвършена в бъбречното, мозъчното и коронарното кръвообращение.

Дълготрайните механизми на регулация са свързани с развитието на нови съдове в областите, подложени на *исхемия*. Например при стеноза на някои от коронарните съдове под влияние на съдовите растежни фактори се развиват колатерални съдове, които заместват функцията на засегнатите. Обратно, при възникване на условия на повишено pO_2 в дадена тъкан, може да се наруши нормалното развитие на кръвоносните съдове.

Например в миналото кислородотерапията на респираторния дистрес синдром у недоносеното е предизвиквала тежко и необратимо увреждане на ретината, тъй като високото pO_2 е потискало развитието на кръвоносните съдове.

Взаимодействия между ендотела и гладко-мускулните клетки в кръвоносните съдове. Когато говорим за регулация на съдовия тонус и на кръвния поток не трябва да забравяме, че ендотелните клетки всъщност са една огромна ендокринна жлеза. Физиологично активните продукти на ендотела осъществяват изключително фини и сложни паракринни регулаторни въздействия върху близко разположените гладко-мускулни клетки (Фиг. 7.72).

При движението на кръвта ендотелът е подложен на *силите на плъзгане*, които действат тангенциално върху ендотелната стена и стимулират производството на *азотен оксид* и *простагландини* от ендотелните клетки. Те предизвикват отпускане на гладко-мускулните клетки чрез намаляване на концентрацията на калция в цитозола. Този ефект има допълнително значение за намаляване на агрегацията на тромбоцитите и по този начин за запазване на течното състояние на кръвта. Едновременно с това ендотелните клетки произвеждат *ендотелин-1*, един от най-мощните вазоконстриктори и стимул за пролиферацията и ремоделирането на гладката мускулатура.

Между съдоразширяващите и съдосвиващите ендотелни фактори съществува баланс, нарушаването на който води до промяна в съдовия тонус.

Съгласуване на кръвния поток през артериолите и приводящите артерии. Увеличаването на кръвния поток през артериолите в резултат на действието на

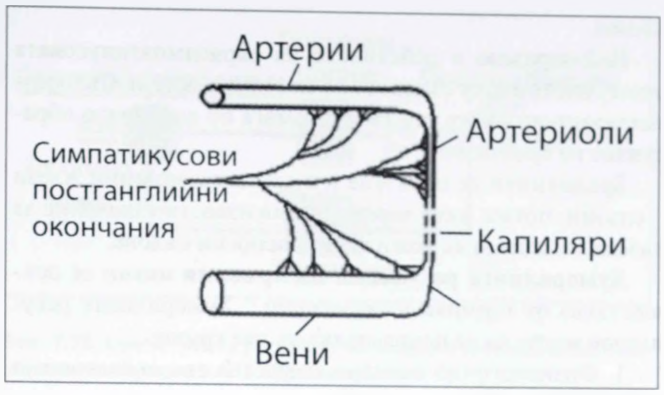
различните местни фактори води до нарастване на силите на плъзгане и по този механизъм до увеличаване на производството на азотен оксид. Крайният ефект от действието на азотния оксид е понижаване на концентрацията на свободните калциеви йони в цитозола и намаляване на тонуса на гладката мускулатура в кръвоносните съдове. Вероятно по този начин се постига и намаляване на съпротивлението в приводящите артерии от мускулен тип. Така се постига равновесие между артериалния и артериоларния кръвен поток съобразно с функционалната активност на тъканта.

Системни механизми за регулация на кръвния поток. Независимо от съществуването на локалната регулация, в организма действат и системни механизми за контрол върху съдовия тонус и кръвния поток. Естествена е необходимостта от координиращи системи, тъй като при определени условия е възможно местните нужди да надвишат многократно минутния обем на сърцето. Затова съществуват системни нервни и хуморални механизми, които са част от еферентните пътища на сърдечно-съдовия център, и които във всеки момент разпределят минутния обем съобразно потребностите на най-активните за дадения момент тъкани.

Нервната регулация се осъществява от ВНС. Симпатикусовите постганглийни окончания достигат до гладката мускулатура на всички кръвоносни съдове, като освобождават норадреналин като основен медиатор. Най-богато инервирани са резистивните или разпределителните съдове – артериолите, докато големите еластични артерии почти не подлежат на нервен контрол. Капацитивните венозни съдове също получават значителна симпатикусова инервация, което позволява да се променя тяхният комплайънс (Фиг. 7.73). В условия на покой постганглийните вазоконстрикторни симпатикусови окончания към кръвоносните съдове показват базална активност, в резултат на което тонусът на артериолите е по-висок, отколкото е присъщият им собствен тонус. *Тази особеност позволява чрез увеличаване или понижаване на честотата на акционните потенциали съдовото съпротивление да се променя и в двете посоки.*

Симпатикусовият ефект зависи от вида и активността на адренергичните рецептори в съдовата гладка мускулатура. Вегетативните ефекти върху кръвоносните съдове от различни съдови области са обобщени на Табл. 7.5 в зависимост от преобладаващите рецептори в тях.

Както се вижда на таблицата симпатикусовата стимулация предизвиква значително покачване на съпротивлението и намаляване на кръвния поток в съдовете, където преобладават α-адренергичните рецептори. Такъв е ефектът в кожните, спланхниковите и бъбречните артериоли и в системните вени. В резултат от взаимодействието



Фиг. 7.73. Симпатикусова инервация на кръвоносните съдове. Капилярите нямат инервация.

на норадреналина с α-адренергичните рецептори чрез Gs-белтък се стимулира фосфолипаза С и се повишава концентрацията на втория посредник ИФ$_3$, което води до освобождаване на Ca^{2+} от калциевите депа.

В областите, където има β_2-адренергични рецептори, се наблюдава вазодилатация, като този ефект се подсилва от локалните механизми. В резултат от взаимодействието на медиатора с β_2-адренергичните рецептори чрез Gs-белтък се увеличава активността на аденилатциклазата, повишава се концентрацията на цАМФ, при което в крайна сметка намалява фосфорилирането на леката верига на мнозина. Такъв отговор се наблюдава например в работещите мускули и в коронарното кръвообращение.

За разлика от повечето органи гладката мускулатура на кръвоносните съдове не навсякъде получава двойна вегетативна инервация. Парасимпатикусови нервни окончания достигат само до някои от съдовите области: до съдовете на слюнните жлези, до мозъчните обвивки и мозъчните кръвоносни съдове, до съдовете на половите органи, пикочния мехур и крайните отдели на дебелото черво. *Тъй като основните резистивни съдове в нашето тяло (в скелетните мускули) не получават парасимпатикусова инервация, а там където има парасимпатикусови влияния, те са свързани поскоро със специфичната функция на органа, парасимпатикусовият дял на ВНС на практика не участва в регулацията на съдовото съпротивление и повлиява кръвния поток само в посочените по-горе съдови об-*

Таблица. 7.5. Ефекти на ВНС върху гладката мускулатура на кръвоносните съдове в зависимост от намиращите се в тях рецептори.

Ефекторни органи	Рецептор (вид)	Симпатикусова стимулация	Парасимпатикусова стимулация
Артериоли			
Коронарни	α, β_2	Констрикция+, дилатация ++*	
Кожни	α	Констрикция+++	
Мускулни	α, β_2	Констрикция++, дилатация ++*	
Мозъчни	α	Констрикция (слаба)	Дилатация (?)
Белодробни	α, β_2	Констрикция+, дилатация +	
Спланхникови, бъбречни	α	Констрикция+++	
Слюнни жлези	α	Констрикция++	Дилатация+++
Системни вени	α	Констрикция+++	

*In situ доминира вазодилатацията поради метаболитните регулаторни ефекти.

ласти.

Най-изразено е действието на парасимпатикусовата стимулация върху съдовете на слюнните жлези. Съдоразширяващият ефект там се подпомага от локалното образуване на *брадикинин*.

Брадикинин се образува и в други екзокринни жлези – слъзни, потни, като вероятно има известно значение за вазодилатацията на кожните кръвоносни съдове.

Хуморалната регулация на кръвния поток се осъществява от *хормони* и *автакоиди* [3]. Хуморалните регулатори могат да се подразделят на две групи:

1. Физиологично активни вещества със *съдосвиващо действие*:

– Хормоните на надбъбречната сърцевина *адреналин и норадреналин* – по химична структура те са идентични с медиаторите на постганглийните окончания на симпатикусовите нервни влакна. Съществуват различия между функционалното действие на медуларните хормони и симпатикусовите медиатори.

В състояние на покой значението на циркулиращите катехоламини е минимално. В състояние на стрес при освобождаване на по-голямо количество катехоламини те могат да участват в регулацията на съдовия тонус, като в скелетните мускули съдовото съпротивление намалява поради преобладаващия ефект на адреналина върху β_2-адренорецепторите. Общото съдово съпротивление леко намалява, въпреки че в другите съдови области се наблюдава вазоконстрикция.

– *Ангиотензин II* е активният фактор на системата ренин-ангиотензин (вж. Ренин-ангиотензинова система). Той е един от мощните вазоконстриктори, който действа върху мембранните ангиотензинови рецептори от тип 1 в гладко-мускулните клетки. В резултат на активиране на фосфолипаза С се увеличава производството на $ИФ_3$. Вторият посредник $ИФ_3$ повлиява съответния лиганд-зависим калциев канал върху саркоплазмения ретикулум и повишава концентрацията на свободните калциеви йони. В условия на трайна стимулация ангиотензин II има мощен вазоконстрикторен ефект върху всички артериоли, така че води до повишаване на общото съдово съпротивление и на артериалното налягане. Освен вазоконстрикторния ефект, ангиотензин II има значение и за пролиферацията на гладко-мускулните клетки при трайната хипертония (ремоделирането на съдовата стена). По тази причина блокерите на конвертиращия ензим имат благоприятно действие не само върху артериалното налягане, но и като профилактика на морфологичните промени в съдовата стена.

– *Вазопресинът* (вж. Антидиуретичен хормон) има мощен вазоконстрикторен ефект, като действа върху V_1-рецептори в гладката мускулатура на съдовата стена. Вторият посредник и тук е $ИФ_3$ с последващо повишаване на свободната концентрация на Ca^{2+}. При физиологични условия концентрацията на този пептид е недостатъчна, за да се прояви съдосвиващото му действие. В условия на изразена хиповолемия или хеморагия, обаче, се постига концентрация, която има значение за поддържане на налягането почти в нормални граници.

– *Ендотелин-1* участва в местната регулация на кръвния поток. В случай на увеличена стимулация (хипоксия, механични фактори) може да се повиши нивото и на циркулиращия ендотелин-1 и да се повлияе съдовото съпротивление.

2. Физиологично активни вещества със *съдоразширяващо действие*:

– *Брадикининът* е представител на група пептиди, наречени *кинини*. Те се произвеждат от високомолекулни предшественици, наречени *кининогени*. В плазмата протеолитичният ензим *калликреин* води до производството на активния брадикинин, а в тъканите – на *лизилбрадикинин*. Брадикининът предизвиква дилатация на артериолите и увеличава капилярната пропускливост, в резултат на което нараства количеството филтрирана течност. Вероятно брадикининът не участва във физиологичната регулация на съдовия тонус, но има значение за увеличаването на кръвния поток при възпаление, в екзокринните жлези на храносмилателната система и кожата, и в бъбрека.

– *Хистаминът* се освобождава при увреждане, възпаление или алергична реакция от мастоцитите и мигрирали базофилни левкоцити в тъканите. Той също предизвиква изразена дилатация на артериолите и силно нарастване на капилярната пропускливост. Отделянето на голямо количество хистамин е един от патогенетичните механизми на алергичния шок, тъй като възниква рязко намаляване на общото съдово съпротивление.

3. Електролитни нарушения. Хиперкалиемията, хипермагнезиемията, хиперкапнията (повишаване на pCO_2) и ацидозата водят до вазодилатация.

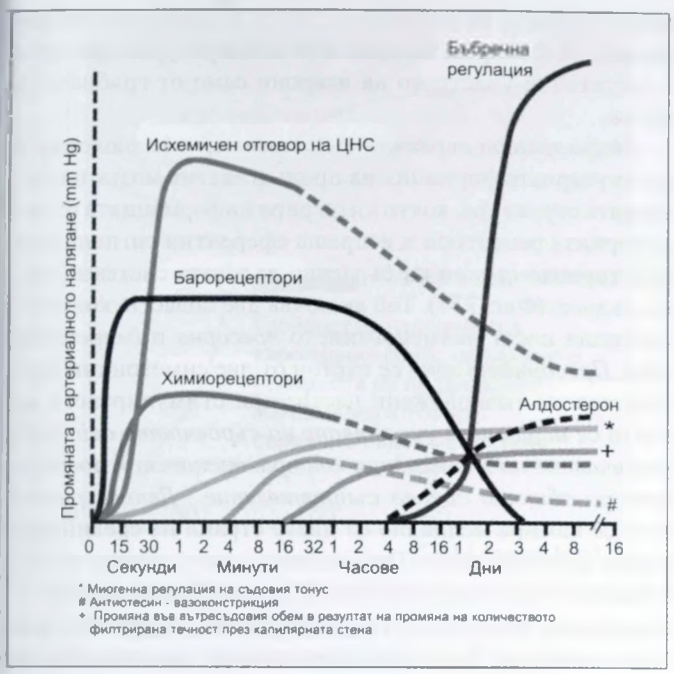
Регулация на артериалното налягане

Поддържането на оптималния поток на кръвта през различните тъкани е свързано с поддържане на оптимално артериално налягане и общо съдово съпротивление. От друга страна трайното повишаване на кръвното налягане повишава риска от възникване на редица сериозни нарушения в сърдечно-съдовата система като миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, периферна съдова болест и др.

На Фиг. 7.74 се вижда, че съществуват три групи механизми, които участват в поддържане на артериалното налягане: бързи, междинни и дълготрайни. Прави впечатление, че бързите механизми са много ефективни, но техният ефект се изчерпва сравнително бързо. Дълготрайната регулация се включва по-късно, но ефективността й остава непроменена.

Краткотрайната регулация на налягането се осъществява по механизма на отрицателната обратна връзка (Фиг. 7.75). *Информацията от периферните рецептори за промяна в артериалното налягане (регулирана величина) се изпраща до сърдечно-съдовия център в продълговатия мозък, където се сравнява с генетично зададено ниво, информацията се обработва в интегриращите структури и при несъответствие чрез еферентните механизми*

3 Автакоиди – физиологично активни вещества с биологичен произход, които достигат до прицелната структура по пътя на телесните течности. Основни представители на автакоидите са простагландините, ангиотензинът, ендотелините, азотният оксид, серотонинът, хистаминът, кинините и др. Всички автакоиди имат ефект върху гладката мускулатура на кръвоносните съдове – съдосвиващ или съдоразширяващ.



Фиг. 7.74. Механизми на регулация на артериалното налягане – бързи, междинни и дълготрайни.

(ВНС, хуморални фактори) се повлияват ефекторните органи (сърце, съдове) в посока, обратна на първоначалната промяна.

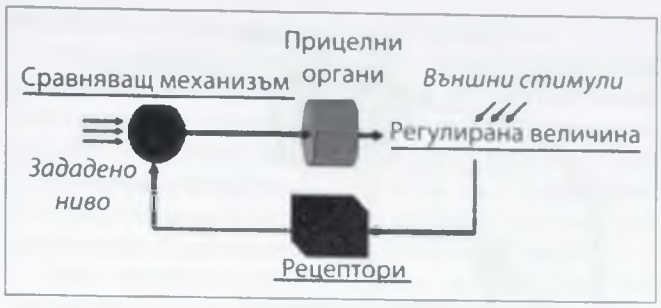
Зададената стойност на артериалното налягане може да бъде променена при определени условия, напр. по време на физическо натоварване тя се повишава с 15-20%, т.е. регулацията се осъществява спрямо вариираща в зависимост от поведението на организма зададена стойност.

Краткотрайната регулация на артериалното налягане се осъществява на базата на информация от няколко вида рецептори:

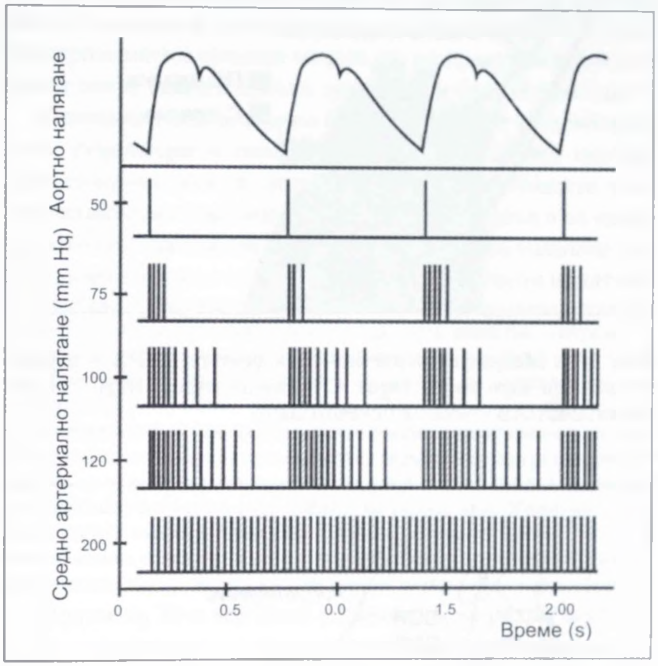
1. Артериалните барорецептори са механорецептори, разположени в стената на големите еластични артерии на системното кръвообращение – аортната дъга и каротидния синус. Информацията от каротидните барорецептори се изпраща по влакна на n. glossopharyngeus, а от аортните - по n. vagus. Рецепторите представляват некапсулирани нервни окончания, които са тонично активни, като реагират на разтягане пропорционално на средното артериално налягане. Освен това барорецепторите реагират и на скоростта на промяната на артериалното налягане по време на фазата на изтласкване (Фиг. 7.76). При трайно повишаване на налягането барорецепторите се адаптират и честотата на аферентните акционни потенциали намалява, което води и до намаляване на тяхната ефективност.

Местоположението на барорецепторите е от изключително значение за поддържане на нормално перфузионно налягане в областта на мозъчното кръвообращение. Затова и аферентните нерви са известни като *буферни нерви.*

2. Артериални химиорецептори. Те са разположени в съседство с барорецепторите (в областта на glomus caroticum и glomus aorticum), активират се от понижаване на pO_2, повишаване на pCO_2 и от ацидоза, като имат основно значение за регулацията на дишането (вж. Дихателна система). Аферентни импулси от периферните химиорецептори достигат и до медуларния вазомоторен център и могат да вземат участие и в регулацията на сърдечно-съдовата система.



Фиг. 7.75. Краткотрайна регулация на артериалното налягане - механизъм на отрицателната обратна връзка.

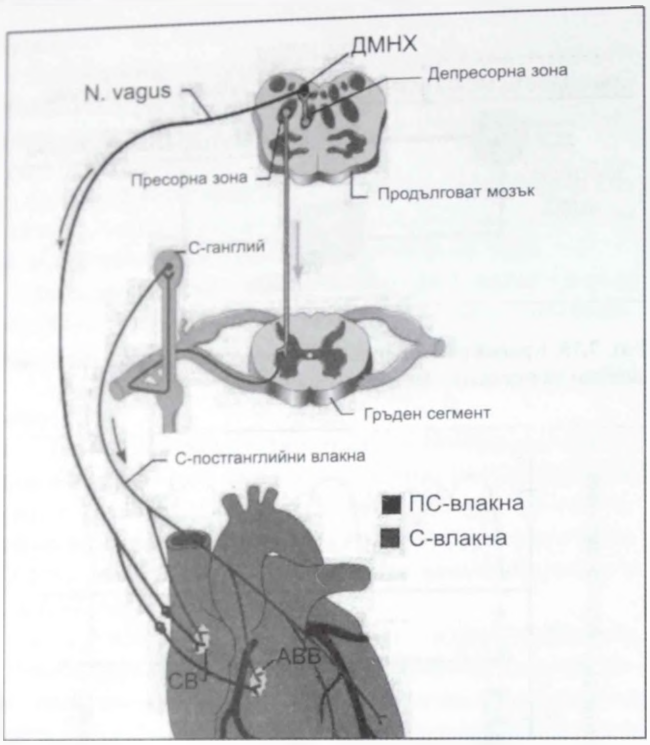


Фиг. 7.76. Честотата на акционните потенциали по аферентните нервни влакна от каротидните барорецептори нараства пропорционално на средното артериално налягане (САН), като се наблюдава и фазово участяване по време на систола. При стойности на налягането над 180 mm Hg ефектът се насища.

3. Предсърдните рецептори са разположени на границата на дясното предсърдие и големите венозни съдове и също са механорецептори. Те биват два вида - тип А, които се активират по време на предсърдната систола, и тип В, които се активират по време на пълнене и разтягане на предсърдието. Тъй като се намират в област на ниско налягане, стимулът за активирането на рецепторите от тип В е увеличаването на обема циркулираща кръв (хиперволемията) и на венозния приток – затова и понякога се наричат обемни рецептори. Тип В-рецепторите имат по-голямо значение за поддържане на нормалния обем циркулираща кръв и на артериалното налягане.

4. Други рецептори. Съществуват многобройни други рецептори, които могат да повлияят артериалното налягане – механорецептори (разтягане) и химиорецептори (никотин, брадикинин, хистамин) в камерната мускулатура или в белодробните съдове (капсаицин, вератрин, белодробна хипертония и оток), болкови рецептори и др.

Сърдечно-съдов център. Рефлексите, които участват в регулацията на сърдечно-съдовата система, включват неврони от различни структури на ЦНС. Например за



Фиг. 7.77. Медуларен сърдечно-съдов център. ДМНХ – дорзално моторно ядро на N. vagus; С – симпатикусов; НСА – Nodus sinoatrialis; НАВ - Nodus atrioventricularis.

Фиг. 7.78. Схема на взаимовръзките между основните зони в продълговатия мозък, които повлияват сърдечно-съдовата система. НТС – Nucleus tractus solitarii; РВЛМ – рострална вентролатерална медула; КВЛМ – каудална вентролатерална медула; НА – N. ambiguous; ДМНХ – дорзално моторно ядро на n. vagus; ПС – парасимпатикусови; ИМЛ – интермедиолатерални колони на гръбначния мозък; IX – n. glossopharyngeus; X – n. vagus; СОЯ – Nucleus supraopticus; ПВЯ - Nucleus paraventricularis.

осъществяване на симпатикусовите съдодвигателни рефлекси в отговор на болково или температурно дразнене е достатъчно участието на неврони само от гръбначния мозък.

Медуларният сърдечно-съдов център е разположен в ретикуларната формация на продълговатия мозък и е основната структура, която интегрира информацията от периферните рецептори и изпраща еферентни сигнали към ефекторните органи на сърдечно-съдовата система (сърце, съдове) (Фиг. 7.77). Той включва две области, които по традиция носят наименованието *пресорна* и *депресорна* зона. *Пресорната зона* се състои от две симетрични дорзолатерално разположени части, при стимулирането на които се наблюдава *участяване на сърдечната дейност, увеличаване на миокардния контрактилитет* и *повишаване на общото съдово съпротивление. Депресорната зона* се намира медиално от двете страни на срединната линия и по-каудално. При нейното стимулиране се наблюдават *обратните ефекти*. И двете области са *тонично активни*, като между тях съществуват *реципрочни задръжни влияния*. През последните години тези класически представи са допълнени от множество нови факти (Фиг. 7.78).

Информацията от барорецепторите (и от другите рецептори на висцералната сетивност) достига до N. tractus solitarii (НТС). Възбудни глутаматергични неврони от НТС окончават върху преганглийните парасимпатикусови неврони в дорзалното моторно ядро на n. vagus и n. ambiguous (класическата депресорна зона), които изпращат еферентни задръжни влияния към сърдечния мускул. НТС повлиява и пресорната зона на сърдечно-съдовия-център. Възбудни глутаматергични влияния от НТС достигат до каудалната вентролатерална област на продълговатия мозък (КВЛМ), а оттам задръжни ГАМК-ергични неврони инхибират ростралната група тонично активни неврони във вентролатералната медула (РВЛМ). Доказано е, че тези тонично активни неврони в РВЛМ (елемент от класическата пресорна зона) изпращат информация директно до преганглийните симпатикусови неврони в интермедиолатералните колони на гръбначния мозък и по този начин участват в поддържането на артериалното налягане при покой.

Стимулирането на много допълнителни зони в *ретикуларната формация на моста и средния мозък, лимбичната система* (особено в хипоталамуса, амигдала, септума, хипокампа) предизвиква промени в артериалното налягане. Това са области, които изпълняват ролята на висши вегетативни центрове и които имат значение за сърдечно-съдовите реакции, съпътстващи различни емоционални и стресови реакции, температурни промени и др. *Коровата двигателна зона* също повлиява сърдечно-съдовата система чрез „централната команда" (вж. по-долу).

Ефекторни механизми. Основните *ефектори* на рефлексите, които участват в бързата регулация на артериалното налягане са *сърдечният мускул* (промяната в честотата и силата на сърдечните съкращения) и *гладката мускулатура на кръвоносните съдове* – най-вече в областта на *артериолите* и *вените*. Тези ефектори се регулират от двата дяла на ВНС. При покой парасимпатикусовият тонус превалира над симпатикусовия, а при промяна в аферентната информация от основните рецептори се про-

Фиг. 7.79. Крива на барорефлексната чувствителност. На абсцисата са стойностите на артериалното налягане, а на ординатата – честотата на акционните потенциали по аферентните нервни влакна. АП – акционни потенциали.

меня вегетативният баланс и съответно – активността на посочените ефектори.

Артериалният барорефлекс е един от най-важните и съвършени механизми, участващи в краткотрайната регулация на артериалното налягане. При покачване на налягането *активирането на барорецепторите* води до стимулиране на преганглийните вагусови неврони и до забавяне на сърдечната честота. Едновременно с това чрез описаните междинни задръжни неврони в КВЛМ се инхибират тонично активните неврони в РВЛМ и се намаляват симпатикусовите влияния към сърдечния мускул (понижава се силата и честотата на сърдечните съкращения), спада общото съдово съпротивление и намалява венозният приток (Фиг. 7.77 и 7.78).

Ефективността на барорефлекса може да бъде оценена по промяната на сърдечната честота или на продължителността на сърдечния цикъл в отговор на единица промяна в артериалното налягане. В клиничната физиология се изследва барорефлексната чувствителност (БРЧ). Кривата на БРЧ (Фиг. 7.79) има сигмовиден ход, като барорецепторите са най-ефективни в средната ѝ стръмна част, където минимална промяна в налягането води до значителна промяна в сърдечната честота (продължителността на сърдечния цикъл). Операционната точка отговаря на нормалното средно артериално налягане в областта на големите артерии – около 100 mm Hg. Долната граница за активиране на барорецепторите е около 50 mm Hg, а прагът на насищане е 180 mm Hg. При намаляване на барорефлексната чувствителност наклонът на кривата намалява, а понякога при хипертоници се наблюдава и изместване на кривата надясно.

При понижаване на артериалното налягане *дезактивацията* на барорецепторите води до промяна във вегетативния баланс в посока на преобладаване на симпатикусовия тонус – нараства честотата и силата на сърдечните съкращения, повишава се тонусът на артериолите и на вените. Резултатът е връщане на артериалното налягане към нормалната му стойност.

Барорецепторите намаляват резките промени в налягането, но те не участват в дълготрайния контрол върху неговите стойности поради адаптацията си.

Затова при експериментална денервация или при увреждането им у хора (напр. при лъчелечение в шийната област) средната стойност на налягането не се променя, но вариациите му са с много по-голяма амплитуда.

Активирането на периферните химиорецептори при понижаване на pO_2 участва на първо място в регулацията на дишането. Независимо от това информацията, достигнала до N. tractus solitarii чрез стимулация на РВЛМ предизвиква *вазоконстрикция*, съответно и повишаване на съдовото съпротивление. Този рефлекс се включва едва при спадане на артериалното налягане под 80 mm Hg.

При патофизиологични условия се наблюдава *централният исхемичен отговор*. Това е последната защитна възможност на организма срещу настъпващата исхемия в ЦНС при екстремна хипотония (под 60 mm Hg). В отговор на стимулация от *централните химиорецептори* налягането се повишава до стойности над 200 mm Hg, като вазоконстрикцията е толкова мощна, че на практика кръвният поток спира освен в мозъка, миокарда и белите дробове.

Промените във венозния приток се улавят от *предсърдните рецептори* и повлияват сърдечно-съдовия център. При *хиперволемия* се задържат тонично активните пресимпатикусови неврони в продълговатия мозък и се намалява тонуса на *съпротивителните* и *капацитивните* съдове, което води до намаляване на артериалното налягане.

Особено е изразено намаляването на симпатикусовите влияния върху бъбречната функция, в резултат на което нарастват диурезата и натриурезата. Едновременно с това информация се изпраща и към предния хипоталамус, като се потиска и секрецията на антидиуретичния хормон (АДХ).

Интересно е, че при хиперволемия въпреки намаляването на симпатикусовата стимулация към съдовата гладка мускулатура сърдечната честота се повишава (особено ако изходната честота е била по-ниска). Този феномен е известен като *рефлекс на Бейнбридж (Bainbridge)*. Все още е спорен въпросът дали става дума за истински рефлекс, за който имат значение селективни централни влияния върху синусовия възел, или се касае само за местни въздействия от разтягане на клетките му.

В края на 20-и век беше установено, че разтягането на дясното предсърдие води и до отделяне на *атриалния натриуретичен пептид (АНП)*, който има много мощен *хипотензивен ефект* (заедно с диуретичното и натриуретичното си действие).

При хиповолемия се наблюдават точно противоположните ефекти – повишава се симпатикусовият тонус, нараства секрецията на АДХ и се стимулират съхраняващите натрий и вода механизми в бъбрека.

Допълнителни рефлексни влияния върху артериалното налягане. Освен изброените дотук най-важни рефлекси за краткотрайния контрол върху артериалното налягане, съществуват още много рефлексни влияния, които участват в регулацията на налягането при по-специални условия или в условия на патология.

1. Централна команда – така се обозначава рефлексната адаптация на сърдечно-съдовата система още преди началото на физическото натоварване. По време на волево мускулно усилие от коровата двигателна зона се изпращат сигнали и към сърдечно-съдовия и дихателен център за предварително нагаждане на функцията на кислород-транспортиращите системи към нуждата от увеличаване на кислородната доставка, като се повишава и "зададената стойност" на артериалното налягане в сравняващите структури. По време на физическото усилие допълнително значение за регулацията има и информацията от *мускулните* и *ставните* рецептори.

2. Емоции – повечето емоционални реакции са съпроводени от промени в сърдечно-съдовата система. При емоционален стрес обикновено се наблюдава генерализирано повишаване на симпатикусовия тонус, включително и *покач-*

ване на артериалното налягане. Този отговор е свързан със задния хипоталамус, откъдето сигнали достигат до медуларния сърдечно-съдов център. Силна уплаха или вълнение може да предизвика рязко спадане на налягането до колабс поради директни хипоталамични влияния върху симпатикусови холинергични неврони в гръбначния мозък и рязко понижаване на съдовото съпротивление в мускулите.

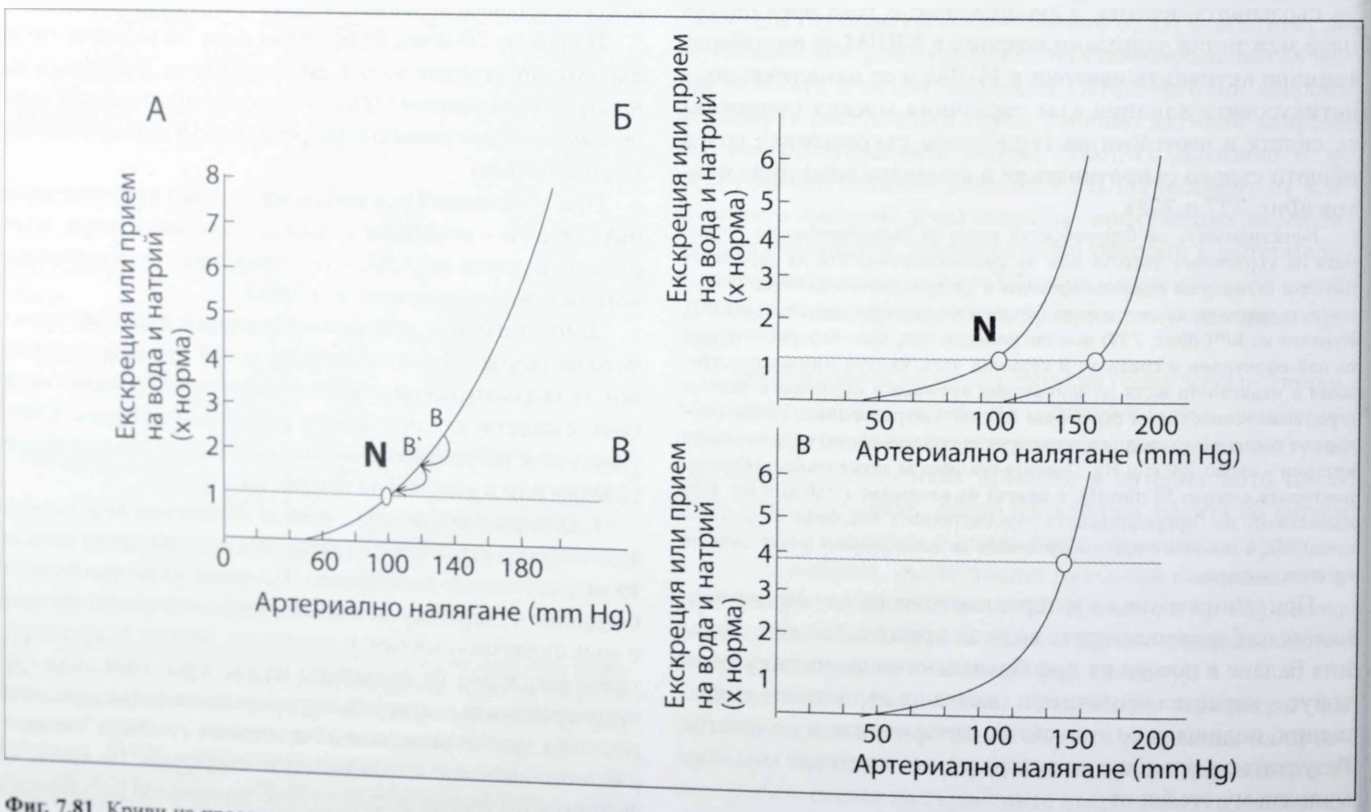
3. Рефлексен отговор на болка – обикновено информацията от болковите рецептори води до състояние, подобно на стресовото, съпроводено от покачване на артериалното налягане поради генерализирано повишаване на симпатикусовия тонус. В някои случаи на много силна *висцерална болка* е възможно да се наблюдава обратното състояние – вазовагален синкоп.

4. Кардиопулмонални рецептори извън предсърдните. Активирането на камерните механорецептори (стимулират се от разтягане) и химиорецептори (стимулират се от никотин, браликинин, хистамин, вератрин, контрастна материя и др.) води до потискане на миокардната функция и брадикардия. Реакцията в отговор на химиорецепторното дразнене е известна като рефлекс на Бецолд-Яриш (Bezold-Jarish).

Междинните механизми в регулацията на артериалното налягане се включват при изчерпване на ефективността на краткотрайните механизми (Фиг. 7.74). Междинни механизми са ренин-ангиотензин-алдостероновата система, собствената (миогенна) регулация на съдовия тонус и промените в количеството филтрирана течност на нивото на системните капиляри.

Намаляването на обема циркулираща кръв и на налягането стимулира производството на ренин, а оттам и на ангиотензин II и алдостерон. Промяната в съкратителната активност на гладко-мускулните клетки в стената на артериолите в отговор на разтягане има значение за регулацията на съдовото съпротивление. Хидростатичното налягане на нивото на капилярите определя количеството филтрирана течност към интерстициума и по този начин участва в поддържането на оптимален обем циркулираща кръв.

Фиг. 7.80. Значение на циркулиращия обем кръв за стойността на артериалното налягане.



Фиг. 7.81. Криви на пресорна диуреза и натриуреза. А. Точката на равновесие между нормалния прием на вода и натрий и екскрецията им съответства на нормалната стойност от 100 mm Hg за средното артериално налягане. При повишаване на налягането (т. В) в резултат на регулаторните механизми диурезата и натриурезата нарастват и постепенно налягането се нормализира (през т. В'). Б. При нарушение в бъбречната функция кривата на пресорната диуреза се измества надясно, при което точката на равновесие отговаря вече на стойност за налягането 160 mm Hg. В. При увеличаване на приема на натрий и последващото увеличаване на обема на циркулиращата кръв точката на равновесие пак се измества надясно и налягането се повишава.

Дълготрайна регулация на артериалното налягане. Най-важният постоянно действащ механизъм за поддържане на артериалното налягане, който не намалява ефективността си във времето, е бъбречният. Бъбрекът участва в регулацията на артериалното налягане чрез поддържане на *нормалния обем циркулираща кръв*. Ако циркулиращият обем кръв се увеличи, нарастват венозният приток, КДО и МО. *Увеличеният МО пряко и косвено, чрез повишаване на общото съдово съпротивление в резултат на авторегулация, води до повишаване на артериалното налягане (Фиг. 7.80).*

Бъбрекът е един от основните органи, които поддържат телесната хомеостаза. Всяка промяна в обема на циркулиращата кръв (съответно и на общото количество натрий в екстрацелуларната течност – вж. Водно-солева обмяна) води до промяна в *диурезата* и в *натриурезата*. Тази зависимост се представя много ясно от кривата на *пресорната диуреза* и *натриуреза* (Фиг. 7.81А). При повишаване на артериалното налягане се създават условия за увеличаване на количеството филтрирана течност. По нервен и хуморален път се намалява реабсорбцията на вода и натрий, в резултат на което екстрацелуларният обем и циркулиращият обем течност намаляват и налягането постепенно се връща към нормалната си стойност от 100 mm Hg.

При нарушения в бъбречната функция – по-малък брой нефрони при раждането, стеноза на бъбречната артерия с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, гломерулосклероза, нефректомия и др. кривата на пресорната диуреза се измества надясно и бъбрекът поддържа налягането на по-високо ниво (Фиг. 7.81Б).

На Фиг. 7.81В се вижда, че при увеличен прием на натрий и вода точката на равновесие съответства на по-висока стойност на налягането – 150 mm Hg. При нормална бъбречна функция увеличеният прием на натрий и вода не води до трайно покачване на налягането. В резултат на включване на редица нервни и хормонални механизми (намаляване на симпатикусовия тонус, потискане на активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, на АДХ, стимулиране на АНП) постепенно излишното количество натрий и вода се елиминира и налягането се нормализира. В случай на нарушена хомеостатична бъбречна функция, обаче, регулаторните механизми не могат да компенсират солевото обременяване. При такива индивиди е от жизнено важно значение намаляването на приема на натрий с храната, за да може обемът циркулираща кръв и артериалното налягане да се поддържат в рамките на нормата.

Обобщена схема на кръвообращението

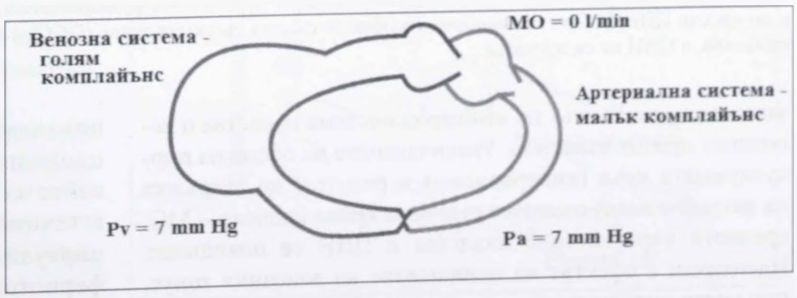
Регулация на минутния обем на сърцето - съгласуване на сърдечните и съдовите механизми. Задачата на многобройните регулаторни механизми в сърдечно-съдовата система е да координират сърдечната и съдовата функция, за да се осигури необходимия МО и неговото разпределение съобразно с променящите се специфични потребности на организма. В крайна сметка МО зависи както от сърдечната честота и миокардния контрактилитет (*сърдечни фактори*), така и от факторите, които съгласуват съдовата и сърдечната функция, каквито са преднатоварването и следнатоварването (*съгласуващи фактори*) (Фиг. 7.82).

За разбиране на връзката между сърдечната и съдовата функция е полезно разглеждането на въображаемото състояние на сърдечно-съдовата система при нефункционираща помпа ("спряло сърце"). При такива имагинерни условия налягането в системата се нарича *средно циркулаторно налягане* и се определя от два фактора – *обема* на циркулиращата кръв и *комплайънса* на съдовете (както е известно венозният комплайънс е много по-голям от артериалния) (Фиг. 7.83). Средното циркулаторно налягане е едно и също в цялата съдова система и при обичайни условия е 7 mm Hg.

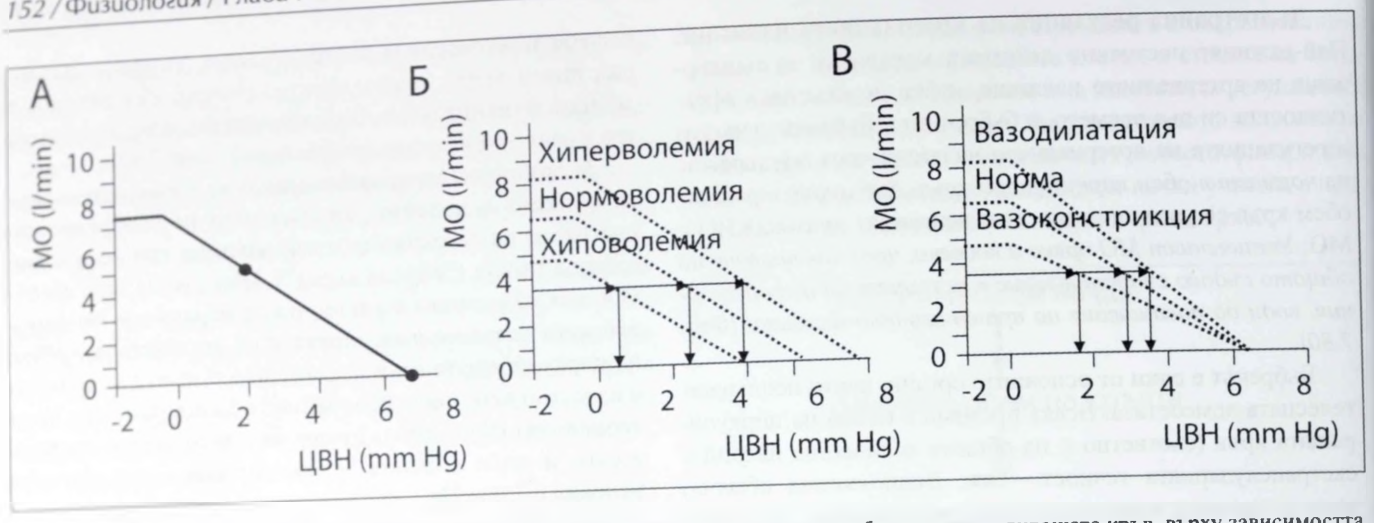
Съдовите функционални криви показват зависимостта на МО от ЦВН (Фиг. 7.84А). Ако МО е равен на нула (състояние, отговарящо на описаното спряло кръвообращение), ЦВН е 7 mm Hg (или ЦВН е равно на средното циркулаторно налягане). С включване на сърдечната помпа МО започва да се увеличава, а ЦВН - постепенно да намалява (съответно намалява и съгласуващият фактор преднатоварване). При нормалния за условия на покой МО от 5 l/min, ЦВН има стойност 2 mm Hg. Ако МО намалее поради потискане на сърдечната функция (сърдечна слабост, намален контрактилитет, изразена брадикардия), ЦВН нараства. ЦВН се понижава при увеличаване на МО (в резултат на повишения контрактилитет).

Обемът на циркулиращата кръв е основен фактор, който повлиява съдовите функционални криви, съответно и МО (Фиг. 7.84Б). Намаляването на обема циркулираща кръв (хиповолемия, тежка дехидратация, кръвозагуба) измества съдовата крива наляво и води до понижаване на МО, на средното циркулаторно налягане и на ЦВН. Същият ефект се наблюдава и при намален венозен тонус,

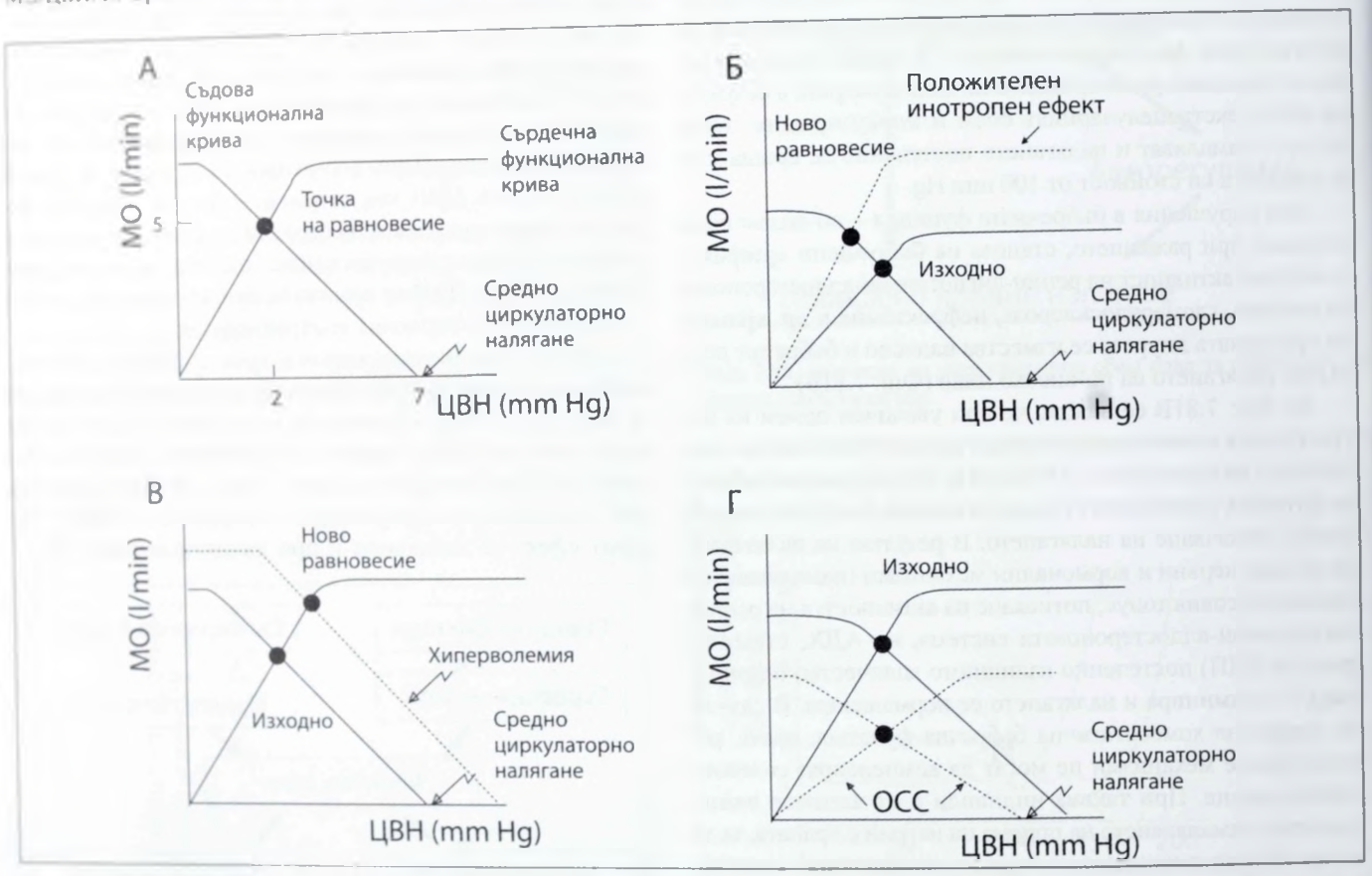
Фиг. 7.82. Основни фактори, които определят МО.



Фиг. 7.83. Модел на „спряло" кръвообращение. Средно циркулаторно налягане. Pa (налягане в артериалната система) = Pv (налягане във венозната система) = Средно циркулаторно налягане = 7 mm Hg.



Фиг. 7.84. Съдови функционални криви. А. Зависимост на МО от ЦВН. Б. Влияние на обема на циркулиращата кръв върху зависимостта МО/ЦВН. В. Ефект на общото съдово съпротивление върху зависимостта МО/ЦВН.



Фиг. 7.85. Съгласуване между сърдечните и съдовите функционални криви при различни състояния на сърдечно-съдовата система. А. Точката на равновесие между сърдечната и съдовата функционална крива отговаря на МО = 5 l/min и ЦВН = 2 mm Hg. Б. При положителен инотропен ефект сърдечната функционална крива се измества и се постига ново равновесие, което отговаря на по-висок МО и по-ниско ЦВН. В. При хиперволемия се наблюдава изместване на съдовата функционална крива и новото равновесие съответства на по-висок МО и по-високо ЦВН. Г. При повишаване на общото съдова съпротивление (ОСС) и двете криви се изместват надолу, в резултат на което МО намалява, а ЦВН не се променя.

защото комплайнсът на венозната система нараства и венозният приток намалява. Увеличаването на обема на циркулиращата кръв (хиперволемия в резултат на задръжка на натрий и вода) измества съдовата крива надясно – МО, средното циркулаторно налягане и ЦВН се повишават. Идентичен е ефектът на повишаване на венозния тонус, при което вместимостта на венозната система намалява и венозният приток нараства.

Общото съдово съпротивление (а оттам и следнатоварването) е другият съгласуващ фактор, който повлиява в значителна степен МО и съдовите функционални криви (Фиг. 7.84В). Тъй като обемът кръв, който се намира в артериолите, е малък, промяната в техния комплайнс не се отразява върху средното циркулаторно налягане. Но повишаването на периферното съпротивление редуцира венозния приток и съответно – МО намалява. Обратно, артериоларната дилатация измества съдовата крива в посока към увеличен МО поради улесненото връщане на венозната кръв към сърцето.

Съгласуване между сърдечните и съдовите функционални криви. Сърдечните функционални криви показват взаимоотношенията между МО и КДО или ЦВН (представят графично зависимостта на Франк-Старлинг) (вж. Регулация на миокардната функция). Същевременно положението на сърдечната функционална крива в координатната система се определя и от редица вегетативни и хуморални влияния, които повлияват миокардния контрактилитет.

Пресечната точка на сърдечната и съдовата функционална крива (Фиг. 7.85) отговаря на точката на равновесие между тях – т.е. на равновесието между МО и венозния приток. *При покой това равновесие отговаря на МО = 5 l/min и ЦВН = 2 mm Hg.*

В заключение, основният фактор, който влияе върху сърдечната функционална крива, е миокардният контрактилитет (броят и скоростта на образуване на напречни връзки между миофиламентите). Съдовата функционална крива зависи от циркулиращия обем кръв, от съдовото съпротивление, от комплайънса на артериалната и венозната система. При промяна в един или няколко от тези фактори пресечната точка (точката на равновесие) между сърдечната и съдовата крива се измества и съответно се променя както МО, така и ЦВН.

Особености на кръвообращението в някои съдови области

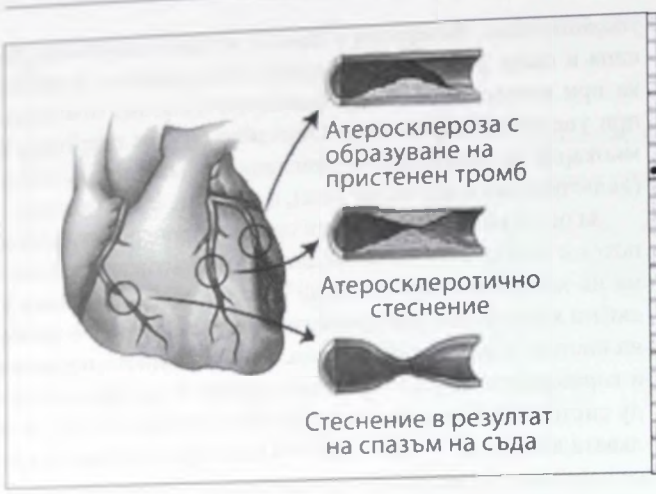
Коронарно кръвообращение. Миокардът се характеризира с изключително добре развита мрежа от кръвоносни съдове. Високата плътност на капилярите осигурява минимално разстояние за дифузия до всеки кардиомиоцит. Освен това много голяма част от капилярите в миокарда са отворени и при покой. Тези особености обуславят изключително високия миокарден кръвен поток, отнесен към единица маса за единица време. Както беше посочено около 5% от МО при покой се насочва към сърцето. Поради по-голямата работа, която се извършва от лявата камера, коронарният кръвен поток към нея (80 ml/min/100g) е значително по-висок от този към дясната камера (40 ml/min/100g).

Друга важна особеност на коронарното кръвообращение е много високата екстракция на O_2 от миокарда – до 70-75% от кислородното съдържание на артериалната кръв. Съдържанието на кислород във венозната кръв от коронарния синус е най-ниското в цялото системно кръвообращение. *Това означава, че при повишаване на кислородната потребност единствената възможност за увеличаване на доставката на кислород е чрез нарастване на коронарния кръвоток.*

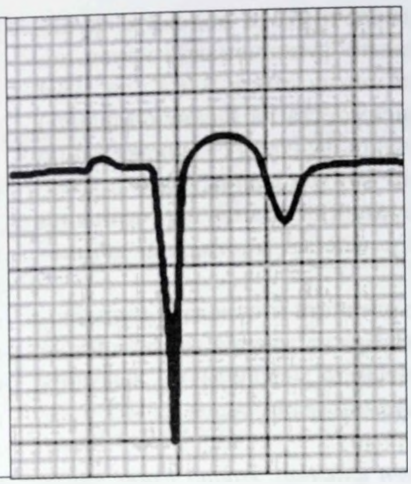
Кислородната консумация в миокарда, отнесена към единица маса, е изключително висока. Кислородната консумация за 100 g тъкан в мозъка е 3 ml O_2/min, в скелетния мускул при покой - 1 ml O_2/min, а в миокарда - 8 ml O_2/min. Освен това миокардът има много ограничен анаеробен капацитет, т.е. ограничена възможност за работа в условия на кислороден дълг. *Както и в другите органи кислородната консумация в сърдечния мускул зависи от извършената работа, т.е. от произведението на средното артериално налягане и ударния обем.* Интересен е фактът, че при извършване на една и съща работа кислородната консумация е по-висока при изтласкване срещу повишено налягане отколкото при увеличен ударен обем. Обичайно 60% от енергията в миокарда се осигурява от окисление на мастни киселини (включително и кетонови тела), а 40% - от въглехидрати.

За разлика от всички други органи коронарният кръвен поток е силно зависим от механичното притискане по време на камерната систола. Този ефект е особено изразен в лявата камера, тъй като перфузионното налягане по време на систола там е равно на нула. Перфузионното налягане в коронарните съдове на лявата камера е разликата между систолното налягане в аортата и систолното налягане в лявата камера (P = 120 – 120 = 0 mm Hg). Особено силно се нарушава коронарният кръвен поток в субендокардните съдове. По време на диастола перфузионното налягане в лявата камера е високо – то представлява разликата между диастолното налягане в аортата и диастолното налягане в лявата камера, т.е. P = 80 - 0 = 80 mm Hg. *Следователно лявата камера получава основната част от своя кръвен поток по време на диастола* (Фиг. 7.86). *Тази особеност на кръвообращението в лявата камера обяснява защо коронарният кръвен поток там е толкова зависим от сърдечната честота.* При изразена тахикардия времето за доставка на кръв силно се скъсява. В дясната камера не се наблюдава такава сериозна разлика между кръвотока по време на двете фази на сърдечния цикъл. Перфузионното налягане по време на систола е P = 120 – 25 = 95 mm Hg, а по време на диастола – колкото е и за лявата камера, така че и по време на систола коронарният кръвен поток през дясната камера е значителен (Фиг. 7.86).

Фиг. 7.86. Фазови различия в коронарния кръвен поток през лявата и дясната камера на сърцето.



Фиг. 7.87А. Намаляване на коронарния кръвен поток в резултат на атеросклеротични промени в съдовата стена.



Фиг. 7.87Б. Типичен ЕКГ-образ на инфаркт на миокарда.

Местната регулация има много по-голямо значение за коронарния кръвен поток от системните механизми. Всички известни местни регулаторни фактори като H^+, K^+, $\uparrow pCO_2$, $\downarrow pO_2$, лактат, простагландини, аденинови нуклеотиди участват в тази регулация.

Все пак най-голямо значение имат несъответствието между кислородна потребност и доставка на кислород (исхемията) и аденозинът, който се произвежда в по-голямо количество при усилено разграждане на АТФ.

Повишеният контрактилитет и сърдечна честота увеличават *активността на метаболизма* и по този начин индиректно увеличават коронарния кръвен поток. Коронарното кръвообращение се характеризира с много съвършени *авторегулаторни* механизми, което го прави относително независимо от промените в перфузионното налягане.

Нервната регулация се осъществява от симпатикусовите постганглийни влакна към гладката мускулатура на коронарните съдове и има по-малко значение от местния контрол. Все пак следва да се имат предвид някои специфични особености. В коронарните съдове се наблюдава неравномерно разпределение на α- и β_2-адренорецепторите.

Алфа-адренорецепторите се намират предимно в съдовете с диаметър над 100 μm, докато β_2-адренорецепторите са разположени главно в съдове с по малък диаметър.

Там където преобладават α-адренорецепторите, симпатикусовата стимулация води до вазоконстрикция, докато повлияването на β_2-адренорецепторите предизвиква артериоларна дилатация. Ефектът се усложнява допълнително от симпатикусовото действие и върху β_1-адренорецепторите на работния миокард. *Повишеният контрактилитет предизвиква увеличаване на кислородната потребност, а вследствие на това косвено и на коронарния кръвен поток, така че сумарният резултат от симпатикусовата стимулация е подобряване на миокардното кръвоснабдяване.*

Намаляването на коронарния поток води до сериозни, а понякога и необратими промени в миокарда. Тъй като кардиомиоцитите работят непрекъснато и са изключително зависими от аеробната обмяна, спирането на доставката на кислород на 10-ата секунда предизвиква намаляване на контрактилитета, а на 40-ата – липса на съкратителна активност. Клетъчната смърт започва на 20-ата минута и продължава през следващите 6 часа. Това обяснява защо първите минути и часове след остро настъпило запушване на коронарен съд са толкова критични за болния.

Най-честата причина за намаляване на коронарния кръвен поток е атеросклеротичната промяна на един или повече клонове на коронарните артерии. Заболяването се нарича *коронарна* или *исхемична болест на сърцето* и може да протече под различни форми, които ще бъдат обект на изучаване в клиничните дисциплини.

Острото запушване на някой от по-големите клонове на коронарните артерии се нарича *инфаркт на миокарда*. Обикновено то се дължи на образуване на тромб на мястото на атеросклеротично променената съдова стена (Фиг. 7.87А). Съвременната медицина разполага с възможности за лизиране на този тромб чрез локална *фибринолиза* в първите часове след коронарния инцидент.

В случай на трайно запушване на съда съществуващите колатерални съдове осигуряват само до 15-20% от кръвоснабдяването на засегнатата зона, така че там настъпват необратими некротични промени. От една страна те засягат възбудните процеси, а от друга – механичната функция. Електрофизиологичните нарушения предизвикват специфични промени в електрокардиограмата (Фиг. 7.87Б), които се изразяват в:

♦ Негативиране на Т-вълната поради нарушаване на реполяризационните механизми като израз на тежката исхемия (възниква най-рано във времето);

♦ Елевация на ST-сегмента поради възникване на *лезионни токове* между засегнатата зона (където постепенно мембранният потенциал на покой започва да клони към нула, защото се изчерпва необходимия АТФ за помпените механизми) и съседните области;

♦ При развитие на некроза след няколко часа се появява дълбок патологичен Q-зъбец.

Постепенно елевацията на ST-сегмента започва да се нормализира, а в повечето случаи остава дълбокият Q-зъбец като белег на прекаран миокарден инфаркт.

Описаните ЕКГ промени са характерни за „класическото" протичане на това тежко и за съжаление често заболяване на миокарда. В клиниката ще бъдат разгледани различните форми на миокардния инфаркт, които могат да протекат с проявата само на някои от описаните признаци.

Механичните нарушения се изразяват в намалена до липсваща съкратителна активност (акинезия) поради засягане на калциевата обмяна в клетките на работния миокард. Дори и при възстановяване на проходимостта на засегнатия коронарен клон с помощта на фибринолитик или балонна ангиопластика, още дълго време миокардът се намира в състояние на неефективна електрична и механична активност (stunning).

Коронарната болест на сърцето може да се прояви и с периодични пристъпи на частично намаляване на коронарния кръвен поток, най-често при усилие и вероятно дължащи се на спазъм на атеросклеротично променения съд – *стенокардия* или angina pectoris.

Доказването на стесняване на лумена на един или няколко клона на коронарните артерии се осъществява с помощта на *коронарография* (контрастно изобразяване на съдовия лумен). В зависимост от броя на засегнатите съдове и техния калибър може да се постави съдова ендопротеза (*стент*), която да поддържа лумена на съда с нормален размер, или хирургически да се осъществи "бай-пас" – анастомоза, която да осигури необходимия кръвен поток от съседни незасегнати съдове.

Мозъчно кръвообращение. Мозъчното кръвообращение също представлява значителен дял от МО – мозъчната фракция е 15% (55 ml/100g/min). Сивото мозъчно вещество получава около 6 пъти повече кръв в сравнение със съответната маса от бялото вещество поради по-интензивните обменни процеси. Мозъчната тъкан (подобно на миокарда) е изключително чувствителна към намалената доставка на кислород (исхемия). Спирането на кръвния поток към мозъка за повече от 6 - 10 s води до загуба на съзнание. Прекъсването на кръвоснабдяването към дадена област за повече от 10 - 12 минути предизвиква загиване на нервните клетки.

Тъй като мозъкът е разположен в затворената неразтеглива черепна кутия, не е възможно значителното увеличаване на кръвния поток, защото това би довело до нарастване на обема на съдържимото в черепната кухина и до нарушения от притискането на мозъчната тъкан.

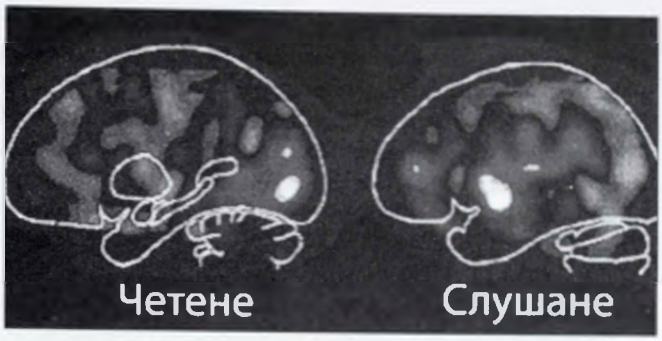
И в мозъка основните регулатори на кръвния поток са *местните фактори*. Най-съществени за мозъчното кръвоснабдяване са промените в pCO_2 и на pO_2. *Активизирането на определена област в мозъка води до повишено производство на обичайните съдоразширяващи фактори (K^+, H^+, хипоксия и аденозин) и до локално увеличаване на кръвотока, което не се отразява особено върху общата мозъчна фракция*. Тези локални промени в кръвоснабдяването могат да се визуализират много добре с помощта на съвременните диагностични методи (Фиг. 7.88).

Авторегулацията е от изключително значение за поддържане на мозъчното кръвообращение при значителни вариации в перфузионното налягане. *Доказано е, че промени в налягането между 60 и 160 mm Hg почти не засягат преминалото през мозъка количество кръв, като и тук основна е ролята на метаболитните и миогенните фактори.*

Нервната регулация има минимално значение за контрола върху мозъчния кръвен поток. Максималната симпатикусова стимулация предизвиква намаляване на кръвотока с не повече от 5-10%. За разлика от повечето съдови области мозъчните съдове или поне част от тях имат и парасимпатикусова инервация, но тя може да доведе само до умерена вазодилатация.

Мозъчните капиляри притежават най-ниската пропускливост в сравнение с всички други системни капиляри. За тях са характерни много плътните връзки между ендотелните клетки, които ограничават напълно парацелуларния транспорт на йонизираните и хидрофилните вещества. Освен това в ендотела на мозъчните капиляри има малък брой везикули, така че и везикуларният транспорт на белтъци е ограничен. Около мозъчните капиляри окончават крачетата на астроцитите, които оставят цепнатини от около 20 nm, като подсилват плътните връзки. Все пак ендотелните клетки притежават значителен брой транспортни системи, които осигуряват необходимите вещества за обмяната на мозъчните клетки, на първо място това се отнася за транспорта на глюкозата. Тези особености на транспорта през мозъчната капилярна стена са известни като *кръвно-мозъчна бариера. По тази причина съставът на интерстициалната течност в ЦНС се регулира благодарение на собствени механизми (основно значение имат централните химиорецептори) и е независим от промените в състава на плазмата и екстрацелуларната течност в другите тъкани.*

Кръвно-мозъчната бариера предпазва нервните клетки от резки промени в концентрацията на електролитите и pH на плазмата, както и не позволява хормони и редица лекарствени вещества да повлияват директно мозъчните клетки, притежаващи рецептори за тяхното действие. Някои мозъчни структури, обаче, са лишени от кръвномозъчна бариера, поради което всички тези физиологично активни вещества могат да действат върху тях. Такива са *циркумвентрикулните органи* (епифиза, eminentia mediana, субфорникален орган, area postrema, субкомисурален орган и organum vasculosum laminae terminalis). Фактически циркумвентрикулните органи представляват връзката между вътрешната среда на организма и централните мозъчни структури, които имат значение за регулацията на хомеостазата.



Фиг. 7.88. Увеличаване на кръвния поток у доброволци, регистрирано с помощта на позитрон-емисионна томография (ПЕТ), при прожектиране на текст (вляво) или при прослушването му (вдясно). Локалното увеличение на кръвния поток се дължи на повишената функционална активност на зрителната кора (вляво) или на коровата слухова зона (вдясно).

Цереброспиналната течност (ЦСТ) представлява трансцелуларна течност, която се образува в резултат на специфични транспортни процеси (а не само чрез филтрация) от епендимните клетки на *хороидните плексуси* в мозъчните вентрикули. Тя изпълва мозъчните стомахчета, както и пространството около главния и гръбначния мозък. Обемът на ЦСТ е около 150 ml, а количеството произведена течност е 550 ml/24 h. Това означава, че ЦСТ се обменя непрекъснато, като от мозъчните вентрикули тя попада в субарахноидното пространство и оттам през изпълняващите функцията на клапи арахноидни вили преминава към венозните синуси на dura mater. Цереброспиналната течност има защитна функция, тя предпазва мозъчната тъкан от механични увреди.

ЦСТ се намира в непрекъсната обмяна с интерстициалната течност на мозъка. Взетият чрез лумбална пункция цереброспинален ликвор може да ориентира лекаря за промени в състава на мозъчната интерстициална течност при различни заболявания – менингити, енцефалити и др.

Белодробното кръвообращение има основната задача да осигури оптимални условия за газова обмяна между алвеоларното пространство и белодробните капиляри. През съдовете на белодробното кръвообращение преминава целият МО на дясната камера, който обикновено е равен на МО на лявата камера.

Белодробните съдове са къси, широки, разтегливи, имат по-тънка стена от системните и по-малко изразена гладкомускулна обвивка. Тези особености на белодробните съдове определят общото съдово съпротивление на белодробното кръвообращение да бъде само 1/7 от това на системното и съответно стойностите на наляганията в отделните съдови области да бъдат много по-ниски (Фиг. 7.89). Голямата разтегливост на белодробните съдове обяснява защо при значителни вариации на МО на дясната камера (между 5 и 20 l/min) белодробното съпротивление се променя в минимална степен.

В изправено положение при покой се наблюдава неравномерно разпределение на белодробния кръвен поток с градиент от върха към основата. Тази разлика се дължи на силите на земното притегляне, които водят до повишаване на налягането с 0,77 mm Hg за всеки 1 см под третото ребро. Тя изчезва в легнало положение или по време на физическо усилие.

За да протича нормално газовата обмяна е важно поддържането на минимално количество интерстициална течност в белодробния паренхим. Ниското налягане в белодробните капиляри (около 12 mm Hg в артериалния им край) създава условия за реабсорбция на малкия обем филтрирана течност.

При левостранна сърдечна слабост, обаче, налягането в белодробните съдове, съответно и в белодробните капиляри, се повишава и се създават условия за филтрация на течност към интерстициума и алвеолите. Възниква тежкото нарушение *белодробен оток*, при което газовата обмяна силно се затруднява.

Белодробният кръвен поток е сравнително независим от системните регулаторни механизми подобно на миокардния и мозъчния кръвоток. Тук се наблюдава една особеност, която отличава местните механизми от тези в системното кръвообращение. *Локалното намаляване на алвеоларното pO_2 води до артериоларна вазоконстрикция вместо дилатация.* Физиологичният смисъл на този феномен е да се ограничи газовата обмяна в областта на хиповентилираните алвеоли.

При изкачване на голяма надморска височина над 3 000 m хипоксията предизвиква генерализирана вазоконстрикция на белодробните артериоли и белодробна хипертония.

Белодробните съдове се повлияват и от някои физични фактори. В зависимост от това те се разделят на *екстраалвеоларни* и *алвеоларни*. Екстраалвеоларни са по-големите белодробни съдове, които не се влияят от алвеоларното налягане, но поради ниското налягане в тях зависят от промени в интерстициалното и интраплевралното налягане. Това означава, че при увеличаване на белодробния обем и съответно на субатмосферното интраплеврално налягане, те се разширяват, съпротивлението им намалява и кръвният поток през тях нараства (Фиг. 7.90). Алвеоларните съдове са белодробните капиляри. Те са изключително чувствителни към промени в алвеоларното налягане. На Фиг. 7.90 се вижда, че съпротивлението в двата вида белодробни съдове се променя в противоположна посока при увеличаване на количеството въздух в белите дробове (общия белодробен капацитет). Най-ниско е общото съдово съпротивление при обеми въздух в белите дробове около функционалния остатъчен капацитет.

Белодробните съдове имат симпатикусова инервация, но значението на нервната регулация за артериоларното съпротивление е сравнително малко. Важно е да се знае, че повишаването на симпатикусовата стимулация към гладката мускулатура на белодробните вени може да увеличи венозния приток към лявото сърце поради намаляване на техния комплайънс. Затова и белодробното кръвообращение се смята за един от резервоарите на кръв в нашия организъм.

Спланхникусово кръвообращение. Кръвният поток към органите на храносмилателната система съставя значителна част от МО – 20 до 25%. Както се вижда на Фиг. 7.91 кръвоснабдяването на органите на гастроинтестиналния тракт се осъществява от няколко единични артерии, които излизат от коремната аорта. Чрез портната вена венозната кръв от тези органи, която е богата на резорбираните хранителни вещества, постъпва в черния дроб, където се осъществяват най-важните и интензивни обменни процеси в организма. Черният дроб получава 30% от кръвния си поток (нутритивен) от a. hepatica, а останалите 70%, които са свързани със специфичната му функция, от v. portae.

Особеностите в организацията на спланхникусовото кръвообращение могат да се систематизират по следния начин:

1. Кръвният поток, отнесен към единица маса, постепенно намалява от стомаха към дисталната част на храносмилателната тръба (най-малко количество кръв за единица време получава дисталният колон).

2. Отделните слоеве на храносмилателната тръба също получават различно количество кръв за единица време – най-добре е кръвоснабдена лигавицата, следвана от мускулния слой, а относително най-слабо кръвоснабдена е серозата.

3. За разлика от коронарното и мозъчното кръвообращение авторегулацията на кръвния поток в спланхникусовото кръвообращение е несъвършена (намаляването на перфузионното налягане с 50% предизвиква значително понижаване на кръвотока – с около 25%).

4. След прием на храна се наблюдава функционална хиперемия като проява на местната регулация на кръвния поток. По тази причина не е правилно и дори може да бъде опасно осъществяването на тежко физическо усилие веднага след нахранване (минутният обем не може да се увеличи достатъчно, за да задоволи потребностите едновременно на мускулното и спланхникусовото кръвообращение).

5. Липидите са най-мощните стимули за хиперемията

Фиг. 7.89. Сравнение между наляганията в системното и белодробното кръвообращение. САН – средно артериално налягане; ДК – дясна камера; ЛК – лява камера; ДП – дясно предсърдие; ЛП – ляво предсърдие.

Фиг. 7.90. Промени в съпротивлението на екстраалвеоларните и алвеоларните съдове в зависимост от стойността на общия белодробен капацитет.

след нахранване. По тази причина пред състезание спортистите приемат минимален обем концентрирани въглехидрати.

6. Нервната регулация е от съществено значение за спланхникусовата циркулация. В гладката мускулатура на артериолите се намират множество α-адренорецептори, така че симпатикусовата стимулация води до значителна вазоконстрикция и намаляване на кръвния поток. Това се наблюдава винаги при необходимост от *преразпределение на МО* – при физическо натоварване, хиповолемия, кръвозагуба. Освен това симпатикусовата стимулация към слезката и вените на черния дроб води до намаляване на техния комплайънс и до преместване на значително количество кръв към циркулацията, така че те изпълняват и *резервоарна функция*.

7. В условия на гладно наляганията в капилярите благоприятстват филтрационните процеси. След нахранване, обаче, Старлинговите сили в тънкочревните капиляри се променят в посока на резорбция, което е от много голямо функционално значение за храносмилането.

Кожно кръвообращение. Кожата има сравнително ниска кислородна потребност, поради което кожният кръвен поток има по-малко изразена нутритивна функция, а основната му задача е свързана с поддържане на *топлинния баланс* в организма. Обичайно кожният кръвен поток представлява около 5% от МО. При необходимост от по-голямо топлоотдаване количеството на преминалата кръв може да се увеличи над 10 пъти, а при максимално ограничаване на загубите на топлина – може да се редуцира до 1/20 от обичайната си стойност.

На Фиг. 7.92 е показана принципна схема на устройството на кожното кръвообращение. В кожата има два типа съпротивителни съдове – *артериоли* (сходни с останалите системни артериоли) и *артерио-венозни анастомози*.

Артерио-венозните анастомози имат дебела мускулна обвивка, не притежават базален тонус и се намират изцяло под симпатикусов контрол. Местните фактори не повлияват кръвния поток през анастомозите. Артерио-венозните анастомози се намират особено много в крайните части на тялото – длани на ръцете, ходила, ушни миди, нос, устни. *Кръвният поток през артерио-венозните анастомози се определя само от рефлексни влияния от нервната система в отговор на сигнали от терморецепторите.*

В кожата има мрежа от повърхностно разположени съдове – артериоли, капиляри и венули. Те са най-много бройни в областта на предмишницата, бедрата и подбедриците. Кръвта от тези съдове се влива във венозни плексуси с голяма повърхност, откъдето се осъществяват и най-големите топлинни загуби. При повишаване на тонуса на симпатикуса венозните плекуси намаляват комплайънса си, от една страна топлинните загуби намаляват, а от друга се наблюдава характерно побледняване на кожата. За тези съдове е характерна и способността за известна местна регулация (реактивна хиперемия). Освен това те променят радиуса си и в отговор на локална промяна в температурата. При локално понижаване на температурата съдовете се свиват, а при затопляне – се разширяват.

Кожните кръвоносни съдове нямат парасимпатикусова инервация. Но при необходимост от засилено топлоотдаване се стимулират потните жлези, които са инервирани от симпатикусови холинергични влакна. Ацетилхолинът и брадикининът, който се произвежда на място, предизвикват разширяване и на съпротивителните съдове, при което кожният кръвоток през съответните области нараства.

Съдовете в лицевата област, шията и раменете получават регулаторни сигнали и от по-висши центрове на нервната система. Изчервяването в отговор на чувство на смущение или гняв и пребледняването при страх или безпокойство са в резултат на промяна в тонуса на инервиращите тези съдове симпатикусови влакна, контролирана от неврони в лимбичната система.

Особеностите на бъбречното и мускулното кръвообращение ще бъдат разгледани в главите Физиология на бъбрека и Физиология на физическата работа.

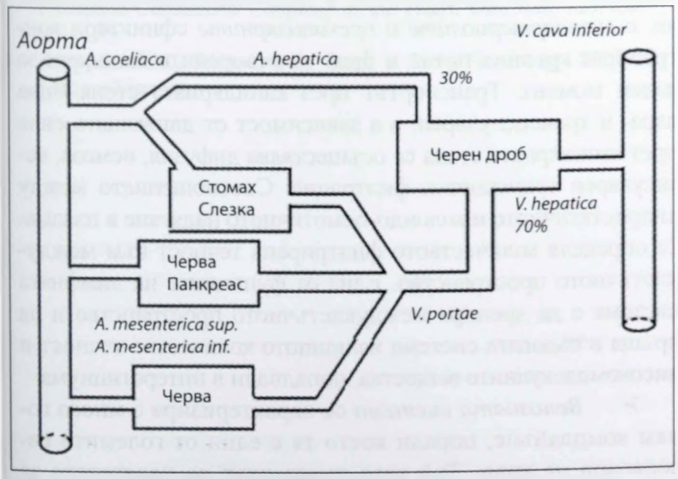
Обобщение върху сърдечно-съдова система

➢ Основните функции на сърдечно-съдовата система са:

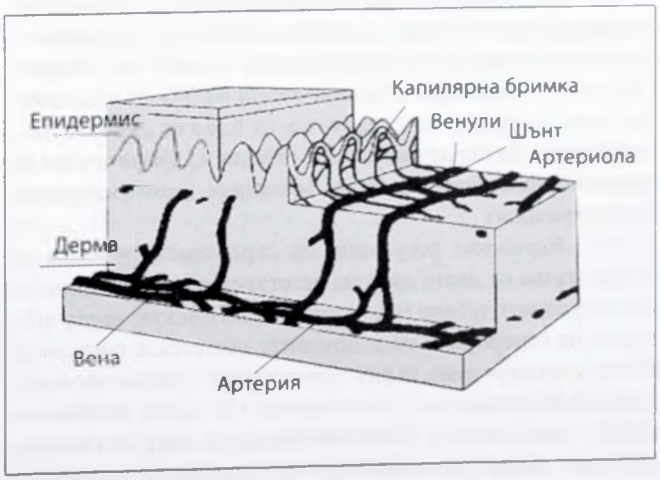
- *Транспорт на кислород и източници на енергия* до всеки орган в зависимост от неговата активност и на *непотребните и вредните вещества* от метаболизма до органите, които ги отстраняват от организма.

- *Участие в поддържането на телесната хомеостаза.*

➢ Движението на кръвта в сърдечно-съдовата система се осъществява благодарение на ритмичната и координирана съкратителна активност на сърцето (*сърдечен*



Фиг. 7.91. Устройство на спланхникусовото кръвообращение.



Фиг. 7.92. Принципно устройство на кожното кръвообращение.

цикъл). Обичайно двете камери изтласкват един и същи обем кръв за една минута, който се нарича *минутен обем на сърцето* (около 5 l/min при покой).

➢ Кардиомиоцитите са *напречно-набраздени*, но се намират под контрола на *вегетативната нервна система*. Благодарение на електричните синапси между отделните клетки сърцето е изградено от *два функционални синцитиума* (на предсърдната и камерната мускулатура), като връзката между тях се осъществява *единствено* от *възбудно-проводната система*.

➢ Сърдечните мускулни клетки се характеризират с *голямо многообразие на йонните канали*, което определя различията във *формата и продължителността на възбудните явления* в отделните части на сърцето. За клетките на синусовия и атриовентрикуларния възел е характерно свойството *автоматия* (генериране на възбуден импулс без действие на външен стимул). Скоростта на спонтанната деполяризация е най-висока в синусовия възел и затова той е *водач на ритъма на сърцето*. Голямата продължителност на *акционния потенциал тип „плато"* и на *абсолютния рефрактерен период* в работния миокард предпазва кардиомиоцитите от тетанизиране. И в сърдечните мускулни клетки стимул за съкращението е *повишаването на концентрацията на свободния калций* в саркоплазмата (*в миокарда той постъпва и от екстрацелуларната среда!*).

Следователно развиваната от сърдечния мускул сила може да се регулира само на нивото на единичния кардиомиоцит. Основният механизъм в тази регулация е варирането на концентрацията на свободните калциеви йони в саркоплазмата (малки промени в [Ca^{2+}] могат да доведат до значителна промяна в напрежението).

➢ Основните детерминанти на миокардната функция са *преднатоварването, следнатоварването* и *контрактилитетът*. *Преднатоварването* се определя от пасивното напрежение на миокардната стена преди началото на съкращението и в най-голяма степен зависи от КДО, т.е. от венозния приток. *Следнатоварването* се определя от напрежението в камерната стена по време на съкращение, т.е. основно зависи от препятствието, срещу което лявата камера трябва да изтласка УО. *Контрактилитетът* се дефинира като мярка за развиваната от сърдечния мускул сила независимо от пред- или следнатоварването и зависи от броя и скоростта на образуване на напречните връзки между миофиламентите.

➢ Регулацията на миокардната функция е *интракардиална (саморегулация)* и *външна (нервна и хуморална)*. *Хетерометричната* саморегулация (закон на Франк-Старлинг) се изразява в зависимостта на УО от изходната дължина на кардиомиоцитите, т.е. от КДО на сърцето. Повишаването на сърдечната честота води до увеличаване на съкратителната активност на миокарда (*хомеометрична* саморегулация).

➢ *Нервната* регулация на сърдечната функция се осъществява от двата дяла на вегетативната нервна система, които имат четири противоположни ефекта: върху честотата на генериране на възбудните импулси в синусовия възел (*хронотропен*), върху провеждането (*дромотропен*), върху възбудимостта (*батмотропен*) и върху контрактилитета (*инотропен*). Парасимпатикусът има потискащо действие върху тези параметри на сърдечната функция, а симпатикусът - стимулиращ ефект. Редица *хормони, паракринни* регулатори и *електролити* също могат да повлияят сърдечната функция в норма и патология.

➢ Съдовата система е изградена от *амортизиращите еластични артерии*, които поддържат налягането в съдовата система по време на диастола; *съпротивителните съдове* (артериолите), които преразпределят МО към органите с най-голяма моментна кислородна потребност; *обменните съдове* (капилярите) и *капацитивните съдове* (вените), които имат резервоарна функция и по този начин регулират венозния приток към сърцето.

➢ За движението на кръвта в съдовата система е валиден основният принцип на хидродинамиката – *кръвният поток, преминал за единица време през дадена съдова област*, е пропорционален *на градиента в налягането и обратно пропорционален на съдовото съпротивление*. За дадена съдова област *линейната скорост* на кръвта е обратно пропорционална на общото напречно сечение. *Съдовото съпротивление* е право пропорционално на *вискозитета* на кръвта и на *дължината* на съда.

Радиусът на кръвоносния съд е най-важният определящ съдовото съпротивление фактор. От една страна радиусът на съда се намира под контрола на редица миогенни, нервни и хуморални механизми, от друга страна – минимални промени в радиуса водят до значителни промени в съпротивлението (формула на Поазьой).

➢ Основните фактори, които определят артериалното налягане, са *работата на сърцето, обемът циркулиращата кръв и съдовото съпротивление. Систолното налягане* е максималното налягане по време на сърдечния цикъл и зависи в най-голяма степен от работата на сърцето и от физичните характеристики на съдовата стена. *Диастолното налягане* се дължи на потенциалната енергия, натрупана в еластичните елементи на амортизиращите артерии по време на систола, която се освобождава по време на диастола. *Средното артериално налягане* представлява интегрална стойност от моментните налягания по време на сърдечния цикъл. *Пулсовото налягане* е разликата между систолното и диастолното налягане, то зависи от УО и от еластичните характеристики на съда.

Оптималното артериално налягане в a. brachialis е ≤ 120 mm Hg за систолното и ≤ 80 mm Hg за диастолното.

➢ Най-малките кръвоносни съдове, които имат значение за обмяната на вещества между вътресъдовото и междуклетъчното пространство, са артериолите, капилярите и венулите. Те са организирани в *микроциркулаторни единици, а метаартериолите и прекапилярните* сфинктери контролират кръвния поток и броя на отворените капиляри за даден момент. Транспортът през капилярната стена бива пара- и трансцелуларен, а в зависимост от движещата сила през капилярната стена се осъществява дифузия, осмоза, везикуларен транспорт и филтрация. Съотношението между хидростатичното и колоидо-осмотичното налягане в плазмата определя количеството филтрирана течност към междуклетъчното пространство. Една от функциите на лимфната система е да дренира междуклетъчното пространство и да връща в съдовата система излишното количество течност и високомолекулните вещества, попаднали в интерстициума.

➢ *Венозната система* се характеризира с много голям комплайънс, поради което тя е един от големите резервоари на кръв. Тъй като градиентът на налягането за връщане на кръвта към дясното предсърдие е малък, в из-

правено положение действат няколко спомагателни механизми. Това е съкращението на скелетните мускули ("мускулна помпа"), наличието на венозни клапи, диафрагмата и lig. inguinale, и всмукващият ефект на дихателните движения ("гръдна помпа").

➢ Контролът върху кръвния поток през даден орган се осъществява чрез промяна в тонуса на гладката мускулатура на *артериолите*. Кръвният поток се определя от взаимодействието между два типа механизми - *локални* и *системни*. *Авторегулация* се нарича възможността за запазване на кръвния поток през определена съдова област независимо от колебанията в перфузионното налягане. Авторегулацията е най-съвършена в бъбрека, мозъка и сърцето. В организма съществуват и общи регулаторни механизми, тъй като във всеки момент са необходими координиращи системи, които да насочат минутния обем към най-активните за момента органи.

➢ Системните механизми се осъществяват от *нервни, хуморални и паракринни* фактори. Гладката мускулатура на кръвоносните съдове е инервирана предимно от симпатикусови постганглийни влакна. Особено значение има съществуването на базална симпатикусова активност към кръвоносните съдове, което позволява чрез промяна в честотата на акционните потенциали да се повлиява съдовия тонус и съпротивление и в двете посоки. В повечето съдови области преобладават α_1-адренорецепторите, така че повишаването на симпатикусовия тонус води до увеличаване на съдовото съпротивление и намаляване на кръвния поток, а за венозните съдове – до намаляване на комплайънса и увеличаване на венозния приток към сърцето. В част от съдовете на коронарното кръвообращение и скелетните мускули има и β_2-адренорецептори, поради което симпатикусовата стимулация, особено по време на физическо усилие, предизвика вазодилатация и увеличаване на кръвния поток.

➢ Поддържането на оптимално *артериално налягане* е една от най-важните задачи на регулаторните механизми в сърдечно-съдовата система. *Краткотрайната регулация* на артериалното налягане се осъществява на базата на информацията от *периферните рецептори* (барорецептори, химиорецептори, предсърдни рецептори и др.), която достига до *медуларния сърдечно-съдов център* и след обработката й се променят *еферентните сигнали* към ефекторните органи в сърдечно-съдовата система (сърце и кръвоносни съдове). *Артериалният барорефлекс* е един от най-важните механизми в краткотрайната регулация на налягането. По механизма на отрицателната обратна връзка покачването на артериалното налягане в каротидните артерии и аортата предизвиква намаляване на симпатикусовата еферентна активност към сърцето и кръвоносните съдове и увеличаване на парасимпатикусовите влияния върху сърдечната честота – минутният обем и периферното съпротивление намаляват и артериалното налягане се нормализира. *Дълготрайната регулация* на артериалното налягане е свързана с поддържане на *нормален обем циркулиращ кръв*. *Бъбрекът* е органът, който е от изключително значение за нормалния баланс между приетите количества и загубите на вода и натрий с крайната диуреза.

➢ Най-важната задача на сърдечно-съдовата система е осигуряване на *необходимия МО и адекватното му разпределение* към органите и системите в организма. Във всеки момент регулиращите механизми координират *сърдечната функция* (*сърдечните фактори* ударен обем и сърдечна честота) със *съдовата система* чрез *съгласуващите фактори* (преднатоварване и следнатоварване).

При покой сърдечната и съдовата функционална крива се пресичат в точка, която отговаря на МО = 5 l/min и ЦВН = 2 mm Hg.

Литература

1. Bers, D. Cardiac excitation–contraction coupling. Nature, 415, 2002, 198-205.
2. Coote, J.H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. Exp Physiol., 92, 2007, 3-18.
3. Eisner, D.A., Caldwell, J.L., Kistamás, K., Trafford, A.W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. Circ Res, 121, 2017, 181–195.
4. Koeppen, B.M., Stanton, B.A. Berne & Levy Physiology, 2017, 7th Edition, Elsevier.
5. Mangoni, M.E., Nargeot, J. Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev, 88, 2008, 919-982.
6. Mohrman, D.E., Heller, L.J. Cardiovascular Physiology, 287 pp., 2018, 9th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
7. Nerbonne, J.M., Kass, R.S. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev, 85, 2005, 1205-1253.
8. Williams, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J, 39, 2018, 3021–3104.

ДИХАТЕЛНА СИСТЕМА 8.

Функции на дихателната система

Основната функция на дихателната система е да ***осъществява обмяна на O_2 и CO_2 между външната среда и клетките на организма***. O_2 се пренася от външната среда до клетките, където се използва в процесите на биологично окисление. CO_2 се пренася в обратна посока – от клетките, където се образува в резултат на процесите на окисление, до външната среда. Обмяната на тези газове се извършва чрез процеса на *дишане*, който включва 4 основни етапа: 1/ *Белодробна вентилация*, която осъществява обмяна на въздух между атмосферата и белодробните алвеоли чрез процесите на вдишване и издишване. 2/ *Дифузия на O_2 и CO_2* между алвеолите и кръвта и между кръвта и тъканите. 3/ *Транспорт на O_2 и CO_2 в кръвта* и 4/ *Клетъчно дишане*, при което O_2 се използва за окислителните процеси в клетките, в резултат на които се образува CO_2. Неразделна част от процеса на дишане е неговата регулация, благодарение на която дишането се нагажда към моментните метаболитни и поведенчески нужди на организма. В курса по физиология се бъдат разгледани първите 3 етапа на дишането и неговата регулация, докато клетъчното дишане се разглежда в курса по биохимия.

Други функции на дихателната система:

1/ Участва в регулиране на алкално-киселинното състояние на организма. От функционирането на дихателната система зависи съдържанието на CO_2 в кръвта, от което пряко зависи концентрацията на H^+, тъй като: $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Това създава възможност дихателната система директно да регулира pH на кръвта чрез регулиране на парциалното налягане на CO_2 в артериалната кръв ($P_{a}co_2$).

2/ Защитна функция. Дихателната система има мощни защитни механизми, които предпазват организма от попадане на вредните химични вещества и чуждите частици, съдържащи се във вдишания въздух. Тази функция ще бъде разгледана подробно при функцията на дихателните пътища. Специфична защитна функция на белодробното кръвообръщение е задържането на малките емболи (кръвни съсиреци, мастни капчици, въздушни мехурчета), които се съдържат във венозната кръв. Тези емболи "засядат" в белодробните кръвоносни съдове и не достигат до системното кръвообръщение, където биха могли да запушат малките кръвоносни съдове на жизнено важните органи и да предизвикат некроза. Запушването на малките белодробни съдове няма сериозни последици, тъй като в съдовата мрежа на белите дробове има добре развито колатерално кръвоснабдяване. Но когато емболите са големи или много на брой, те могат да предизвикат сериозни нарушения във функцията на дихателната и сърдечно-съдовата система, включително настъпване на внезапна смърт.

3/ Участва в обонятелната функция. Чрез вдишания въздух одорантите достигат до обонятелния епител, където те могат да взаимодействат с рецепторните клетки (виж Обонятелна система).

4/ *Участва в гласообразуването*. Дишането участва в гласообразуването чрез създаване на налягане на издишания въздух, което се превръща в звукови вибрации.

5/ *Резервоарна функция.* Кръвоносните съдове в белите дробове (по-специално вените) играят роля на резервоар за пълненето на лявата камера и за поддържането на нейния ударен обем дори когато временно (за няколко съкращения) дясната камера изтласка по-малко кръв.

6/ *Подпомага връщането на венозната кръв към дясното предсърдие*. При вдишване налягането в гръдния кош се понижава, което увеличава пресорния градиент, който придвижва венозната кръв към дясното предсърдие.

7/ *Регулаторна функция.* От кръвоносните съдове на белите дробове зависи циркулацията на сигналните вещества в системното кръвообръщение. Ендотелните клетки на белодробните съдове захващат и отстраняват едни сигнални вещества (брадикинин, серотонин, левкотриени, простагландини E_2 и $F_{2\alpha}$), не променят други (адреналин, допамин, хистамин, простациклин, антидиуретичен хормон, окситоцин) или видоизменят трети. Най-важната им регулаторна роля е превръщане на ангиотензин I в ангиотензин II чрез корвертиращия ензим, на когото те са богати. Ангиотензин II е част от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, която регулира обема на екстрацелуларната течност и артериалното кръвно налягане.

8/ *Има значение за загубата на вода и топлина от организма*. Чрез издишания въздух се отделят 10 - 20% от обема вода и 5 - 10% от количеството топлина, които се губят от организма за 24 часа. Тези загуби са задължителни - те не са подложени на хомеостатична регулация и не могат да бъдат намалени с цел запазване на водата и топлината в организма.

Общо устройство на дихателната система

Дихателната система най-общо се състои от газообменен орган (бели дробове) и от помпа, която вентилира белите дробове. Помпената функция се изпълнява от гръдния кош и дихателните мускули, които се залавят за него. Дихателните мускули, като увеличават и намаляват обема на гръдния кош, в крайна сметка предизвикват обмяна на въздух между белите дробове и атмосферата, т.е вентилация на газообменния орган. Белите дробове са разположени в кухината на гръдния кош, като са отделени от него чрез едно из-

ключително тясно затворено пространство – *плеврална кухина (интраплеврално пространство)*. Плевралната кухина се образува между двете плеврални мембрани – висцерална и париетална, които се съединяват в хилуса на белите дробове (Фиг. 8.1). *Висцералната плевра* плътно покрива белите дробове и не може да се отдели от тях, докато *париеталната плевра*, която е по-дебела, покрива вътрешната повърхност на гръдния кош и медиастинума. В плевралната кухина се съдържа малък обем *плеврална течност* (10-25 ml). *Тъй като слоят течност е изключително тънък* (10-30 μm), *той създава силни капилярни сили на сцепление между двата плеврални листа, които не позволяват тяхното разделяне.* Същевременно течността улеснява свободното плъзгане на белите дробове спрямо гръдния кош. Плевралната течност се образува чрез филтрация на плазма от капилярите на париеталната плевра и се резорбира със същата скорост в капилярите на висцералната плевра и в лимфните съдове главно на париеталната плевра. Поддържането на нормалния й обем е важно условие за осъществяване на нормалната белодробна вентилация.

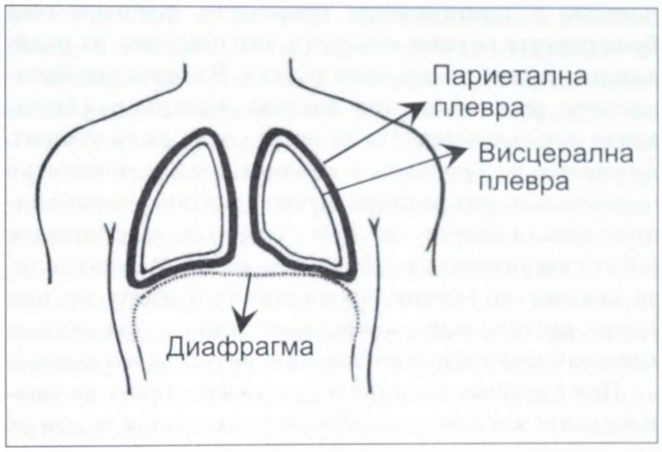
Устройство и функция на белите дробове

Белият дроб е чифтен орган, който се състои от система от въздухоносни (дихателни) пътища и паренхим. Дихателните пътища се разделят на горни - носна кухина, фаринкс и ларинкс *и долни* - трахея, бронхи, бронхиоли, алвеоларни ходове и сакове. Границата между тях са гласните връзки в ларинкса. *Белодробният паренхим* е изграден от алвеоли, кръвосни съдове и нервни влакна.

Функционална морфология на дихателните пътища. ***Горните дихателни пътища*** започват с *носната кухина*, в която попада вдишания през носа въздух. В горната част на носната кухина се намират обонятелните рецептори (виж Обонятелна система). Цялата останала част от носната кухина е покрита с псевдомногореден цилиндричен ресничест епител, наречен *респираторен епител*, който има важна защитна функция (виж по-долу). Лигавицата на носната кухина е богато кръвоснабдена, което допринася за затопляне на вдишания въздух. От носната кухина въздухът преминава през *фаринкса* и попада в ларинкса. *Ларинксът* се състои от напречно-набраздени мускули, хрущяли и лигаменти. Мускулите му извършват движения, които участват във фонацията (Виж по-долу Гласообразуване), гълтането (виж при Храносмилателна система) и защитата на долните дихателни пътища от попадането в тях на чужди тела и дразнещи газове. В епитела на ларинкса има множество рецептори (механорецептори, химиорецептори, ноцицептори, терморецептори, осморецептори), което го прави много чувствителен на всякакъв вид дразнене. Затова отворът на ларинкса се затваря рефлексно при силно дразнене от чужди тела, прах, вода, газове.

Долните дихателни пътища започват с *трахеята*, която дава началото на дихателното дърво. Тя е покрита с респираторен епител, който продължава и в бронхите. Стената й е изградена от хрущялни пръстени с форма на буквата С. В задната част, където е отворът на пръстените, са разположени гладки мускули. Хрущялите придават здравина, а гладките мускули – достатъчна гъвкавост на трахеята, която е необходима за свободното преминаване на храната през хранопровода, който е разположен непосредствено зад нея.

След трахеята въздухоносните пътища се разделят 23 пъти, което създава *23 генерации дихателни пътища* (Фиг. 8.2). При деленето си дихателните пътища стават все по-тесни, по-къси и по-многобройни, което много увеличава общата им напречна площ. *Първите 16 генерации образуват проводната зона на дихателните пътища, която включва бронхи, бронхиоли и терминални бронхиоли.* В стената на тези дихателни пътища няма



Фиг. 8.1. Схема на плевралната кухина. Показани са париеталната и висцерална плевра, между които се намира интраплевралното пространство.

Фиг. 8.2. Схема на деленето на дихателните пътища. Показани са 23-те генерации дихателни пътища и видът на пътищата, които се включват във всяка генерация.

алвеоли. Въздухът, който се намира в проводната зона, се означава като *анатомично мъртво пространство*, тъй като той не взема участие в газовата обмяна. *Дихателните пътища от 17-та до 23-та генерация образуват респираторната зона на дихателните пътища, която включва респираторни бронхиоли, алвеоларни ходове и алвеоларни сакове.* В стената на тези дихателни пътища има *алвеоли*, в които се осъществява газовата обмяна. Въздухът, който запълва респираторната зона, се означава като *алвеоларно пространство.*

В *стената на бронхите* има гладки мускули и хрущялни плочки. Хрущялите придават здравина на стената и предотвратяват колапса на бронхите по време на форсирано издишване. С намаляване диаметъра на бронхите, хрущялите стават все по-малко и изчезват напълно в терминалните бронхиоли. Въпреки това бронхиолите остават отворени благодарение на радиалното теглене от околните тъкани. В стената на бронхиолите има множество кръгови мускулни влакна, които при съкращението си могат силно да ги стеснят. *Епителът на бронхите* е респираторен с множество чашковидни мукус-секретиращи клетки. Чашковидните клетки секретират 10% от мукуса, а останалите 90% се секретират от субмукозни жлези. В бронхиолите липсват слуз-секретиращи клетки и жлези, но има Клара клетки, които секретират течност, съдържаща гликозаминогликани и протеини (антитела и лизозим).

При хроничен бронхит и при пушачи броят на чашковидните клетки и на субмукозните слузни жлези се увеличава, като те се разпространяват и в бронхиолите. Това създава опасност от обструкция (запушване) на бронхиолите от увеличената секрецията на мукус.

Респираторната зона на дихателните пътища започва с *респираторните бронхиоли*, в чиято стена за пръв път се появяват алвеоли, а епителът им е кубичен без реснички. Респираторните бронхиоли се разклоняват в *алвеоларни ходове*, чиито стени изцяло са покрити с алвеоли. Те завършват в слепи образувания - *алвеоларни сакове*, в които се отварят множество алвеоли. Основната функционална единица на белите дробове е *терминалната респираторна единица* - тя включва всички разклонения дистално от една терминална бронхиола, в които се извършва газова обмяна (Фиг. 8.3).

Функции на дихателните пътища. Дихателните пътища изпълняват следните функции:

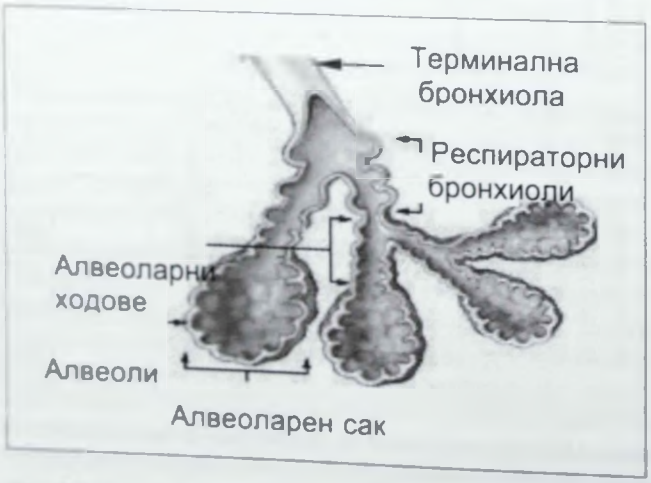
1/ *Провеждаща функция.* Те провеждат въздуха от атмосферата до алвеолите, в които се осъществява газовата обмяна.

2/ *Затопляне и овлажняване на вдишания въздух.* Преминаващият през дихателните пътища въздух се затопля до телесната температура, което има важно значение за извършването на газовата дифузия, тъй като разтворимостта на газовете в плазмата пряко зависи от температура. Вдишаният сух въздух се овлажнява от водните молекули, които непрекъснато се изпаряват от течността, покриваща епитела. Овлажняването на въздуха предпазва алвеолите от изсъхване.

3/ *Гласообразуване. В него участват 3 процеса: фонация, артикулация и резонанс.* При фонацията гласната цепка се стеснява и издишваният въздух предизвиква трептене на гласните връзки (звучни фонеми) или апериодични звукови вълни в акустичната тръба (беззвучни фонеми). Височината на генерирания звук се определя от честотата на трептене на гласните връзки, която зависи основно от степента на опъността им, както и от близостта и масата на техните краища. Тъй като ширината на гласната цепка и опъността на гласните връзки се регулират чрез съкращението на ларингеалните мускули, ларинксът е основният орган, от който зависи фонацията. Образуваните фонеми се модифицират от резонансните качества на говорния апарат, които са уникални за всеки индивид. При артикулацията се променят основните фактори, от които зависи резонансната честота чрез движения на езика, фаринкса, небцето, челюстите и устните.

4/. *Защитна функция.* Тя се изразява в защита на организма от попадането на чужди, увреждащи частици, които се съдържат във вдишания въздух. Защитната функция се осъществява чрез 3 основни механизма: *мукоцилиарна почистваща система, мукозна имунна система* и *рефлекси (кашляне, кихане).*

Мукоцилиарната почистваща система е един от най-важните защитни механизми срещу чуждите частици (полени, минерален прах, пепел, спори на плесени, бактерии, вируси), които непрекъснато попадат в дихателните пътища. *Тя включва 3 компонента: мукус, серозна течност и реснички* (Фиг. 8.4). Мукусът (слузта) се състои от белтъци - муцини и неорганични соли, суспендирани във вода. *Мукусът образува гел, който покрива лигавицата на дихателните пътища и я предпазва от увреждане. В него полепват чуждите частици от вдишания въздух, което не им позволява да достигнат до алвеолите.* На ден се секретират около 100 ml мукус. Под мукуса има слой серозна течност (с дебелина 5 μm), която се секретира от епителните клетки. *Серозната течност има важна защитна функция.* В нея се съдържат множество защитни вещества - лактоферин, лизозим, дефензини, α_1-антитрипсин, които са елемент на вродената защита срещу патогенни микроорганизми. Алфа-1 антитрипсинът неутрализира еластазата, секретирана от левкоцитите и макрофагите, с което предотвратява разграждането на еластичните влакна на белодробната тъкан. Антитрипсинът се окислява от вещества в цигарения дим, което води до разграждане на еластичните влакна и развитие на ем-

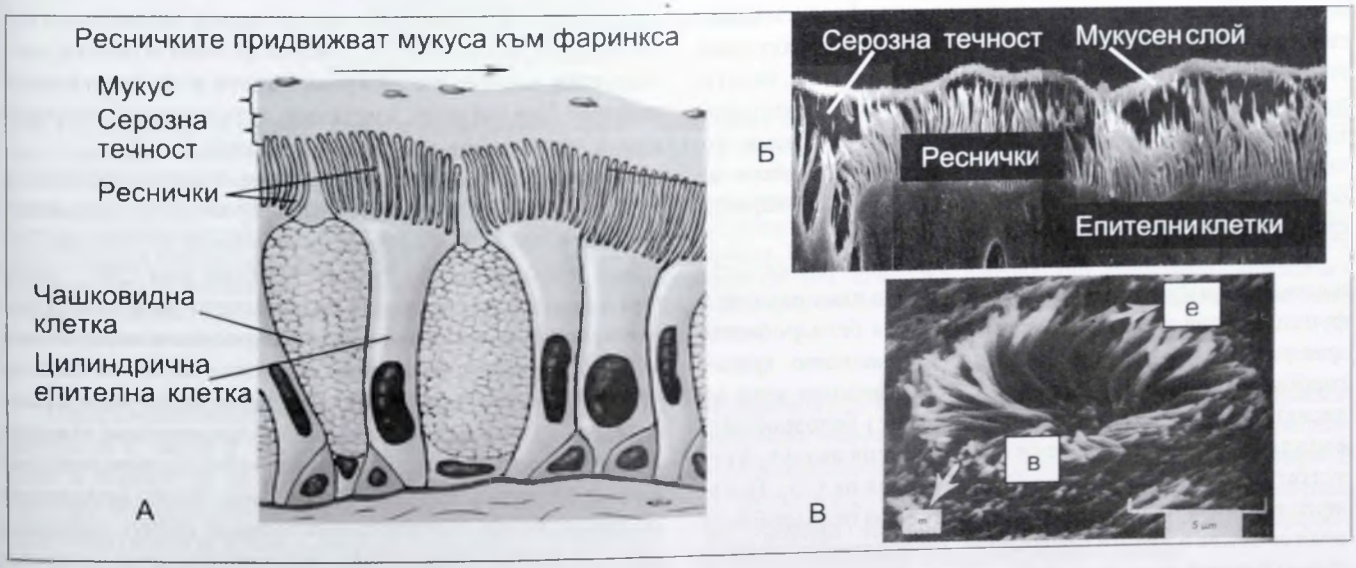


Фиг. 8.3. Терминална респираторна единица

физем при 100% от дългогодишните пушачи. *Серозната течност е абсолютно необходима за ефективното движение на ресничките.* Всяка епителна клетка има около 200 реснички, които се издават 2 - 4 μm над повърхността ѝ (Фиг. 8.4. А, Б). *Ресничките се движат с характерен ритъм*, който се състои от 3 фази: ефективен удар, възстановителен удар и покой. Ресничката се придвижва напред с внезапен, бърз, подобен на камшик ефективен удар, при който върхът ѝ достига до мукусния слой и го избутва в посока към фаринкса. *Ефективният удар на ресничките във всички дихателни пътища (горни и долни) е насочен към фаринкса.* След ефективния удар следва възстановителен удар, при който ресничката се огъва и се придвижва назад (Фиг. 8.4.В). Това движение се осъществява в серозната течност, без върхът ѝ да достига до мукусния слой. Енергията за движението на ресничките се получава от разграждане на АТФ. Движенията на ресничките са с честота 10 - 20 /s, в резултат на което те придвижват мукуса към фаринкса. После мукусът заедно със захванатите в него частици се преглъща или се изхвърля навън. Придвижването на мукуса към фаринкса е затруднено, ако е нарушена секрецията на серозната течност (както е при заболяването кистична фиброза), тъй като ресничките трудно се движат в гъстия мукусен слой. Движението на ресничките може да бъде инхибирано от хипоксия, често излагане на цигарен дим, полени, студен или много сух въздух. Това води до натрупване на мукус в дихателните пътища, развитие на възпаление и кашлица.

Мукозна имунна система. Мукозата на дихателната система е в непосредствен контакт с външната среда, която съдържа множество чужди антигени. Затова тя трябва да притежава мощни защитни имунни механизми, насочени към тяхното обезвреждане и недопускане попадането им в организма. В мукозата има струпвания от лимфна тъкан (мукозосвързана лимфна тъкан), в която се съдържат всички видове клетки (макрофаги, естествени клетки убийци, дендритни клетки, Т- и В-лимфоцити), участващи в механизмите на вродения и придобития имунитет (Фиг. 8.3.Б). В мукозосвързаната лимфна тъкан съществуват обаче и *специфични механизми за обезвреждане на чуждите антигени без развитие на възпалителна реакция*, която само по себе си може да предизвика нарушение на функцията на дихателните пътища (поради стесняването им от оток, бронхоспазъм и засилена мукусна секреция). Един такъв механизъм е секрецията на *имуноглобулин А* (IgA) от субмукозни плазматични клетки. IgA много ефективно свързва чуждите антигени в лумена на дихателните пътища и така предотвратява навлизането им в епителните клетки. Комплексът антиген-антитяло не предизвиква активиране на комплемента по класическия път, както другите имунни комплекси, поради което не води до развитие на възпалителна реакция. После комплексът антиген-антитяло се отстранява от мукоциарната почистваща система. Друг специфичен механизъм на защита се осъществява от *специален вид Т лимфоцити (γδ)*, разпръснати сред епитела на дихателните пътища, които притежават механизми за разпознаване на антигени върху инфектирани или увредени епителни клетки, които не са свързани с молекулите на главния комплекс за тъканна съвместимост. След като ги разпознаят, лимфоцитите могат да елиминират променените клетки, преди последните да активират имунните механизми. Т (γδ) лимфоцитите се предполага, че играят и имуномодулираща роля, тъй като те потискат развитието на алергичните и автоимунни реакции.

Защитни рефлекси. Кашлицата е защитен рефлекс, който се включва при попадането на механични и химични дразнители в дихателните пътища. Тя се осъществява чрез дълбоко вдишване, последвано от опит за форсирано издишване срещу затворен глотис, което рязко увеличава интраторакалното и интраабдоминалното налягане. След това глотисът се отваря и въздухът се издишва с много голяма скорост благодарение на създаденото високо налягане. При бързото си дви-



Фиг. 8.4. Мукоцилиарна почистваща система. А. Схематично са показани трите компонента на системата: реснички, серозна течност и мукус. Б. Електронно-микроскопска снимка на респираторния епител. В. Електронно-микроскопска снимка на ресничките на респираторния епител по време на тяхното движение. Едни от ресничките са във фаза на ефективен удар (е), докато други са във възстановителен период (в).

жение въздухът увлича чуждите частици и ги изхвърля навън. *Кихането* е защитен механизъм, който почиства носа и назофаринкса. Механизмът на кихането е подобен на този на кашлицата, но за разлика от нея, форсирано издишване се извършва при контракция на мускулите на фаринкса, лицето и устата, която спомага да се отстранят чуждите частици от носната кухина.

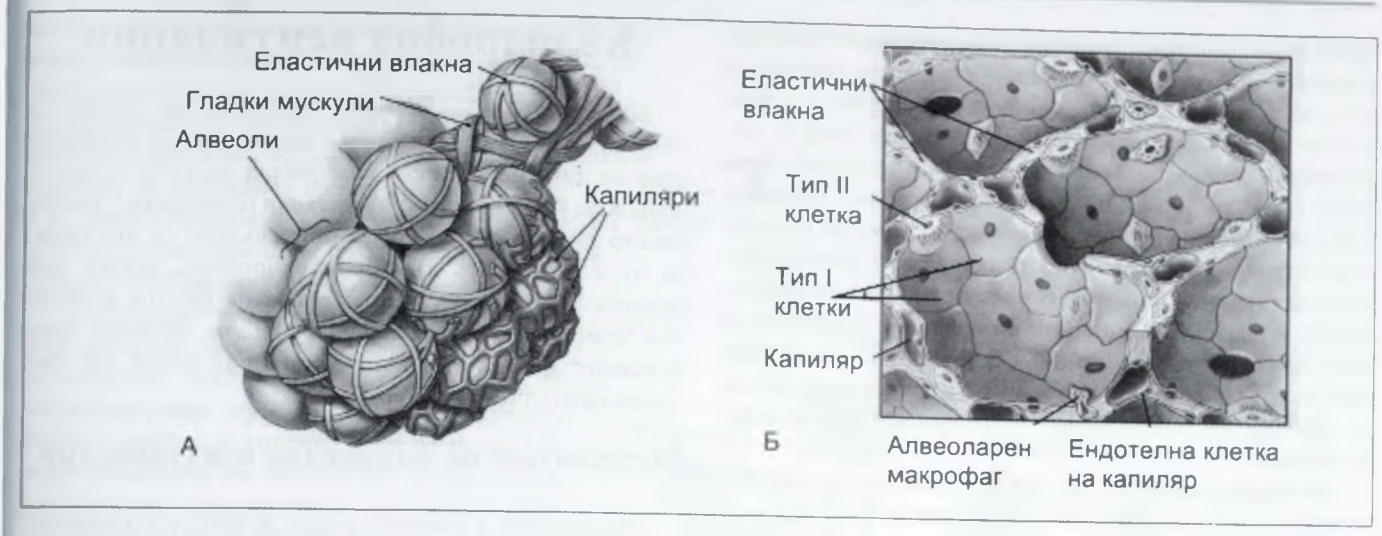
Устройство и функция на белодробните алвеоли. *Алвеолите* са малки (от 75 до 300 μm в диаметър в зависимост от фазите на дишането) полусферични образувания (по-точно те са полихедрони), чиито общ брой в двата бели дроба е приблизително 300 милиона. *Основната функция на алвеолите е осъществяване на обмяната на O_2 и CO_2 между кръвта и намиращия се в тях алвеоларен въздух.* За бързото извършване на газовата обмяна спомага *изключително голямата повърхност* (50 -100 m^2) и *много малка дебелина* (<0.5 μm) *на стената на алвеолите.* Алвеоларната стена е изградена от едноредeн плоськ епител и базална ламина, в която има много еластични влакна (Фиг. 8.5.А). В стената на съседните алвеоли има пори на Kohn, чрез които алвеолите се свързват помежду си. Епителните клетки на алвеолите са 2 вида: тип I и тип II пневмоцити (Фиг. 8.5.Б). Клетките от тип I са много тънки (плоски) с големи цитоплазмени израстъци. Те покриват 90 - 95% от алвеоларната повърхност и именно през тях се осъществява газовата обмяна. Клетките от тип II (грануларни пневмоцити) са по-дебели (кубовидни) и съдържат голям брой ламеларни телца. Те заемат 3% - 7% от алвеоларната повърхност. Тези клетки секретират сърфактант и освен това играят роля на възстановителни клетки, които пролиферират след увреждане на алвеоларния епител.

Белият дроб съдържа и други клетки: алвеоларни макрофаги, лимфоцити, плазматични клетки и мастоцити. Важна роля за обезвреждане на чуждите частици, достигнали до алвеолите, имат *алвеоларните макрофаги.* Най-често те се срещат в лумена на алвеолите, близо до епитела им (Фиг. 8.5. Б). Алвеоларните макрофаги бързо фагоцитират чуждите частици, попаднали в лумена на алвеолите, с което предотвратяват навлизането им в белодробната тъкан. След това те обезвреждат фагоцитираните частици в лизозомите си, без да се развива възпалителна реакция. Така алвеоларните макрофаги играят роля на първа защитна линия за белодробния паренхим, като го предпазват от увреждане от аспирирани чужди частици. Когато обаче алвеоларните макрофаги поемат големи количества частици от цигарен дим, силикон или азбест, те освобождават лизозомните си ензими в екстрацелуларната среда, което предизвиква възпалителна реакция.

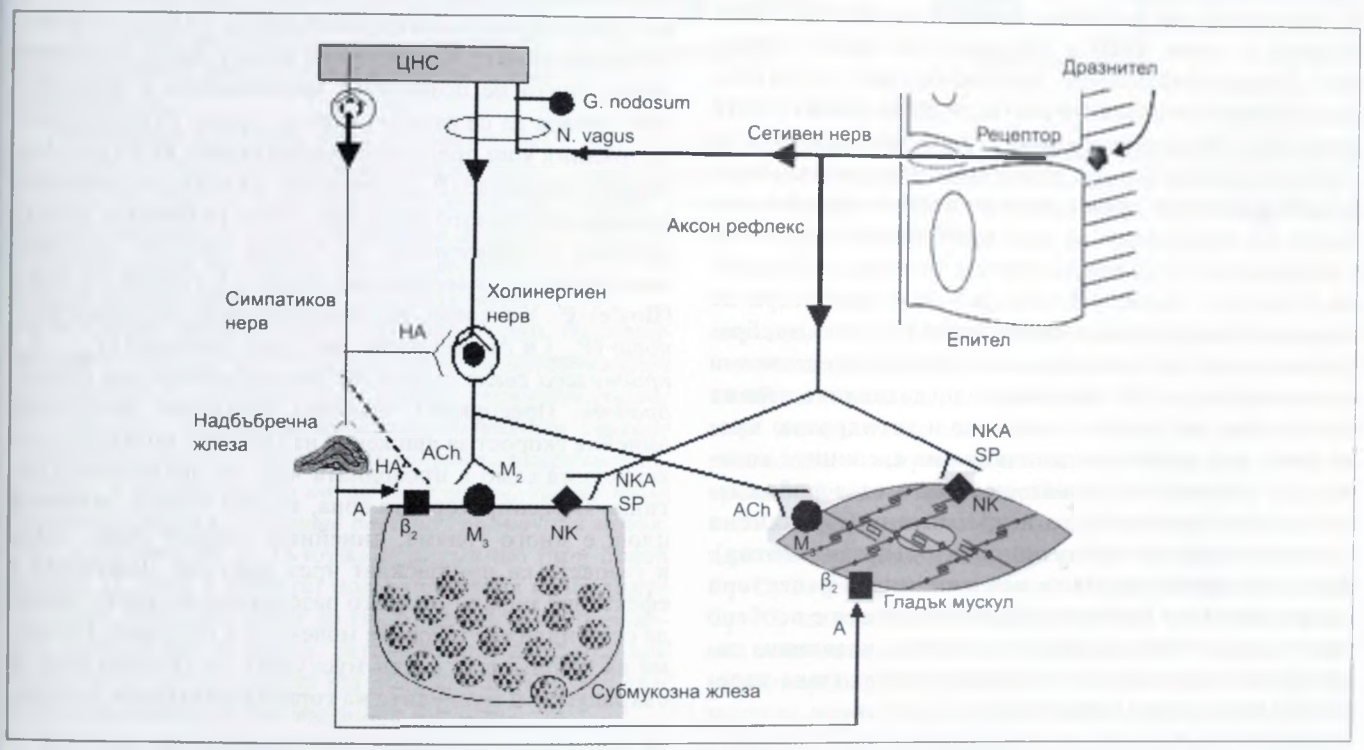
Кръвоснабляване на белите дробове. *То се осъществява от 2 различни източника*, които имат различна функционална роля. *Първият източник е белодробната артерия*, която осъществява *функционалното кръвоснабдяване* на белите дробове. Тя носи венозна кръв от дясната камера, която преминавайки през белодробните капиляри, обменя газовете си с алвеоларния въздух, в резултат на което се насища с O_2 и обеднява на CO_2. Получената по този начин артериална кръв чрез белодробните вени се влива в лявото предсърдие. *Вторият източник са бронхиалните артерии*, които осъществяват *нутритивното кръвоснабдяване* на белите дробове. Те произлизат от аортата и носят артериална кръв, която предоставя хранителни вещества и O_2 на стените на дихателните пътища, кръвоносните съдове и нервите. Венозната кръв на нутритивното кръвообръщение следва 2 пътя. Една част от нея се оттича по бронхиалните вени към дясното предсърдие. Другата част от нея чрез бронхопулмонални анастомози попада в белодробните вени и се смесва с артериалната кръв в тях, което представлява *анатомичен вено-артериален шънт.* Той нормално е 1 - 2% от минутния обем на сърцето.

Белодробното кръвообръщение се характеризира с ниско налягане, висок къмплайънс и ниско съпротивление на кръвоносните съдове. Съдовото съпротивление варира в зависимост от промените в белодробния обем (виж Особености на белодробното кръвообръщение). Кръвотокът в белите дробове не е еднакъв в отделните им части, тъй като той силно зависи от гравитацията и от действието на местни регулаторни механизми (виж пак там). *Местните регулаторни механизми са насочени основно към постигане на баланс между вентилацията и перфузията*, което е едно от най-важните условия за поддържане на нормално артериално Po_2 и Pco_2. *Основният фактор в тази регулация е Po_2 в алвеоларния въздух (P_Ao_2).* При локално намаление на P_Ao_2 под 70% от нормалното, съседните кръвоносни съдове се свиват – *хипоксична вазоконстрикция*, което може да увеличи съпротивлението им до 5 пъти. *Това е противоположен ефект на този, наблюдаван в системното кръвообръщение.* Локалната хипоксична вазоконстрикция има много важна роля, тъй като тя пренасочва кръвотока от лошо вентилираните към добре вентилираните белодробни области, с което се оптимизира отношението вентилация : перфузия. По-слаб ефект върху тонуса на кръвоносните съдове имат промените в P_Aco_2 и pH. *Високото P_Aco_2 и ниското локално pH предизвикват вазоконстрикция - ефекти, противоположни на тези в системното кръвообръщение.* Тонусът на белодробните кръвоносни съдове се повлиява и от вегетативната нервна система (виж Особености на белодробното кръвообръщение), както и от множество вазоактивни вещества. Вазоконстрикторен ефект имат: тромбоксан A_2, α-адренергични агонисти, ангиотензин II, ендотелини, серотонин. Вазодилататорен ефект имат: простациклин, азотен оксид, вазоактивен интестинален пептид (ВИП), β-адренергични агонисти, ацетилхолин, медиатори на възпалението и на алергичните реакции (брадикинин, хистамин, субстанция P, неврокинин A, калцитонин ген-свързан пептид).

Инервация на белите дробове. Белите дробове са свързани с ЦНС посредством аферентни и еферентни нервни влакна. По аферентните влакна се предава сетивна информация от белите дробове към ЦНС, която има значение за регулация на дишането (виж там). *Еферентните нервни влакна, които предават информация от ЦНС към белите дробове са влакна на двата дяла на вегетативната нервна система: парасимпатиков и симпатиков. Освен това в стената на дихателните пътища има собствена нервна мрежа (подобно на ентералната нервна система), съдържаща неврони, чиито медиатори са вазоактивен интестинален пептид (ВИП), субстанция P и азотен оксид (NO). Тези неврони осъществяват т.нар. неадренергична нехолинергична инервация на гладките мускули, субмукозните жлези и кръвоносните съдове на дихателните пътища.*



Фиг. 8.5. Алвеоли. А. Макроскопско устройство на алвеолите. Вижда се гъстата мрежа от еластични влакна и капиляри, които покриват стените на алвеолите. Б. Микроскопско устройство на алвеоларната стена. Виждат се двата типа алвеоларни епителни клетки и макрофагите.



Фиг. 8.6. Инервация на гладките мускули и субмукозните жлези в дихателните пътища. Представена е парасимпатиковата инервация, която чрез отделеният ацетилхолин (Ach) действа върху постсинаптични M_3 холинорецептори. Представени са и пресинаптичните M_2 холинорецептори, които намаляват отделянето на ацетилхолин. Симпатиковите нерви инервират парасимпатиковите ганглии и оскъдно субмукозните жлези, където действат чрез отделения норадреналин (НА). Симпатиковата активация потиска предаването в парасимпатиковите синапси и води до отделяне на адреналин (А) от медулата на надбъбречната жлеза. Адреналинът действа върху β_2 адренергични рецептори върху гладките мускули и субмукозните жлези. Представена е и схемата на аксон рефлекса. Той се предизвиква от дразнене на рецептори в епитела, като информацията се предава както по сетивните нерви към централната нервна система (ЦНС), така и антидромно към субмукозните жлези и гладките мускули. Медиатори на колатералите, провеждащи антидромно са неврокинин А (NKA) и субстанция Р (SP), които действат върху постсинаптични неврокининови рецептори (NK).

Парасимпатиковите преганглийни *влакна* започват от ядрата на n. vagus и достигат до парасимпатиковите ганглии в стената на дихателните пътища. От тях започват постганглийните влакна, които инервират гладките мускули и субмукозните жлези. Счита се, че *холинергичните нерви са основният бронхоконстрикторен път в човешките дихателни пътища.* Редица механични и химични стимули, които дразнят епитела на дихателните пътища, активират холинергични рефлекси, изразяващи се в бронхоспазъм и засилена секреция на мукус. *Постганглийните парасимпатикови влакна осъществява действието си чрез отделения ацетилхолин, който се свързва с М холинорецептори.* В гладките мускули на дихателните пътища са експресирани M_3 холинорецептори, чиято плътност е голяма в големите дихателни пътища и е малка в бронхиолите.

Симпатиковите преганглийни *влакна* излизат от горните 6 гръдни сегмента на гръбначния мозък и окончават в ганглиите на симпатиковия ствол. Излиза-

щите от тях постганглийни влакна инервират основно кръвоносните съдове и парасимпатиковите ганглии в стената на дихателните пътища. Субмукозните жлези и гладките мускули в дихателните пътища имат β_2 адренорецептори, но при човек те не са инервирани (или имат оскъдна инервация) от симпатикуса. Въпреки това *стимулирането на симпатикуса може да предизвика бронходилатация* чрез отделения от надбъбречната медула адреналин или чрез потискане на предаването в парасимпатиковите синапси на ганглийно и постганглийно ниво (Фиг. 8.6). В клиничната практика широко се използват агонисти на β адренорецепторите за лечение на заболявания, протичащи с бронхоконстрикция.

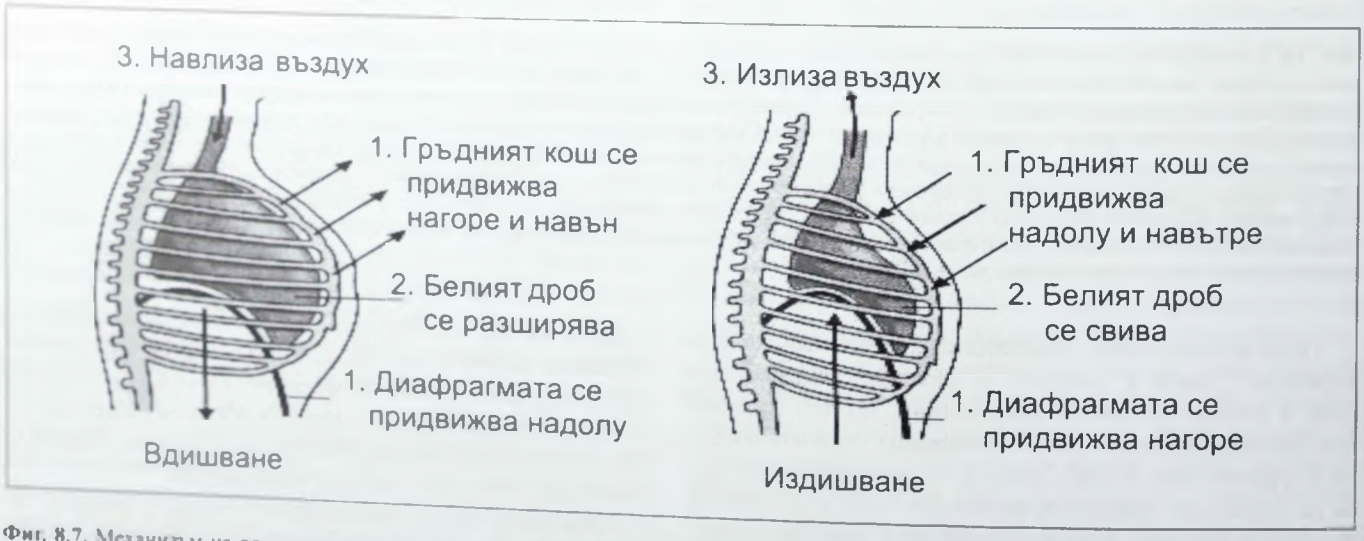
Неадренергичните нехолинергични нервни влакна могат да имат както бронходилататорно, така и бронхоконстрикторно действие. *Активирането на неадренергичната бронходилататорна система с* медиатори *NO и ВИП* се счита, че *е основният механизъм за отпускане на гладките мускули на дихателните пътища у човек.* ВИП и NO имат три важни действия: бронходилататорно, вазодилататорно и имуномодулиращо (потискат развитието на възпалителната реакция). *Нехолинергичната бронхоконстрикторна система* е отговорна за бронхоконстрикцията, която се наблюдава при дразнене на сетивните нервни окончания по механизма на аксон-рефлекса. (Фиг. 8.6). Стимулирането на рецепторите в епитела от различни стимули – ниско pH, цигарен дим, медиатори на възпалителните и алергични реакции (хистамин, брадикинин, простагландини, левкотриени) предизвиква не само ортодромно провеждане по сетивните нервни влакна към гръбначния мозък, но и антидромно провеждане към крайните окончания на аксонните колатерали. Основните медиатори, които се освобождават от тези окончания, са невропептиди (субстанция P, неврокинин A, калцитонин ген-свързан пептид). Чрез действието си върху неврокининови рецептори те предизвикват бронхоконстрикция, която е особено силна при малките дихателни пътища, увеличена секреция на мукус и възпалителна реакция (така нареченото неврогенно възпаление).

Белодробна вентилация

Белодробната вентилация представлява обмяна на въздух между атмосферата и алвеолите. Тя е първият етап на дишането и *се осъществява чрез два процеса: вдишване (инспириум)* и *издишване (експириум).* Вдишването е процес, при който обем въздух се придвижва от атмосферата към белите дробове, докато при издишването въздухът преминава от белите дробове към атмосферата. *Дихателният цикъл* обхваща едно вдишване и едно издишване, като при покой той има продължителност средно 5 sec.

Механизъм на вдишване и издишване

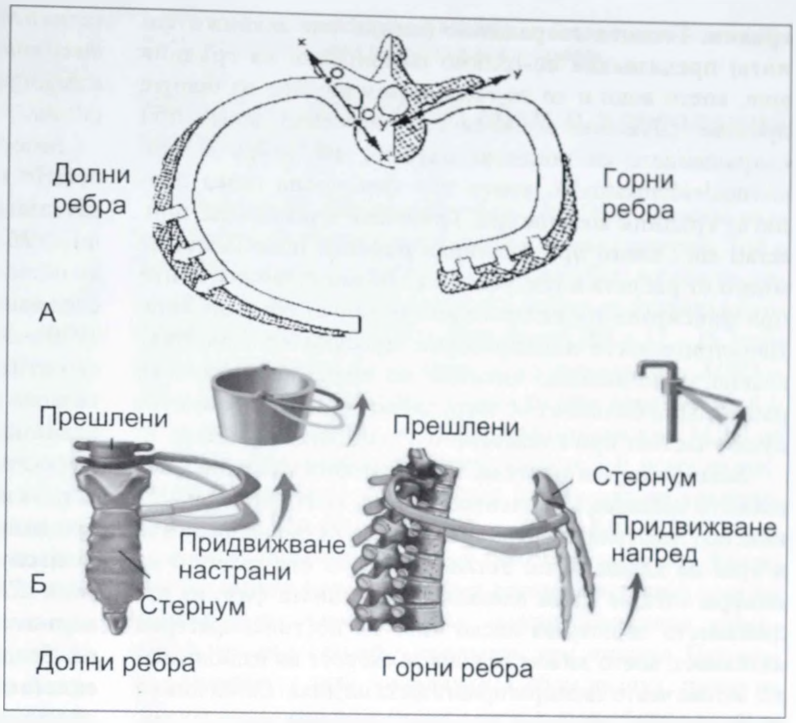
Вдишването е активен процес, който се осъществява със задължителното съкращение на инспираторните мускули. Съкращението на инспираторните мускули предизвиква разширение на гръдния кош (Фиг. 8.7), *което автоматично води до разширяване на белите дробове* поради силите на сцепление между двата плеврални листа, които не позволяват висцералната и париеталната плевра да се отделят една от друга. Разширението на гръдния кош предизвиква намаляване на интраплевралното налягане ($P_{пл}$), в резултат на което се увеличава транспулмоналното налягане, което разширява белите дробове. *Разширението на белите дробове намалява налягането на алвеоларния въздух* (P_A) [закон на Бойл (Boyle): P . V = const], *то става по-ниско от атмосферното* ($P_{атм}$) и *създаденият пресорен градиент* ($P_{атм}$ - P_A) *придвижва свеж въздух от атмосферата към белите дробове.* Пресорният градиент осигурява достатъчна линейна скорост за движение на газовите молекули чрез конвекция само в проводната част на дихателните пътища. В респираторната зона, където общата напречна площ е много голяма, линейната скорост рязко спада и газовете се придвижват чрез дифузия. Дифузията е ефективна поради малкото разстояние, на което трябва да се придвижат газовите молекули в тази зона. По време на вдишването освен мускулите на гръдния кош се съкращават и мускулите на горните дихателни пътища,



Фиг. 8.7. Механизъм на вдишване и издишване. С цифри е означена последователността на промените в гръдния кош и белите дробове, водещи до движение на въздух между атмосферата и белите дробове.

което води до тяхното разширение и намаляване на съпротивлението, което те оказват на движещия се в тях въздух. Установено е, че съкращението на мускулите на горните дихателни пътища даже малко изпреварва съкращението на мускулите на гръдния кош (Фиг. 8.9), което позволява въздухът по-лесно да навлезе в тези дихателни пътища, които имат най-малка обща напречна площ.

Спокойното издишване е пасивен процес, тъй като се осъществява без съкращение на мускули. Когато спре съкращението на инспираторните мускули и те се отпуснат, белите дробове и гръдния кош се връщат в първоначалното си положение (това преди вдишването) под влияние на увеличените еластични сили на белите дробове, които се стремят да намалят обема им. Когато обемът на гръдния кош и на белите дробове намалее, $P_{пл}$ и P_A се увеличават, P_A става по-високо от $P_{атм}$, в резултат на което въздухът се придвижва от алвеолите през дихателните пътища към атмосферата.



Фиг. 8.8. Ефект от съкращението на външните междуребрени мускули върху размерите на гръдния кош при вдишване. А. Положение на оста на въртене при горните и при долните ребра. Б. Ефект от завъртането на горните и на долните ребра върху размерите на гръдния кош.

Дихателни мускули. Това са тези *мускули, чиито съкращения предизвикват промяна в обема на гръдния кош, която се следва от пасивна промяна в обема на белите дробове и придвижване на въздух между атмосферата и белите дробове.* Дихателните мускули са 2 вида: инспираторни и експираторни. *Инспираторните мускули при съкращението си предизвикват разширение на гръдния кош*, докато *експираторните мускули при съкращението си предизвикват свиване на гръдния кош. Дихателните мускули са напречнонабраздени* и се *инервират от мотоневрони, чиито тела са разположени в предните рога на гръбначния мозък.* Тези мотоневрони се възбуждат ритмично (при покой средно 12 пъти в минута) под влияние на възбудните импулси, които достигат до тях от центъра на дишането в продълговатия мозък. Затова *дишането спира при прекъсване на пътищата от дихателния център към мотоневроните на дихателните мускули.*

По време на вдишване се съкращават и мускулите на горните дихателни пътища (нос, фаринкс, ларинкс), които също са напречно-набраздени, но се инервират от мотоневрони, чиито тела са разположени в мозъчния ствол. Затова тяхната ритмична активност се запазва след прекъсване на връзката между гръбначния и продълговатия мозък.

Инспираторни мускули. Те се разделят на *задължителни и допълнителни.* Задължителните мускули са абсолютно необходими за вдишването и те участват при спокойното вдишване. Допълнителните мускули участват във вдишването само при определени условия: при дълбоко (с по-голям обем), форсирано (с по-голяма скорост) или затруднено вдишване.

Задължителни инспираторни мускули са диафрагмата и външните междуребрени мускули. *Нормалното спокойно вдишване е свързано главно със съкращението на диафрагмата* – на него се дължат 2/3 от поетия обем въздух. При съкращението на диафрагмата тя слиза надолу, при което горно-долният размер на гръдния кош се увеличава от 1 cm (при спокойно вдишване) до 10 cm (при дълбоко вдишване). При дълбоко вдишване диафрагмата може да се спусне на най-голямо разстояние в изправено положение на тялото, тъй като среща най-малко противодействие от страна на налягането в коремната кухина. Диафрагмата се инервира от n.phrenicus, който излиза от гръбначния мозък на ниво C_3 - C_5. Затова при прекъсване на гръбначния мозък под C_3 - C_5 дишането е запазено, докато при прекъсване над това ниво дишането спира. Другите *задължителни инспираторни мускули са външните междуребрени мускули*, които свързват съседните ребра с ход надолу и напред. При съкращението си те повдигат предните краища на ребрата. При това движение ребрата се завъртат около ос, която се определя от 2 точки: залавянето на ребрата за телата на прешлените и залавянето на ребрата за proc. transversi (Фиг. 8.8.А). Оста е разположена почти хоризонтално при горните 6 ребра, но косо при долните 6 ребра. При ротация на горните 6 ребра около тази ос предните им части се придвижват нагоре и напред, при което се увеличава главно предно-задният размер на гръдния кош ("ефект на дръжката на помпа" виж Фиг. 8.8.Б). При ротация на долните ребра около оста се увеличава главно трансверзалният размер на гръдния кош и много по-малко предно-задният му размер ("ефект на дръжката на кофа"). Друг много важен ефект от съкращението на външните междуребрени мускули е увеличаването на ригидността на гръдния кош, което го предпазва от хлътване навътре по време на вдишване под влияние на ниското $P_{пл}$.

Допълнителните инспираторни мускули са шийни и

гръдни. Тяхното съкращение (заедно със задължителните) предизвиква по-голямо разширение на гръдния кош, което води и до по-голямо разширение на белите дробове. *Шийните* мускули са: mm.scaleni, които при съкращението си повдигат първите две ребра и mm. sternocleidomastoidei, които при фиксирана глава повдигат гръдния кош нагоре. *Гръдните* мускули са: mm. serati ant., които при фиксиран раменен пояс повдигат много от ребрата и mm pectorales (major et minor), които при фиксирани горни крайници повдигат гръдния кош. Допълнителните инспираторни мускули се използват главно за по-дълбоко вдишане по време на физическа работа. При болните със затруднено вдишване тези мускули участват при вдишването в състояние на покой.

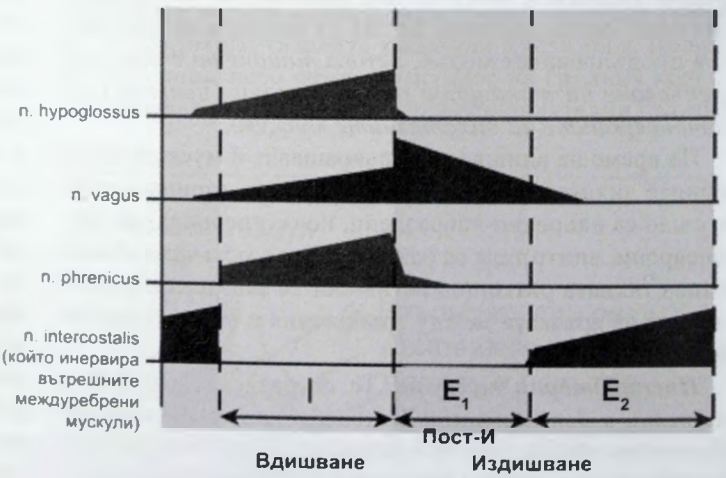
Експираторни мускули. Експираторни мускули. Спокойното издишване е пасивен процес, който се осъществява под действие на складираното еластично напрежение в края на вдишването. Установено е, че отпускането на диафрагмата не става внезапно, а в ранната фаза на издишването тя показва ниско ниво на постинспираторна активност, което забавя началната скорост на издишването. Затова често експираторната фаза на дихателния цикъл се разделя на 2 подфази: пост-инспираторна (пост-И), наричана още ранна експираторна (E_1) и късна експираторна (E_2) (Фиг. 8.9). По време на постинспираторната фаза става съкращение на аддукторите на ларинкса, което стеснява гласната цепка и увеличава съпротивлението й. Така се забавя скоростта на издишвания въздух в момента, когато силите, предизвикващи издишването, са най-големи. Това стесняване на гласната цепка в ранната фаза на издишването има важно значение при много волеви движения, в които участва дихателния апарат като говор, пеене, повръщане, гълтане (когато тя се затваря напълно).

Издишването се извършва активно, чрез съкращението на експираторните мускули - коремните и вътрешните междуребрени мускули, когато трябва да се издиша въздух с по-голям обем, с по-голяма скорост или при увеличено съпротивление на дихателните пътища. Коремните мускули (mm. recti abdominales, oblique internal et external, transverses) при съкращението си увеличават коремното налягане и избутват коремните органи нагоре срещу диафрагмата. Това спомага за придвижването на диафрагмата към гръдния кош, което намалява горно-долния му размер. Правите коремни мускули имат и друг ефект – те придвижват надолу и навътре долните ребра, което спомага за намаляване на предно-задния и трансверзалния размер на гръдния кош. Вътрешните междуребрени мускули имат противоположен ход на външните междуребрени мускули (вървят косо надолу и назад). При съкращението си те придвижват предните краища на ребрата надолу и назад, като по този начин намаляват предно-задния и трансверзалния размер на гръдния кош.

Белодробни обеми и капацитети

Белодробната вентилация се изследва чрез определяне на белодробните обеми и капацитети. *Белодробните обеми са обеми въздух, които могат да се вдишат или издишат при дишане с различно усилие*, а *белодробните капацитети са сбор от два или повече обема.*

Белодробните обеми са: *1/ Дихателен обем (*ДО) – обемът въздух, който се вдишва или издишва при 1 дихателно движение. При спокойно дишане той е около 500 ml. *2/ Инспираторен резервен обем (ИРО)* - максималният обем въздух, който може допълнително да се вдиша след едно спокойно вдишване. Средните му стойности са 1900 – 3300 ml, като при жените стойностите са по-ниски от тези на мъжете. ИРО зависи от много фактори: а/ телесни размери (гръдна обиколн а, ръст, тегло); б/ къмплайънс на белите дробове; в/ сила на инспираторните мускули; г/ подвижност и къмплайънс на гръдния кош; д/ поза на тялото - при легнало положение е най-малък, а при изправено положение е най-голям поради най-голямото спускане на диафрагмата. *3/ Експираторен резервен обем (ЕРО)* – максималният обем въздух, който може допълнително да се издиша след едно спокойно издишване. Средните му стойности са 700 -1200 ml. Той зависи от силата на експираторните мускули и от другите фактори, от които зависи ИРО. *4/ Остатъчен обем (ОО)* - обемът въздух, който остава в белите дробове след края на максимално дълбоко издишване. Средните му стойности са 1100 - 1300 ml. Нормално ОО е и ~20% от тоталния белодробен капацитет. *5/ Минимален обем въздух* - обемът въздух, който никога не може да излезе от белите дробове, дори когато $P_{пл} = 0$ (пневмоторакс). Стойностите му варират значително (30 -150 ml). Невъзможността този въздух да излезе от белите дробове се дължи на колапса на малките дихателни пътища, който настъпва преди да са се изпразнили алвеолите. В резултат на това въздухът остава затворен в алвеолите. Наличието на този минимален обем въздух се използва в съдебната медицина за установяване кога е настъпила смъртта на новороденото – преди или след раждането.



Фиг. 8.9. Показана е активността на нервите, инервиращи дихателните мускули по време на дихателния цикъл. Вижда се, че инспираторната активност на нервите, инервиращи мускулите на горните дихателни пътища (n. hypoglossus, n. vagus) започва преди активността на n. phrenicus, който инервира диафрагмата. Показана е и постинспираторната активност на n. phrenicus, както и много силно изразената постинспираторна активност на n. vagus, чийто клон инервира аддуктурите на ларинкса. Вижда се и експираторната активност на интеркосталните нерви, инервиращи вътрешните междуребрени мускули, които участват в активното издишване.

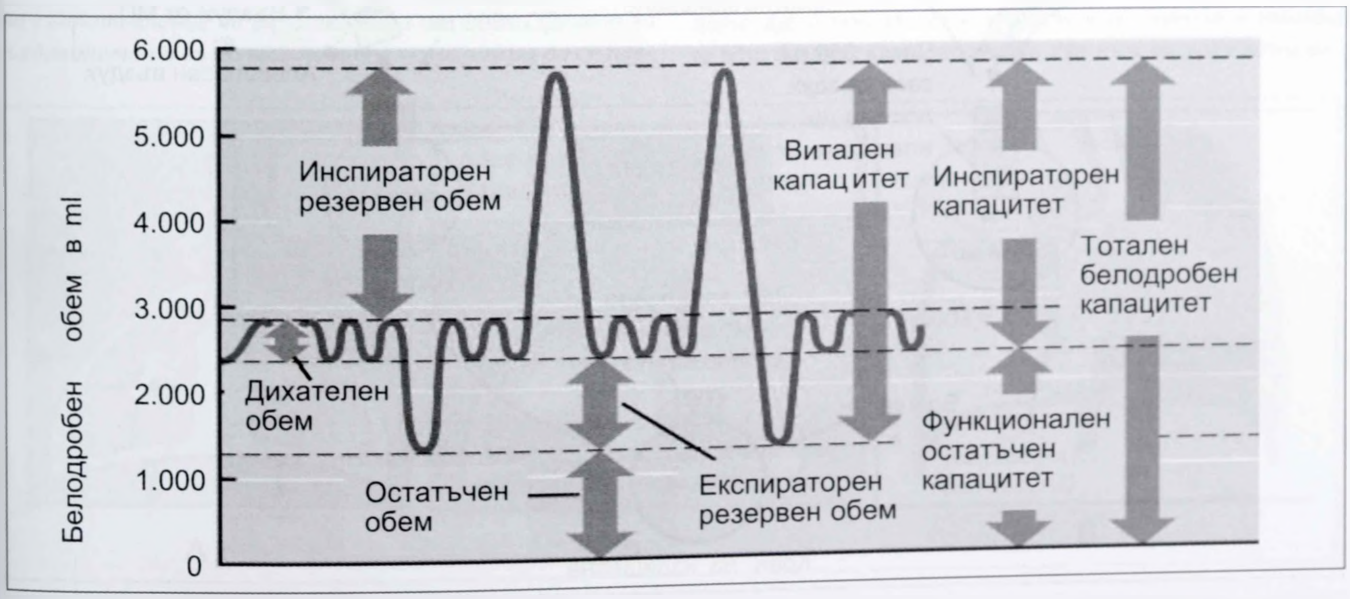
Белодробните капацитети са: *1/ Инспираторен капацитет* (ИК) – максималният обем въздух, който може да се вдиша след едно спокойно издишване: ИК = ДО + ИРО. *2/ Функционален остатъчен капацитет* (ФОК) - обемът въздух, който остава в белите дробове след едно спокойно издишване: ФОК = ЕРО + ОО. Той средно е 40% от тоталния белодробен капацитет или ≈ 2400 ml. Това, че в белите дробове остава значителен обем въздух, който не се издишва, има две основни предимства. Първото е, че се намалява работата при вдишване, тъй като за разширението на запълнени с въздух алвеоли е необходимо много по-малко налягане, отколкото при напълно колабирали алвеоли. Второто предимство е, че се осигурява постоянен състав на алвеоларния въздух и на кръвта, който не зависи съществено от фазите на дишането. *3/ Витален капацитет (ВК)* или *жизнена вместимост* - максималният обем въздух, който може да се издиша след максимално вдишване: ВК = ИРО + ДО + ЕРО. Той зависи от същите фактори като ИРО и ЕРО. Средните му стойности са 3100 - 4800 ml, като при мъжете са по-високи, отколкото при жените *4/ Тотален (общ) белодробен капацитет (ТБК)* - максималният обем въздух, който се съдържа в белите дробове след максимално вдишване: ТБК = ВК + ОО. Средните му стойности са 4200 - 6200 ml.

Изследването на белодробните обеми и капацитети става най-често със спирограф (виж Ръководство за практически упражнения). Със спирографа обаче не могат да се определят ОО, ФОК и ТБК. За определянето на ФОК се използват 2 метода: дилуционен и плетизмографски. При *хелиевия дилуционен метод* се използва спирометър, съдържащ хелий с позната концентрация. Използването на хелий е целесъобразно, тъй като той слабо се разтваря във вода и затова трудно дифундира през алвеоларната стена. Пациентът първо издишва спокойно до ФОК и после започва да диша в спирометъра за 7-10 min. През това време хелият се разпределя равномерно между спирометъра и ФОК на белите дробове. По степента на разреждане на хелия може да се изчисли ФОК. При *плетизмографския метод* пациентът се поставя в затворена кутия за тяло с познат обем. С датчици се мери налягането на въздуха в 2 места: в кутията и в дихателните пътища. От състояние след спокойно издишване (ФОК) пациентът прави опит да вдиша срещу затворена клапа, при което се увеличава обемът на въздуха в гръдния кош, но се намалява налягането му. Същите по големина, но противоположни промени настъпват в обема и в налягането на въздуха в кутията. От промените в налягането и обема чрез използване на серия уравнения може да се изчисли ФОК. Предимството на плетизмографския пред дилуционния метод е, че чрез него се мери целият обем въздух в белите дробове в края на издишването, включително и този в невентилираните алвеоли.

Минутен дихателен обем и алвеоларна вентилация

Минутният дихателен обем (МДО) е обемът въздух, който се вдишва или издишва за една минута. Той е функция от два фактора: дихателния обем и броя на дихателните движения за 1 минута, който се означава като *дихателна честота* (ДЧ). При покой ДЧ е 12 - 16 /min. *МДО лесно може да се изчисли по формулата: МДО = ДО х ДЧ.* Нормалните му стойности при покой са 6 - 8 l/min. За кратко време животът е възможен при МДО от 1.5 l/min. При волева хипервентилация той може да достигне максимално до 200 l/min в резултат на увеличението на ДЧ до 40 - 50 /min и на ДО до 4.0 – 4.5 l.

Алвеоларната вентилация (АВ) е обемът нов (свеж) въздух, който преминава през респираторната зона на дихателните пътища (респираторни бронхиоли, алвеоларни ходове и сакове) *и алвеолите за 1 минута.* При всяко вдишване в тази зона навлиза обем въздух, равен на ДО, но само една част от него е свеж атмосферен въздух, а другата част (средно 150 ml) е въздух от анатомичното мъртво пространство (МП). При вдишване първо в алвеолите попада въздух от МП, който вече е участвал в газовата обмяна, а после навлиза свежият атмосферен въздух (Фиг. 8.11). Като се знае ДО и МП, *алвеоларната вентилация лесно може да се изчисли по формулата: АВ = (ДО – МП) х ДЧ.* Алвеоларната вентилация в покой е около 4.2 l/min. При един и същ МДО, алвеоларната вентилация е много по-голяма при бавно и дълбоко, отколкото при бързо и повърхностно дишане. При много повърхностно дишане, когато ДО = МП (150 ml), АВ = 0, т.е до алвеолите не достига свеж въздух, който да може да осъществи ефективна газова обмяна с кръвта. Алвеоларната вентилация е един от най-важните фактори, които определят Po_2 и Pco_2 в алвеоларния въздух (P_Ao_2 и P_Aco_2). Ако АВ е недостатъчна, P_Aco_2 ще се увеличи, а P_Ao_2 се спадне под



Фиг. 8.10. Белодробни обеми и капацитети

нормалните стойности; ако АВ е прекалено голяма, P_Aco_2 ще намалее, а P_Ao_2 ще се увеличи. *Адекватността на алвеоларната вентилация се определя от Pco_2 в алвеоларния въздух.* Ако P_Aco_2 е по-високо от нормалното се говори за *хиповентилация*, а ако е по-ниско от нормалното се говори за *хипервентилация*.

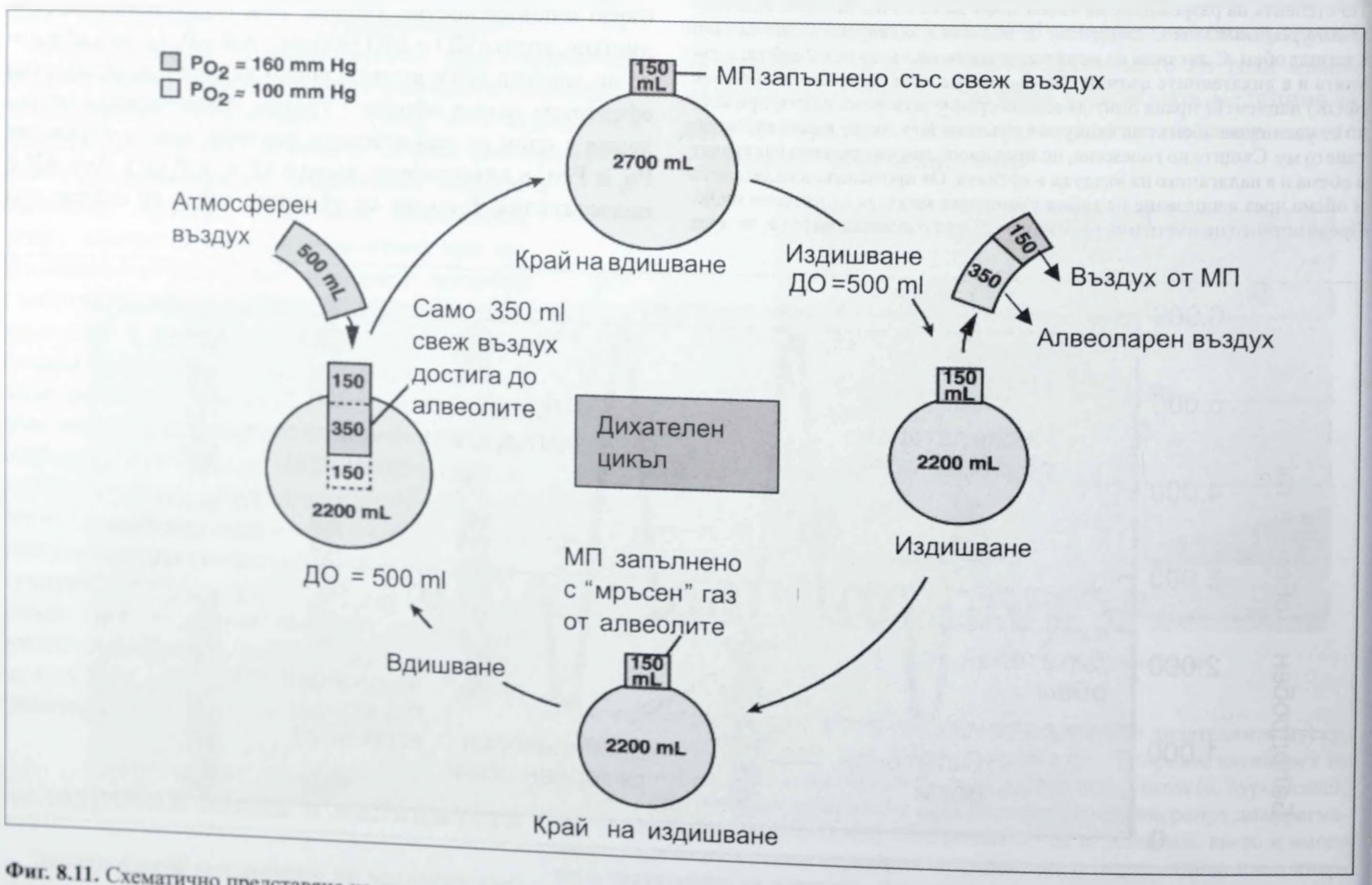
Алеоларната вентилация може лесно да се определи за клинични цели по *уравнението на алвеоларната вентилация*: $AB = K. Vco_2 / P_aco_2$, където K = 0.863, Vco_2 е обемът издишан CO_2 за 1 минута, а P_aco_2 е Pco_2 в артериалната кръв, което е равно на P_Aco_2. Алвеоларната вентилация може да се изчисли и по споменатата по-горе формула, ако се знае обемът на анатомичното мъртво пространство. То може да се измери чрез метод на еднократно вдишване на чист O_2 и следене след това на концентрацията на N_2 в издишания въздух. МП приблизително е равно на 2 ml/kg идеално телесно тегло.

Механични фактори при дишане

Налягания в дихателната система. *Прието е стойността на различните налягания в дихателната система да се дава като относителна стойност спрямо стойността на атмосферното налягане (приета за 0).* Тъй като тези налягания са много ниски, те се мерят в cm воден стълб, а не в mm Hg. Знае се, че 1 cm H_2O = 0.74 mm Hg. Ще разгледаме само най-важните налягания в дихателната система и тяхната промяна по време на дишане.

Алвеоларното налягане (P_A) *е налягането на газовата смес (означавана като алвеоларен въздух), която се намира вътре в алвеолите.* При отворен глотис и липса на движение на въздух към и от белите дробове, налягането в дихателните пътища и в алвеолите е равно на атмосферното налягане (прието за 0 cm H_2O). По време на вдишване P_A става субатмосферно (означава се със знак -), докато при издишване то става по-високо от атмосферното налягане (означава се със знак +). По време на спокойно вдишване P_A спада до –1 cm H_2O, което е достатъчно за 2 s в белите дробове да навлязат 0.5 l въздух. При издишване P_A се покачва до + 1 cm H_2O, което придвижва 0.5 l въздух от белите дробове към атмосферата за 3 s.

Плевралното налягане ($P_{пл}$) *е налягането в интраплевралното пространство (плевралната кухина).* В състояние на покой, когато дихателните мускули са отпуснати, *плевралното налягане е субатмосферно*: $P_{пл}$ = –5 cm H_2O. Субатмосферното налягане в интраплевралното пространство се дължи на действието на противоположно насочени сили, които се стремят да разделят белите дробове от гръдния кош. Едните сили се стремят да свият белите дробове, а другите сили се стремят да разширят гръдния кош (Фиг. 8.12 А). При покой тези сили са равни по големина и дихателната система се намира в равновесно състояние. При спокойно вдишване $P_{пл}$ се понижава до -8 cm H_2O, а при спокойно издишване то се връща към стойността си в покой. При изправено положение на тялото $P_{пл}$ не е еднакво във върха и в основата на белите дробове (Фиг. 8.12 Б). То е по-ниско във върха (-10 cm H_2O), отколкото в белодробната основа (-2.5 cm H_2O). Тези разлики се дължат на земното притегляне и те изчезват в легнало положение на тялото.



Фиг. 8.11. Схематично представяне на алвеоларната вентилация. Показана е вентилацията на мъртвото пространство и на алвеолите при спокойно вдишване и издишване.

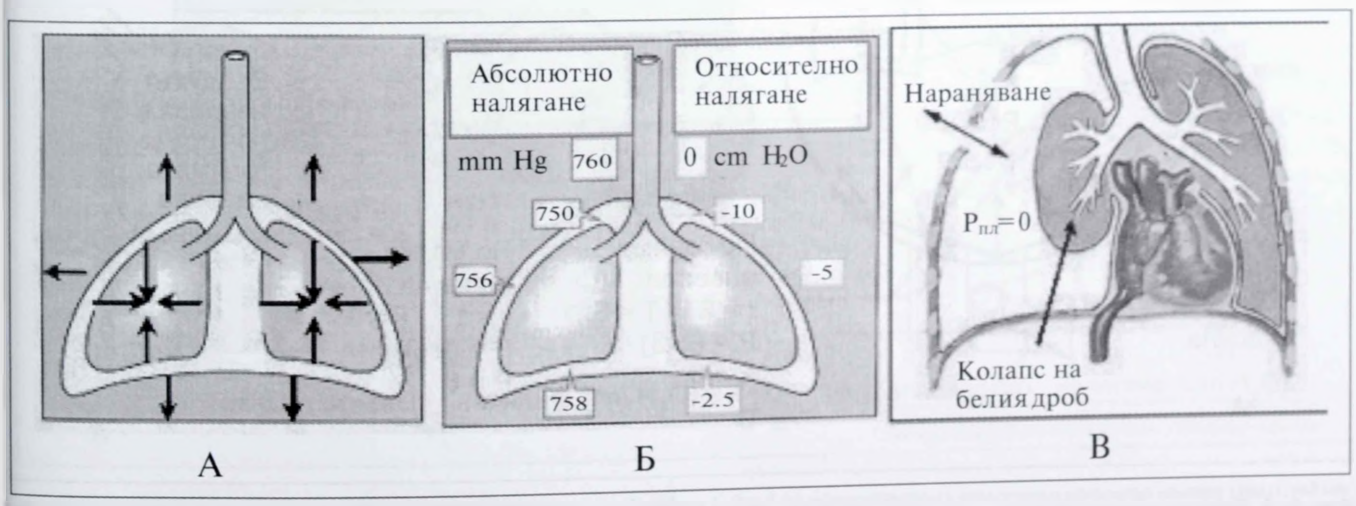
Промените в $P_{пл}$ най-често се мерят в клиниката чрез интраезофагеален балонен катетър. При максимално инспираторно усилие и затворен глотис (похват на Muller) $P_{пл}$ може да спадне до -130 cm H_2O, а при при максимално експираторно усилие и затворен глотис (похват на Valsalva) то може да се покачи до +200 - 300 cm H_2O.

Ако се наруши херметичността на плевралната кухина (при травма или хирургична интервенция), въздухът се придвижда от атмосферата, където налягането му е по-високо към плевралната кухина, където налягането му е по-ниско. Навлизането на въздух в интраплевралното пространство се означава като *пневмоторакс*. При пневмоторакс белите дробове колабират под влияние на силите, които ги свиват (Фиг. 8.12 В). Те вече не могат да се вентилират от дихателната помпа и в тях не може да се извършва газова обмяна, което създава опасност за живота на индивида.

Транспулмоналното налягане ($P_{тп}$) *е равно на разликата между алвеоларното и плевралното налягане*: $P_{тп} = P_A - P_{пл}$. Във всеки момент то е равно, но противоположно насочено на налягането, създавано от еластичните сили ($P_{ел}$), които се стремят да свият белите дробове или $P_{тп} = -P_{ел}$. Белите дробове са еластична структура, подобна на балон, която колабира и изпуска въздуха си, ако няма сила, която да я държи раздута. *Силата, която не позволява на белите дробове да колабират, е положителното транспулмонално налягане*. Когато глотисът е отворен и няма въздушен поток (статични условия) $P_A = 0$ cm H_2O и тогава $P_{тп} = P_A - P_{пл} = 0 - (-5) = +5$ cm H_2O. Тъй като $P_{пл}$ в изправено положение на тялото е различно в основата и на върха на белите дробове, $P_{тп}$ също е различно – то е по-голямо на върха (+10 cm H_2O) и по-малко в основата (+ 2.5 cm H_2O). Това предизвиква по-силно разтягане на алвеолите в областта на върха, отколкото в основата на белите дробове в състояние на покой.

Съпротивление при дишане. По време на вдишване инспираторните мускули генерират сила, която се използва за увеличаване на белодробния обем и за създаване на въздушен поток. *За увеличаването на белодробния обем е необходимо да се преодолее еластичното съпротивление на дихателната система, докато за създаването на въздушен поток е необходимо да се преодолее нейното нееластично съпротивление*. При спокойно вдишване трябва да се преодолеят и двата вида съпротивление, докато при спокойно издишване трябва да се преодолее само нееластичното съпротивление.

Еластично съпротивление при дишане. *Еластичното съпротивление при вдишване се създава от силите, които се стремят да свият белите дробове*. Тези сили са два вида: едните са еластични сили на белодробната тъкан, а другите са сили, дължащи се на повърхностното напрежение на течността, която покрива отвътре стените на алвеолите. *Еластичните сили на белодробната тъкан* се дължат главно на еластиновите и колагенни влакна, преплетени в белодробния паренхим. Когато белите дробове са запълнени с въздух, тези влакна са разтегнати и упражняват еластична сила, която се стреми да ги върне в спокойно неразтегнато състояние. Колкото обемът на белите дробове е по-голям, толкова по-голяма е тази еластична сила. *Повърхностното напрежение на водния слой, покриващ алвеолите* е другата, по-голяма сила, която свива белите дробове. Повърхностното напрежение се дължи на силите на привличане между водните молекули, разположени на граничната повърхност вода-въздух, които са насочени към намаляване на тази повърхност. Тъй като площта, върху която действа повърхностното напрежение е огромна (средно 80 м^2), то създава и огромна сила, насочена към намаляване на обема на белите дробове. Алвеолата може да се разгледа като газово мехурче с един слой течност на вътрешната повърхност (Фиг. 8.13 А). Повърхностното напрежение се стреми да намали размера на мехурчето, с което ще увеличи налягането на газа в него. В състояние на равновесие зависимостта между налягането на газа (P) и повърхностното напрежение (T) се дава от *закона на Лаплас: $P = 2T / r$*, където r е радиусът на мехурчето. От посочената зависимост се вижда, че колкото радиусът на алвеолата е по-малък, толкова по-голямо налягане е необходимо, за да се противопостави на повърхностното напрежение. *Затова ако две алвеоли имат различен радиус, но еднакво повърхностно напрежение, налягането ще е по-голямо в по-малката алвеола и тогава въздухът ще се придвижи от нея към по-голямата ал-*



Фиг. 8.12. Плеврално налягане. А. Създаване на субатмосферно налягане в плевралната кухина. Представени са противоположно насочените сили, които се стремят да разделят белите дробове от гръдния кош. Б. Стойности на плевралното налягане в изправено положение на тялото. В. Пневмоторакс

веола. Така малката алвеола ще колабира, а голямата ще се раздуе (Фиг. 8.13 Б).

Това не става в белите дробове поради две причини. Първата е действието на т.н. принцип на взаимосвързаност на алвеолите. Алвеолите са включени в обща еластична мрежа, в резултат на което колапсът на една алвеола разтяга съседните, а те от своя страна пречат на колапса на първата. *Втората причина е наличието на сърфактант,* благодарение на който повърхностното напрежение варира в зависимост от вътрешната повърхност на алвеолите.

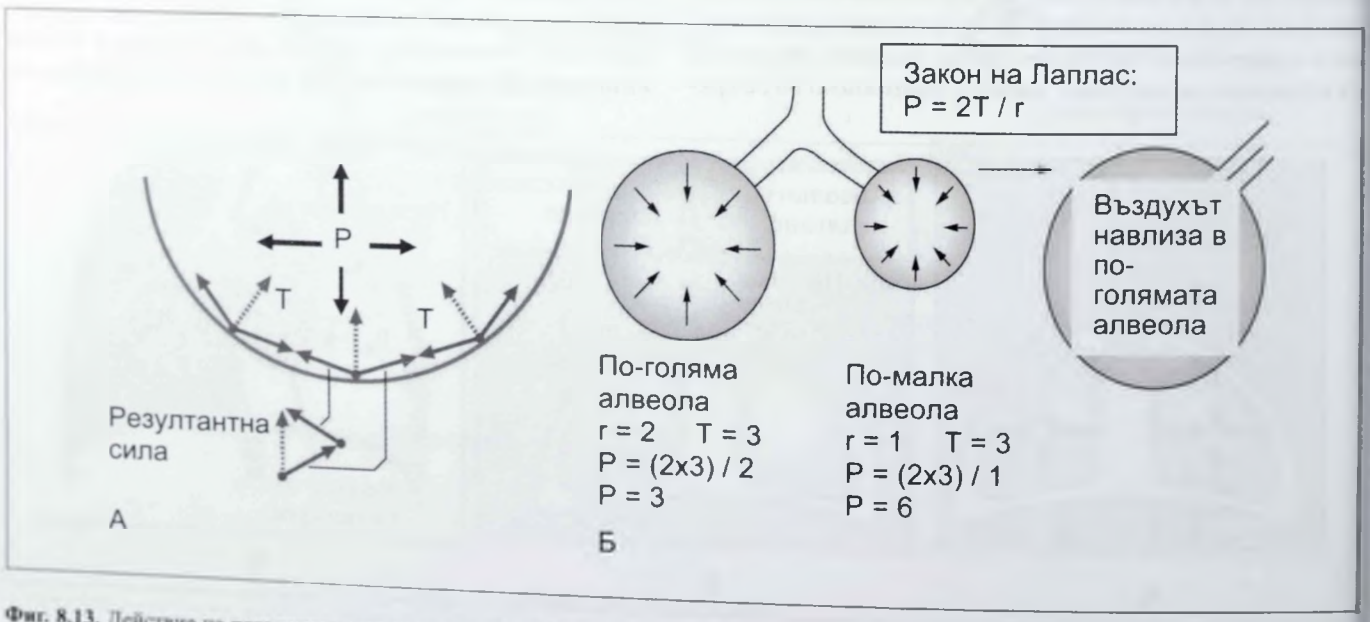
Сърфактантът е сложен комплекс от фосфолипиди (80%, от които най-много е дипалмитоилфосфатидилхолина), неутрални липиди (основно холестерол 10%) и протеини (10%). Фосфолипидите образуват монослой на граничната повърхност вода-въздух, като хидрофилната им глава е насочена към водата, а хидрофобната им опашка е насочена към въздуха. Благодарение на това подреждане те намаляват повърхностното напрежение, тъй като намаляват силите на привличане между водните молекули. За формирането и стабилизирането на фосфолипидния монослой важно значение имат хидрофобните белтъци (SP-B и SP-C), които се съдържат в сърфактанта. Сърфактантът се синтезира и секретира от тип II пневмоцити. За синтеза му е необходим нормален кръвоток и нормално функционално състояние на епитела. Сърфактантът непрекъснато се отстранява от повърхността, затова той трябва непрекъснато да се образува.

Основните физиологични ефекти на сърфактанта са следните: 1/ *Сърфактантът намалява повърхностното напрежение, с което намалява работата при вдишане.* Той намалява еластичното съпротивление, което инспираторните мускули трябва да преодолеят при увеличаването на белодробния обем. Ако обаче дълго време се диша повърхностно, постепенно повърхностното напрежение се покачва. Това се дължи на намаляване на молекулите на сърфактанта, които се отделят от граничната повърхност. Вероятно поради това човек от време на време поема дълбоко въздух, което позволява включването на нови молекули сърфактант в граничната повърхност. Въздишките и прозявките имат същия ефект. 2/ *Сърфактантът променя повърхностното напрежение в зависимост от вътрешната повърхност на алвеолите, което позволява едновременното съществуване на алвеоли с различни размери.* Благодарение на сърфактанта по-големите алвеоли имат по-голямо повърхностно напрежение от по-малките, което води до изравняване на тяхното налягане (виж закона на Лаплас и Фиг. 8.14). Освен това *при вдишване повърхностното напрежение на всички алвеоли се увеличава* поради намаляване плътността на монослоя от молекулите на сърфактанта. *При издишване повърхностното напрежение намалява, което предпазва алвеолите от колапс в края на всяко издишване.* 3/ *Сърфактантът ограничава придвижването на течност към алвеолите.* 4/ *Съдържащите се в сърфактанта хидрофилни протеини* (SP-A и SP-D) *имат защитна функция,* тъй като те имат антимикробно действие.

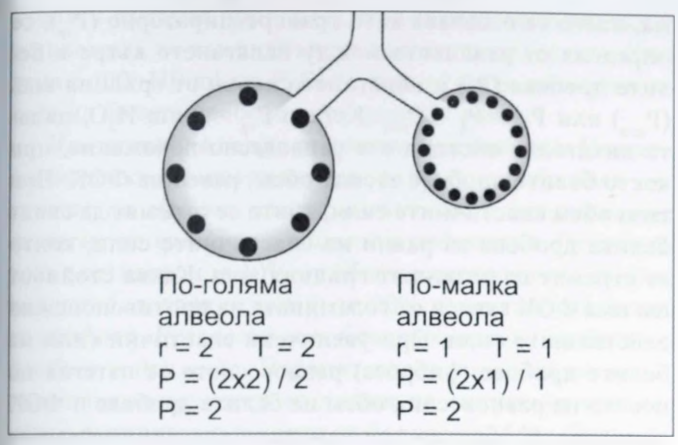
Продукцията на сърфактант е намалена при запушване на голям бронх или на голям клон на белодробната артерия, при продължително дишане на 100% O_2, при пушачи, при възпалителни, обструктивни и някои вродени белодробни заболявания. Сърфактантът започва да се секретира през последния триместър на бременността. Синтезът и узряването му по време на интраутеринното развитие се ускоряват от тироидните и глюкокортикостероидните хормони, докато инсулинът го инхибира.

Недостатъчната продукция на сърфактант при недоносените новородени често води до развитието на респираторен дистрес синдром. Основният проблем при тези бебета е, че неразтегливите бели дробове се свиват до много малък обем при издишване, което води до колапс на най-малките алвеоли. Кръвта, която перфузира колабиралите алвеоли, не обменя O_2 и CO_2, поради което бебетата страдат от хипоксия, хиперкапния и ацидоза. Съвременното лечение на респираторния дистрес синдром при недоносените е прилагането на сърфактант или изкуствена вентилация при положително налягане, която пречи на колапса на алвеолите.

Зависимост налягане-обем на белите дробове при статични условия. Зависимостта налягане-обем на бе-



Фиг. 8.13. Действие на повърхностното напрежение. А. Схема на алвеола, на която е показана посоката на действие на повърхностното напрежение (T) и на налягането на газа (P). Б. Схема на 2 алвеоли с различен радиус, които имат еднакво повърхностно напрежение. Според закона на Лаплас гатът в малката алвеола има по-високо налягане от този в голямата, в резултат на което той преминава от малката в голямата алвеола.

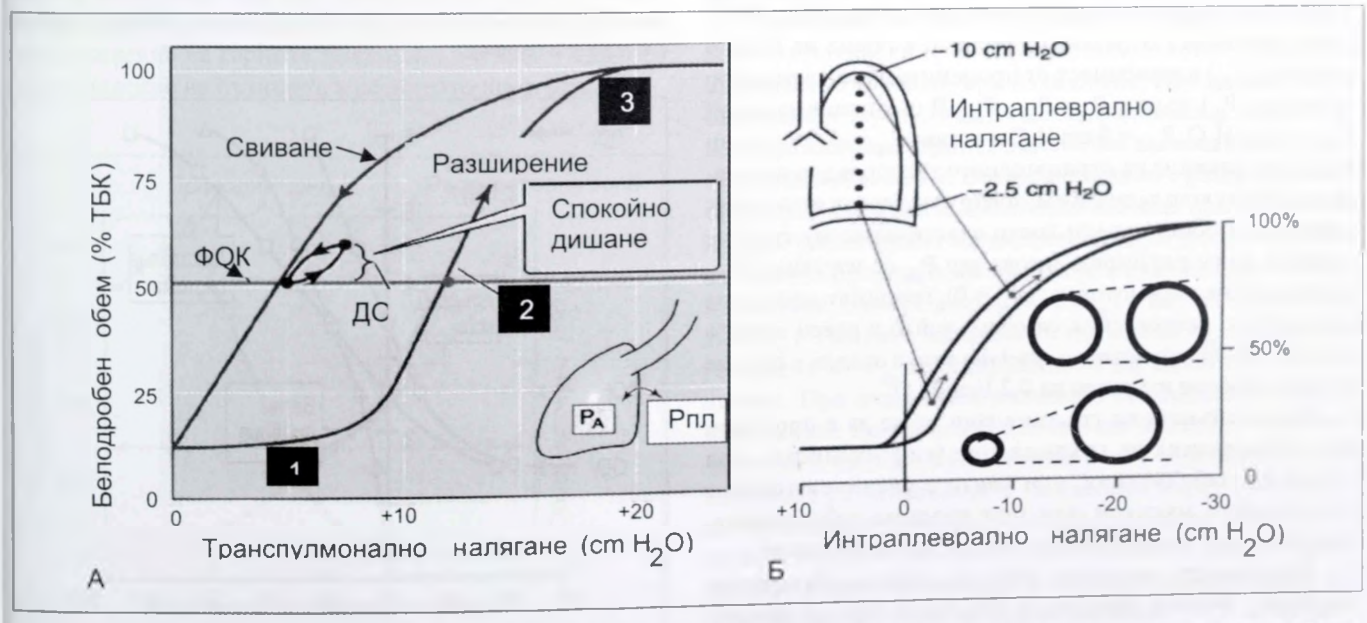


Фиг. 8.14. Ефект на сърфактанта върху повърхностното напрежение на алвеоли с различна големина. Благодарение на по-голямата плътност на монослоя от сърфактант (черните кръгчета) повърхностното напрежение (Т) е по-малко в по-малката алвеола, което води до изравняване на налягането в двете алвеоли.

лите дробове при статични условия отразява зависимостта на обема на белите дробове от транспулмоналното налягане при липса на въздушен поток. При тези условия цялата работа при вдишването се извършва за преодоляване на еластичното съпротивление на белите дробове и затова *изследването на тази зависимост се използва за оценка на еластичното съпротивление.* Пълната зависимост налягане-обем може да се изследва само на бели дробове, които са извадени от гръдния кош или са колабирали в резултат на пневмоторакс, тъй като само при такива условия белите дробове се свиват до минималния си обем. Когато след това те започнат да се раздуват на малки стъпки чрез създаване на положително транспулмонално налягане, се получава кривата налягане-обем при разширение на белите дробове (Фиг. 8.14 А). Ако обемът на раздутите бели дробове започне да се намалява чрез стъпаловидно намаляване на $P_{тп}$ се получава кривата налягане – обем при свиване на белите дробове. Тази крива е изместена наляво по абцисната ос спрямо кривата при разширение, което означава, че за поддържането на един и същ белодробен обем е необходимо по-малко транспулмонално налягане при издишване, отколкото при вдишване. Разликата между двете криви се дължи на ефекта на сърфактанта, който намалява повече повърхностното напрежение при издишване, отколкото при вдишване. При спокойно дишане разликата между двете криви е много по-малка и получената бримка налягане-обем лежи по-близо до кривата на свиване на белите дробове (Фиг. 8.15 А).

Наклонът на кривата налягане – обем, снета при статични условия, отразява разтегливостта на белите дробове, която се означава като *къмплайънс* ($C_{бд}$).

Къмплайънсът е противоположен на еластичността на белите дробове: $C_{бд} = 1/E_{бд}$. *Той се измерва с промените в белодробния обем* ($\Delta V_{бд}$) *за единица промяна в транспулмоналното налягане* ($\Delta P_{тп}$) или $C_{бд} = \Delta V_{бд} / \Delta P_{тп}$. Стойността на къмплайънса за двата бели дроба е 0.2 l/cm H_2O. От кривата налягане – обем се вижда, че къмплайънсът (наклонът на кривата) е малък при най-малките белодробни обеми, след което става много голям при средните обеми и намалява отново при големите белодробни обеми. Зависимостта на къмплайънса от обема на белите дробове създава условия за неравномерна вентилация на белите дробове в изправено положение на тялото. Тъй като алвеолите във върха на белите дробове имат по-голям обем от алвеолите в белодробната основа (виж транспулмонално налягане), къмплайънсът е по-малък във върха, отколкото в основата (Фиг. 8.15 Б). Затова при спокойно вдишване промяната в $P_{тп}$ предизвиква по-малко разширение на алвеолите във върха от това в основата, т.е *вентилацията във върха е по-малка от тази в основата на белите дробове.* Ако обаче се диша при много малки обеми (близки до ОО), алвеолите на върха се вентилират по-добре от тези в основата на белите дробове. Причина за това е затварянето на малките



Фиг. 8.15. Зависимост налягане – обем на белите дробове. А. С цифри 1, 2 и 3 са показани трите участъка с различен наклон (къмплайънс) на кривата при разширение на белите дробове. Б. Показани са разликите в обема и в къмплайънса на алвеолите в основата и на върха на белите дробове в изправено положение на тялото. Вижда се, че алвеолите в основата на белите дробове имат по-малък обем и по-голям къмплайънс от тези на върха.

дихателни пътища в белодробната основа поради покачване на плевралното налягане над атмосферното. Такова затваряне на дихателните пътища при млади хора може да настъпи при много малки белодробни обеми, равни на 10% от ВК. При възрастни хора обаче поради намаляване на еластичността на белите дробове и увеличаване на $P_{пл}$, затварянето на малките пътища става при по-големи обеми и дори при ФОК.

Тъй като къмплайънсът зависи от белодробния обем, за сравняването му при различните индивиди е въведен терминът *специфичен къмплайънс:* $C_{сп} = C_{бд}$/обем. Специфичният къмплайънс е еднакъв при децата и възрастните хора, докато обикновеният къмплайънс при децата е много по-малък поради по-малкия им белодробен обем.

Белодробният къмплайънс зависи от двата вида сили, които непрекъснато се стремят да свият белите дробове – еластичните сили и повърхностно напрежение на водния слой. Когато те са големи, къмплайънсът е малък, а еластичното съпротивление при вдишване е голямо. Значението на всяка от тези сили може да се прецени, като се елиминира другата. Повърхностното напрежение може да се елиминира експериментално, ако белите дробове се запълнят със солеви разтвор, тъй като по този начин се елиминира граничната повърхност вода-въздух. При такива условия кривата налягане-обем се измества силно наляво, има много по-голям наклон и разликата между кривата при разширение и при свиване на белите дробове е много малка (Фиг. 8.16). Това показва, че когато липсва повърхностно напрежение, къмплайънсът на белите дробове рязко се увеличава и той не се различава съществено при вдишване и при издишване.

Къмплайънсът на белите дробове намалява при белодробна фиброза (отлагане на фиброзна тъкан в белодробния интерстициум) и оток на белите дробове (наличие на течност в алвеолите), а се увелича при емфизем, когато се разрушават еластичните влакна от еластаза, секретирана от левкоцити и макрофаги.

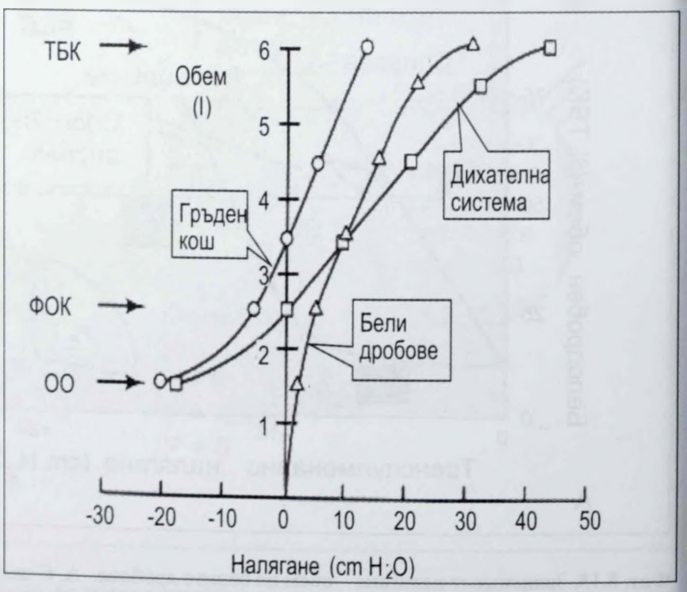
Зависимост налягане-обем на гръдния кош. Гръдният кош има свои еластични характеристики, които могат да се изследват чрез изследване на зависимостта налягане – обем на гръдния кош при статични условия (Фиг. 8.17). Тази зависимост отразява промените в обема на белите дробове ($V_{бд}$) в зависимост от промените в трансгръдното налягане ($P_{гр}$), където $P_{гр} = P_{пл} - P_{атм}$. В състояние на покой $P_{пл} = -5$ cm H_2O, $P_{атм} = 0$ cm H_2O и тогава $P_{гр} = -5 - 0 = -5$ cm H_2O. Под влияние на отрицателното трансгръдно налягане гръдният кош заема обем, който е по-малък от неговия равновесен обем, поради което еластичните му сили се стремят да го разширят. Затова ако $P_{пл}$ се изравни с $P_{атм}$ в резултат на пневмоторакс ($P_{гр} = 0$), гръдният кош ще се разшири до равновесния си обем, който е равен на 60% от ТБК. *Къмплайънсът на гръдния кош* е сходен с този на белите дробове и е равен на 0.2 l/cm H_2O.

Къмплайънсът на гръдния кош може да е променен при заболявания на гръдния кош (кифосколиоза), при мускулни заболявания, при които е увеличен тонусът на гръдните мускули или при коремни заболявания, свързани със значително издигане на диафрагмата.

Зависимост налягане-обем на цялата дихателна система. Белите дробове и гръдният кош се движат заедно при дишане поради кохезионните сили между тях, създавани от тънкия слой плеврална течност. Трансорганното налягане за цялата дихателна система, което се означава като трансреспираторно ($P_{тр}$), се определя от разликата между налягането вътре в белите дробове (P_A) и налягането навън от гръдния кош ($P_{атм}$) или $P_{тр} = P_A - P_{атм}$. Когато $P_{тр} = 0$ cm H_2O, цялата дихателна система е в равновесно положение, при което белите дробове заемат обем, равен на ФОК. При този обем еластичните сили, които се стремят да свият белите дробове са равни на еластичните сили, които се стремят да разширят гръдния кош. Каква стойност ще има ФОК зависи от големината на противоположно действащите сили. При увеличени еластични сили на белите дробове (фиброза) равновесието се изтегля по посока на равновесния обем на белите дробове и ФОК намалява. И обратно при намалени еластични сили на белите дробове (емфизем), равновесието се изтегля по посока на равновесния обем на гръдния кош и ФОК се увеличава.

Къмплайънсът на цялата дихателна система (гръден кош + бял дроб) може да се изследва, като се изследват промените в белодробния обем при промяна в трансреспираторното налягане на човек с напълно от-

Фиг. 8.16. Зависимост налягане – обем на бели дробове запълнени с въздух и с течност.

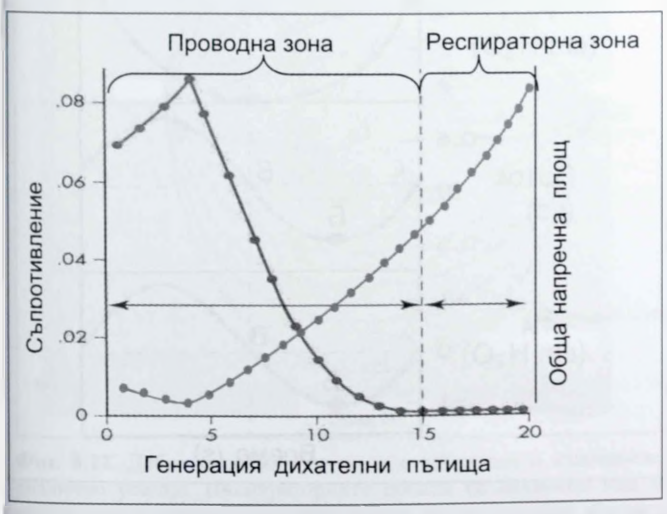


Фиг. 8.17. Зависимост налягане – обем на белите дробове, гръдния кош и на цялата дихателна система.

пуснати мускули (Фиг. 8.17). При такива изследвания е установено, че къмплайнсът на цялата дихателна система е 100 -110 ml/cm H_2O, т.е той е 2 пъти по-малък от този на белите дробове и на гръдния кош.

Нееластично съпротивление при дишане. *Нееластичното съпротивление при дишане се обуславя от силите на триене, които възникват в дихателната система по време на вдишване и издишване.* Гръдният кош е отговорен за 10% от общото нееластично съпротивление, докато останалите 90% се дължат на белите дробове. *Нееластичното съпротивление на белите дробове е два вида.* Първият вид е *тъканно-вискозно съпротивление*, което се дължи на силите на триене, които възникват в тъканта на белите дробове. Вторият вид е *съпротивление на дихателните пътища*, което се дължи на силите на триене при движението на въздуха в дихателните пътища. Тъканно-вискозното съпротивление е само 20% от нееластичното съпротивление на белите дробове, докато останалите 80% се дължат на съпротивлението на дихателните пътища.

Съпротивление на дихателните пътища. Съпротивлението на дихателните пътища зависи от физични и физиологични фактори. Основните *физични фактори*, от които зависи съпротивлението на дихателните пътища са *общата площ на напречно сечение* на дихателните пътища и *вида на потока* (турбулентен, преходен или ламинарен). Общата площ на напречното сечение е най-малка в горните дихателни пътища, а е най-голяма в респираторната зона (Фиг. 8.18). Тъй като *съпротивлението* се променя в обратна зависимост от напречната площ, то *е най-голямо в горните дихателни пътища и е най-малко в пътищата на респираторната зона.* За това разпределение на съпротивлението в дихателните пътища значение има и различният вид на въздушния поток в тях. При спокойно дишане потокът е турболентен в горните дихателни пътища, преходен в трахеята и бронхите и ламинарен в бронхиолите, алвеоларните ходове и сакове. Съпротивлението е най-голямо при турбулентния поток, а е най-малко при ламинарния поток, което допринася за голямото съпротивление на горните дихателни пътища и малкото съпротивление на пътищата в респираторната зона.



Фиг. 8.18. Разпределение на съпротивлението и на общата площ на напречното сечение на дихателните пътища по хода на бронхиалното дърво.

Установено е, че *най-голямо съпротивление при дишане оказват горните дихателни пътища и големите бронхи (до субсегментни).* От всички пътища най-голямо е съпротивлението на носната кухина. Затова винаги, когато трябва да се създаде голям поток (например при физическа работа), се преминава към дишане през устата, с което се намалява съпротивлението. 80% от общото съпротивление на дихателните пътища се дължи на съпротивлението на горните и големите дихателни пътища (с диаметър над 2 mm). При заболявания на тези пътища, когато общото съпротивление е увеличено, могат да се използват два физиологични начина за неговото намаляване: бавно дишане (с малък поток) или дишане на газова смес с по-малка плътност (например хелиокс: 80% хелий и 20% O_2). Тези 2 фактора – малкият поток и малката плътност на вдишания газ, значително намаляват съпротивлението при турбулентния и преходния поток. Макар че съпротивлението на бронхиолите има незначителен дял в общото съпротивление при нормални условия, неговото увеличаване при патологични условия също може съществено да увеличи общото съпротивление. Ако радиусът на бронхиолите намалее 2 пъти (от секрет, едем на лигавицата или повишен тонус на гладки мускули в стената им), техният принос към съпротивлението ще се увеличи 16 пъти, тъй като за съпротивлението при ламинарния поток важи формулата: $R = 8\eta l / \pi r^4$, където η е вискозитетът на газа, l – дължината на пътя, r - радиусът на съда.

Физиологичните фактори, които влияят върху съпротивлението на дихателните пътища са три вида: 1/ промените в обема на белите дробове при вдишване и издишване; 2/ тонусът на гладките мускули в стената им, който зависи от неврогенни, хуморални и температурни фактори и 3/ секрецията на мукус.

Съпротивлението намалява при *увеличаване на обема на белите дробове при вдишване и се увеличава при намаляване на обема им при издишване* (Фиг. 8.19).

Причините за това са няколко. Първата е по-малкото съпротивление на горните дихателни пътища при вдишване, отколкото при издишване. При вдишване се съкращават мускулите на носа, фаринкса и ларинкса, което разширява горните дихателни пътища и намалява съпротивлението им. Втората причина е разширението на интраторакалните дихателни пътища при вдишване поради увеличаване на тяхното трансмурално налягане. Трансмуралното им налягане е равно на разликата в налягането вътре в бронхите ($P_{бр}$) и налягането извън тях ($P_{пл}$). Тъй като по време на вдишване $P_{пл}$ спада много повече от $P_{бр}$, трансмуралното им налягане се увеличава. При издишване пътищата се стесняват поради намаляване на трансмуралното им налягане. Третата причина е радиалното теглене, което упражняват при вдишване разширяващите се алвеоли върху съседните им бронхиоли (Фиг. 8.20). Когато са разрушени еластичните влакна (например при емфизем), еластичното теглене върху бронхиолите намалява, което води до увеличение на тяхното съпротивление.

Тонусът на гладките мускули в стената на дихателните пътища зависи от неврогенни, хуморални и температурни фактори. Ефектът на *неврогенните*

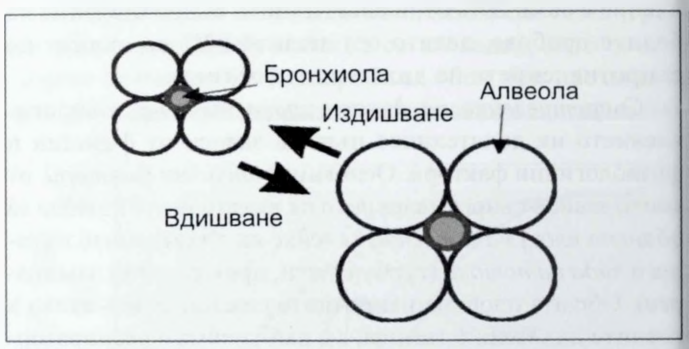
фактори беше разгледан при инервация на белите дробове. Посочено бе, че бронхоконстрикция се предизвиква от парасимпатиковата инервация и от невро-кинините чрез аксон рефлекса, а бронходилатация се получава при симпатикова стимулация и от активиране на неадренергична инервация с медиатори ВИП и NO. Редица *хуморални агенти* оказват влияние върху бронхиалния тонус. Бронхоконстрикция се предизвиква от ацетилхолин, хистамин, левкотриени, тромбоксан, намалено $P_A co_2$. Една част от тези вещества се освобождават при възпалителни и алергични реакции, които протичат с бронхоконстрикция и увеличено съпротивление на дихателните пътища. Бронходилатация се предизвиква от адреналин, ВИП, NO, увеличено $P_A co_2$ и широко използваните в медицинската практика β_2 рецепторни агонисти. *Температурата* също оказва влияние върху тонуса на бронхиалните гладки мускули – дишането на студен въздух може да предизвика бронхоконстрикция и увеличаване на съпротивлението. *Увеличената секреция на мукус* и отока на лигавицата при възпалителни и алергични заболявания може силно да стесни лумена на дихателните пътища, което допринася за увеличеното съпротивление при дишане, характерно за тези заболявания.

Въздушен поток (дебит). Като *въздушен поток или дебит (F) се означава обемът въздух, който се обменя за единица време между белите дробове и атмосферата.* За да се извърши такава обмяна, трябва да има разлика между атмосферното налягане (Ратм) и алвеоларното налягане (P_A). Въздушният поток (F) е пропорционален на разликата между Ратм и P_A (означена като ΔP) и е обратно пропорционален на съпротивлението на дихателните пътища: $F = \Delta P / R$.

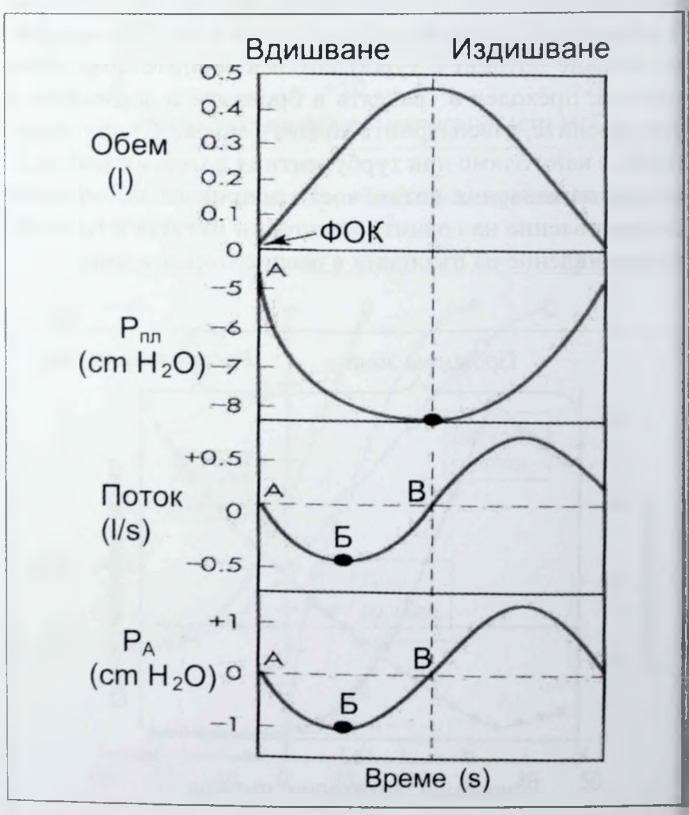
Промени в потока при спокойно дишане. Те следват промените в алвеоларното налягане. P_A намалява при вдишване и се увеличава при издишване, като максималната му промяна (±1 cm H_2O) настъпва по средата на вдишването и на издишването (точка Б на Фиг. 8.21). В съответствие с това потокът се увеличава и достига максималната си стойност (0.5 l/s) по средата на вдишването и на издишването, след което намалява и напълно спира в края им. Промените в плевралното налягане и в обема на белите дробове имат по-различен времеви ход. Плевралното налягане намалява прогресивно при вдишване и достига минималната си стойност (-8 cm H_2O) в края на вдишването, когато белодробният обем достига максималното си увеличение (с 0.5 l). При издишване $P_{пл}$ постепенно се връща към изходната си стойност (-5 cm H_2O), което е съпроводено с възстановяване на белодробния обем. При вдишване $P_{пл}$ намалява повече от P_A и $P_{бр}$, което води до увеличаване на трансмуралното налягане на дихателните пътища, тяхното разширяване и намаляване на съпротивлението им.

Промени в потока при форсирано дишане. При бързо, форсирано дишане по-силното съкращение на дихателните мускули води до по-големи промени в наляганията (P_A и $P_{пл}$), които от своя страна генерират по-голям поток, отколкото при спокойното дишане. Времевият ход на генерирания поток се различава от този при спокойното дишане, като той е различен

Фиг. 8.19. Зависимост на съпротивлението на дихателните пътища от белодробния обем.



Фиг. 8.20. Промени в диаметъра на бронхиолите при промяна в белодробния обем. При вдишване бронхиолите се разширяват от еластичното теглене на съседните им алвеоли.

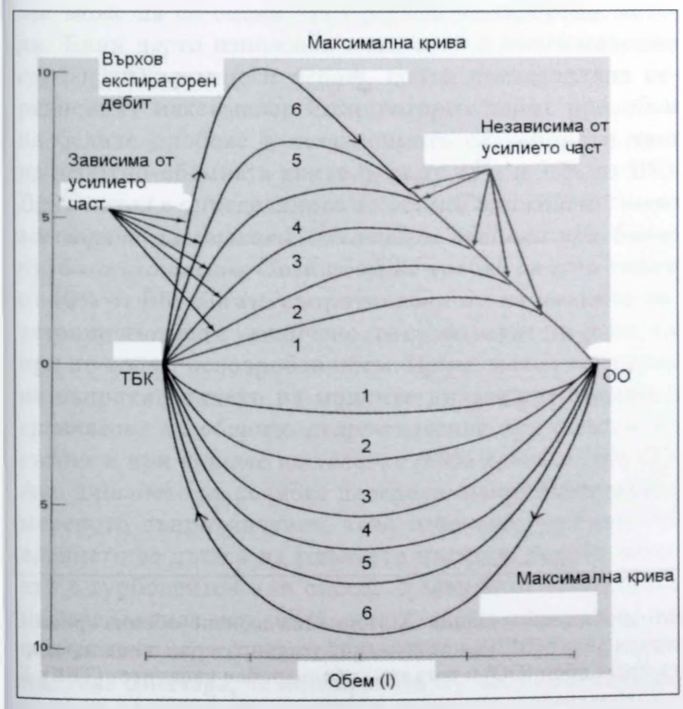


Фиг. 8.21. Промени в обема на белите дробове, плевралното налягане (Рпл), потока и алвеоларното налягане (P_A) при спокойно вдишване и издишване.

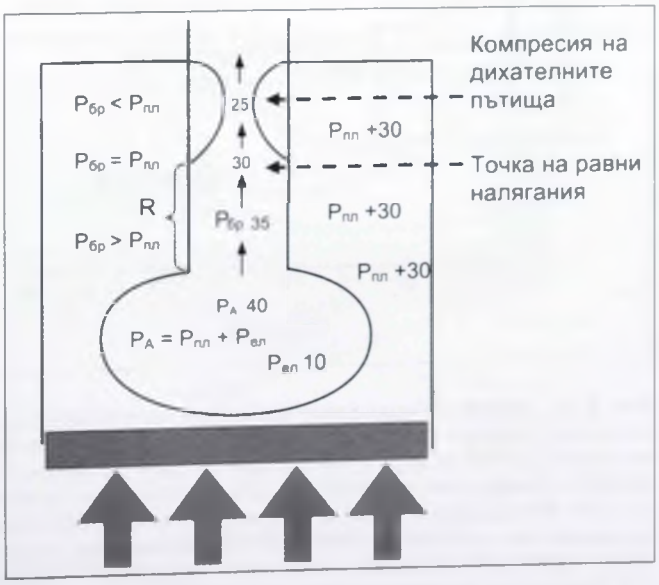
при вдишване и при издишване. Промяната на потока в хода на форсираното дишане най-често се изследва чрез снемане на дебитно-обемната крива на белите дробове.

Дебитно-обемна крива. Тя дава моментната стойност на потока (дебита) като функция от белодробния обем в хода на дихателния цикъл. Дебитно-обемната крива може да се изследва както при максимално форсирано вдишване и издишване, така и при дишане с различно усилие. Ходът на кривата *при максимално форсирано дишане* е много различен при вдишване и при издишване. При вдишване потокът бързо достига максималната си стойност, след което малко се променя при промяната на белодробния обем до достигане на ТБК, когато той рязко намалява до нула (Фиг. 8.22). Причината за липсата на промяна в инспираторния дебит при промяна в белодробния обем е относително постоянното общо (еластично + нееластично) съпротивление на белите дробове. С увеличаването на обема на белите дробове еластичното съпротивление се увеличава, докато нееластичното съпротивление намалява (виж по-горе). Затова дебитът не се променя съществено с увеличаване на обема на белите дробове. При форсирано *издишване* максималният поток се постига в началото на издишването (при обем близък до ТБК), след което потокът прогресивно намалява с намаляване на белодробния обем до достигане на остатъчния обем. Причината за този ход на кривата е следната: с намаляване на белодробния обем от една страна намаляват еластичните сили, които се стремят да свият белите дробове, а от друга страна се увеличава съпротивлението на дихателните пътища. И двата ефекта водят до намаляване на въздушния поток.

Изследването на *дебитно-обемната крива при дишане с различно усилие* откроява и друга съществена разлика между инспираторната и експираторната крива (Фиг. 8.22). Инспираторната крива се премества почти успоредно на изходната при увеличаване на усилието. Това означава, че по-голямото усилие генерира по-голям поток при всички белодробни обеми. Експираторната крива се премества само в началната си част, при големите белодробни обеми (над 75% от ТБК), докато останалата й част остава непроменена независимо от увеличаването на усилието. Експираторната крива може да се раздели на 2 участъка – единият, който зависи от усилието и другият, който не зависи от усилието. *Зависимата от усилието част на кривата* се получава при големите белодробни обеми, при които по-големият пресорен градиент $P_A - P_{атм}$ (създаден от по-голямото усилие) генерира по-голям въздушен поток през разтегнатите дихателни пътища, които оказват малко съпротивление (R). *Независимата от усилието част на кривата* се получава при по-малките белодробни обеми (<75% от ТБК), при които трансмуралното налягане в една част от дихателните пътища става отрицателно, т.е налягането на въздуха вътре в тях ($P_{бр}$) става по-ниско от налягането извън тях ($P_{пл}$) (Фиг. 8.23). Пътищата с отрицателно трансмурално налягане се компресират, което увеличава съпротивлението им и ограничава потока. Увеличаването на усилието при тези условия води както до увеличаване на пресорния градиент ($P_A - P_{атм}$), така и до увеличаване на съпротивлението на дихателни пътища поради по-голямата им компресия от по-високото $P_{пл}$. Вследствие на тези промени потокът остава постоянен. Мястото, където трансмуралното налягане става 0 cm H_2O ($P_{бр} = P_{пл}$), се нарича точка на равните налягания. Точката на равните налягания разделя дихателните пътища на 2 участъка, свързани последователно: горен от алвеолата до тази точка и долен от нея до отвора на дихателните пътища. Потокът се определя само от пресорния градиент и от съпротивлението в горния участък: $F = (P_A - P_{пл}) / R$ или $F = P_{тп} / R$. Затова *независимата от усилието част на кривата се използва за оценка* на



Фиг. 8.22. Дебитно-обемни криви при вдишване и издишване с различно усилие. Инспираторните дебити се нанесени под хоризонталната линия, а експираторните дебити над нея. Кривите, получени при най-слабо усилие, са означени с 1, а тези при максимално усилие с 6. Съкращения: ТБК – тотален белодробен капацитет; ОО – остатъчен обем.

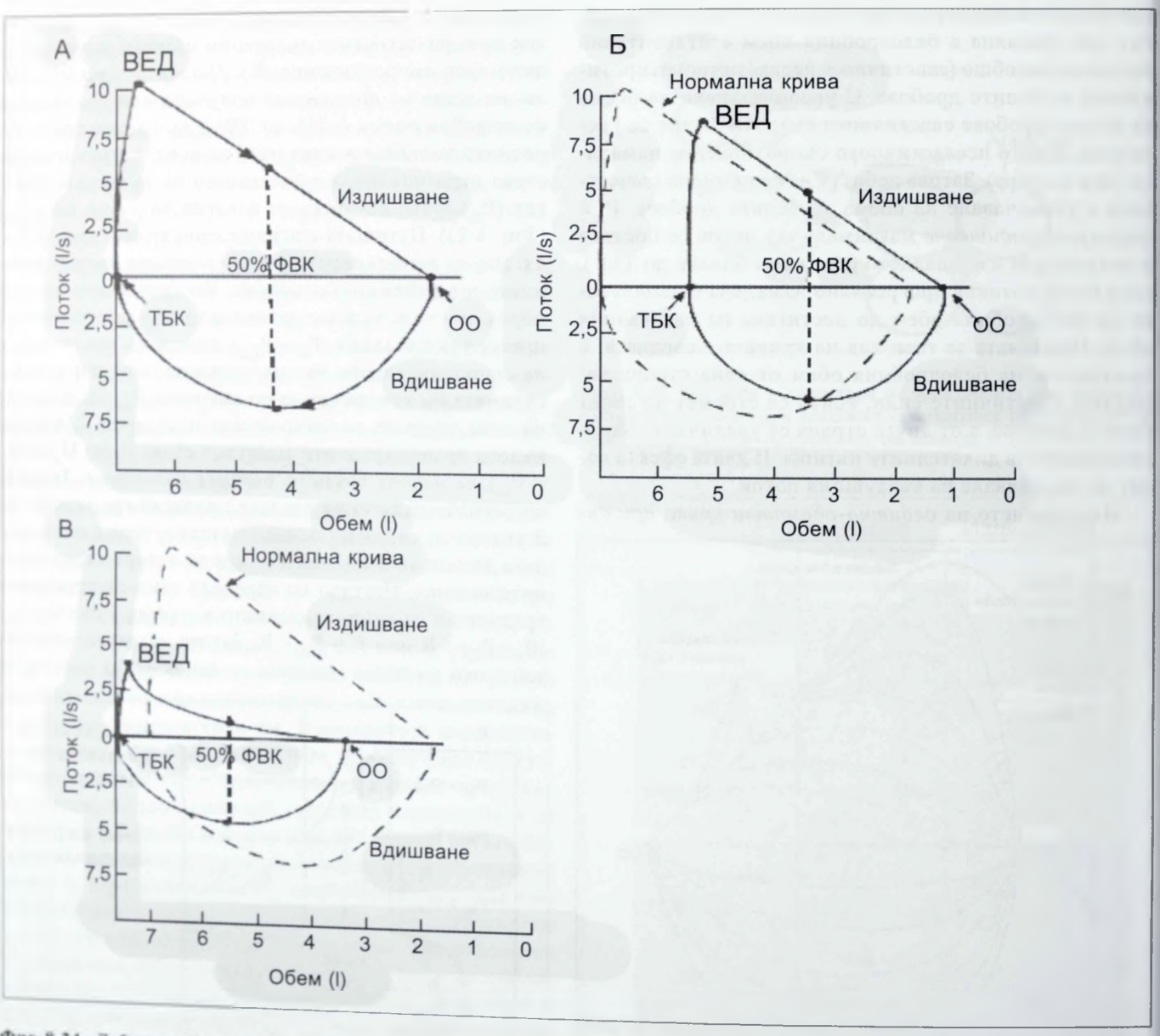


Фиг. 8.23. Развитие на компресия на дихателните пътища при форсирано издишване.

еластичните сили на белите дробове ($P_{ел} = - P_{тп}$) и на *съпротивлението на малките дихателни пътища* (от алвеолата до точката на равните налягания). При нормални еластични сили и съпротивление на дихателните пътища точката на равни налягания е разположена в големите дихателни пътища, които не колабират от отрицателното трансмурално налягане. Когато еластичните сили са намалени (увеличен къмплайънс) или когато съпротивлението на малките дихателни пътища е увеличено, потокът силно намалява, а точката на равните налягания се премества по-близо до алвеолите, което предизвиква колапс на бронхиолите и "заключване" на въздух в алвеолите.

Методи за оценка на съпротивлението на дихателните пътища. За клиничната практика е важно да се оцени както общото съпротивление на дихателните пътища, така и неговото разпределение в различните по размер дихателни пътища.

Общото съпротивление може да се оцени чрез директното му измерване или чрез редица индиректни методи. *Съпротивлението може директно да се измери* по т.н. оклузивен метод (виж Ръководство за практически упражнения) и чрез плетизмографски метод. Неговите нормални стойности са 0.5 – 1.5 cm H_2O/l/s. Патологична промяна в измерената стойност насочва към търсене на изменения в горните и големите дихателни пътища, тъй като те допринасят за 80% от общото съпротивление.



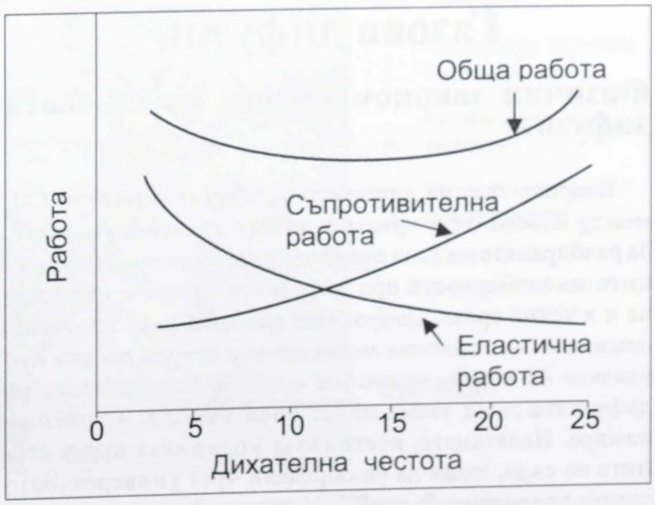
Фиг. 8.24. Дебитно-обемни криви при здрави хора и пациенти с белодробни заболявания. А. Нормална дебитно-обемна крива. С точки върху кривата са показани стойностите на върховия експираторен дебит (ВЕД), максималните експираторни и инспираторни дебити при 50% от форсирания витален капацитет (ФВК), остатъчният обем (ОО) и тоталният белодробен капацитет (ТБК). Б. Дебитно-обемна крива при пациент с рестриктивен тип белодробно заболяване (саркоидоза, кифосколиоза). Кривата е по-тясна, тъй като белодробните обеми са по-малки, но формата на кривата е същата както при здравите хора. Стойностите на дебита са нормални или по-точно по-големи от нормалните (при еднакви белодробни обеми), тъй като увеличените еластични сили на белите дробове и/или гръдния кош държат дихателните пътища отворени. В. Дебитно-обемна крива при пациент с обструктивен тип белодробно заболяване (астма, хронична обструктивна белодробна болест). Всички стойности на дебита са понижени, като особено силно са намалени експираторните дебити. Кривата е преместена към по-големите белодробни обеми, тъй като увеличеното съпротивление на дихателните пътища затруднява издишването.

Общото съпротивление може да се оцени индиректно чрез *изследване на форсираните обеми и капацитети на белите дробове.* Най-често се изследват *форсираният витален капацитет (ФВК), форсираният експираторен обем за 1 s (ФЕО$_1$) и отношението ФЕО$_1$: ВК (показател на Тифно) или ФЕО$_1$: ФВК.* Форсираният витален капацитет е максималният обем въздух, който може да се издиша форсирано след едно максимално вдишване. Той е равен или много близък до ВК, тъй като при форсираното издишване обикновено не настъпва колапс на малките дихателни пътища при здрави хора, който да води до "заключване" на въздух в алвеолите. ФЕО$_1$ е обемът въздух, издишан през първата секунда на форсирано издишване след максимално вдишване. Неговата стойност зависи от съпротивлението на дихателните пътища – ФЕО$_1$ силно намалява при увеличено съпротивление. Много важна е не толкова абсолютната му стойност, колкото отношението ФЕО$_1$: ВК или ФЕО$_1$: ФВК, което не трябва да е по-ниско от 0.7 и по-високо от 0.85 - 0.9. По стойността на това отношение лесно могат да се разграничат обструктивните от рестиктивни белодробни заболявания. При обструктивните заболявания, характеризиращи се с повишено съпротивление на дихателните пътища, отношението е силно понижено, докато при рестиктивните заболявания, характеризиращи се с увеличено еластично съпротивление на белите дробове, отношението е непроменено или увеличено. На Фиг. 8.24 са представени дебитно-обемни криви при здрави индивиди (А), при пациенти с рестиктивен тип белодробно заболяване (Б), при пациенти с обструктивен тип заболяване (В) и при пациенти с обструкция на горните дихателни пътища (Г).

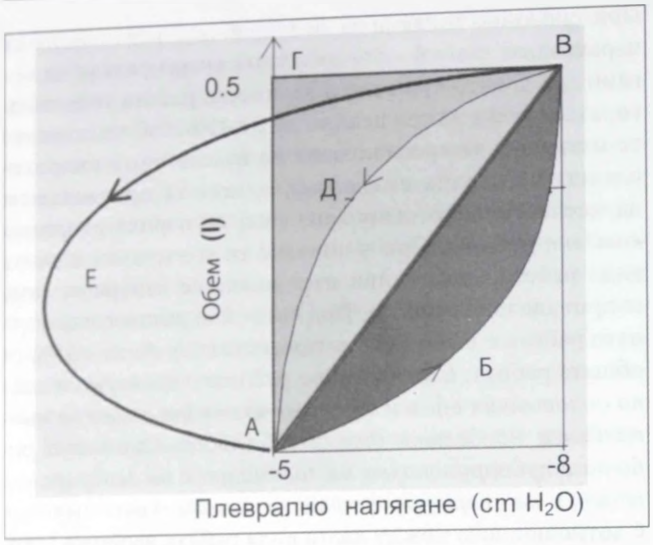
Съпротивлението на малките дихателни пътища може да се оцени чрез редица индиректни методи. Един често използван показател е *максималният среден експираторен дебит*, който представлява осреднения максимален експираторен дебит при обем на белите дробове в независимата от усилието част на дебитно-обемната крива (между 25% и 75% от ВК). Друг метод е определянето на *обема, при който става затваряне на малките дихателни пътища при бавно дълбоко издишване.* Този обем не трябва да е по-голям от 10% от ВК. Когато съпротивлението на малките дихателни пътища е увеличено, те се затварят по-рано, т.е при по-голям белодробен обем. Ценен метод за оценка на съпротивлението на малките дихателни пътища е *сравняване на общото съпротивление* при *дишане на въздух* и при *дишане на хелиокс (80% хелий и 20% O_2).* Ако дишането на хелиокс доведе до намаляване на измереното съпротивление, това означава, че съпротивлението се дължи на големите пътища, където потокът е турболентен или смесен и зависи от плътността на газа (хелият има по-ниска плътност от въздуха, но същия визкозитет). Ако съпротивлението не се промени, това означава, че по-голямата му част се дължи на малките дихателни пътища, където потокът е ламинарен и не зависи от плътността на вдишвания газ.

Работа при дишане. Дишането е свързано с изразходване на енергия и извършване на работа за преодоляване на съпротивлението на дихателната система. При спокойно дишане за белодробната вентилация се изразходват само 3 - 5% от общия енергоразход на организма, докато при тежка физическа работа този енергоразход може да се увеличи до 8 - 11%. Работата, която се извършва за преодоляване на еластичното съпротивление, се нарича *еластична*, а тази за преодоляване на нееластичното съпротивление, се нарича *съпротивителна работа.* При вдишване се извършват и двата вида работа, докато при издишване се извършва само съпротивителна работа. При спокойно дишане еластичната работа е 65%, а съпротивителната работа – 35% от общата работа. *Еластичната работа е пропорционална на дихателния обем и обратно пропорционална на къмплайънса на белите дробове. Съпротивителната работа е пропорционална на големината на генерирания поток и на съпротивлението на дихателните пътища.* Съотношението между двата вида работа варира в зависимост от типа на дишането. При бавно и дълбоко дишане се увеличава еластичната работа поради големия ДО, докато при бързо и повърхностно дишане се увеличава съпротивителната работа поради голямата скорост на движение на въздуха в дихателните пътища. Затова болните с увеличено еластично съпротивление (намален къмплайънс) дишат повърхностно (с малък ДО), докато болните с увеличено съпротивление на дихателните пътища дишат бавно (с малък поток) и дълбоко. Общата работа (еластична + съпротивителна) е най-малка при ДЧ от 12 до 15 /min, каквато е ДЧ в покой. Тя рязко се увеличава при много ниските и при много високите стойности на ДЧ (Фиг. 8.25).

Цялата механична работа (А), извършена върху белите дробове при дишане, може да се определи, като се изследват промените в обема на белите дробове в зависимост от промените в плевралното налягане: А = DV x $DP_{пл}$. Работата при спокойно вдишване може да се определи чрез площта АБВГА (Фиг. 8.26). Тази площ се състои от 2 части, които отразяват съответно еластичната (АВГА) и съпротивителната (АБВА) работа при вдишване. Работата при спокойно издишване, която е само съпротивителна, може да се определи чрез площта АВДА. Издишването може да се извърши пасивно само когато тази площ е по-малка от площта, представлява-



Фиг. 8.25. Зависимост на работата при дишане (обща, еластична и съпротивителна) от дихателната честота.



Фиг. 8.26. Работа при спокойно дишане

ща еластичната работа при вдишване (АВГА). Такива условия съществуват при нормалното спокойно издишване. Ако обаче експираторната съпротивителна работа е по-голяма от складираната еластична енергия в края на вдишването, издишването не може да се извърши пасивно и тогава е необходимо съкращение на експираторните мускули. Активно издишване се наблюдава при форсирано дишане или при увеличено съпротивление на дихателните пътища (както е при астма). В тези случаи експираторната работа (АВЕА) може да е по-голяма от инспираторната работа. Общата работа при дишане е увеличена както при обструктивните, така и при рестиктивните белодробни заболявания поради увеличеното съпротивление на дихателната система.

Нарушения в белодробната вентилация. В клиничната практика се наблюдават следните нарушения на белодробната вентилация освен разгледаните хипо- и хипервентилация: 1/ Хиперпнея – абнормно дълбоко и бързо дишане. 2/ Хипопнея – забавено или повърхностно дишане 3/ Апнея – спиране на дихателните движения. 4/ Брадипнея –дишане с по-ниска от нормалната ДЧ. 5/ Тахипнея – дишане с по-голяма от нормалната ДЧ. 6/ Диспнея – затруднено дишане с чувство за недостиг на въздух. 7/ Ортопнея – затруднено дишане в легнало положение на тялото, което се облекчава при изправяне.

Газова дифузия

Физични закономерности на газовата дифузия

Вторият етап на дишането е дифузията на O_2 и CO_2 между алвеолите и кръвта и между кръвта и тъканите. За разбирането на този етап трябва да се познават основните закономерности при дифузията на газовете в газова и в течна среда. *Дифузията представлява хаотично движение на газовите молекули във всички посоки под влияние на кинетичната им енергия.* Благодарение на дифузията газът заема целия обем на съда, в който се намира. Налягането, което газът упражнява върху стените на съда, може да се определи чрез универсалното газово уравнение: $P = nRT/V$, където P е налягането, n е броят на газовите молекули, R е универсалната газова константа, T е температура, а V е обемът на газа. Когато в съда има не един газ, а смес от газове, всеки газ упражнява свое собствено *парциално налягане*, което зависи от концентрацията на неговите молекули. Общото налягане на газовата смес е равно на сумата от парциалните налягания на всички газове в сместа (закон на Далтон Dalton). Ако един газ е неравномерно разпределен в газовата среда, възниква *нето дифузионен поток*, насочен от областта с по-високо парциално налягане на газа към областта с по-ниското му налягане до тяхното изравняване. Такъв нето дифузионен поток на O_2 и CO_2 в газова среда възниква в респираторната зона на дихателните пътища при вдишване, когато в нея постъпва свеж въздух, богат на O_2 и беден на CO_2.

Обмяната на O_2 и CO_2 в белите дробове се извършва между газовата смес в алвеолите (алвеоларен въздух) и кръвта на белодробните капиляри, в която са разтворени тези газове. Колко газови молекули ще се разтворят в единица обем течност (при постоянна T°) зависи от парциалното налягане на газа в газовата фаза над течността и от неговата разтворимост в течността. Връзката между тези величини се дава от закона на Хенри (Henry): $C = P \cdot Ds$, където C е концентрацията на разтворения газ, P е налягането, а Ds е коефициентът на разтворимост на газа. Ако една течност е в контакт с газова смес, съдържаща 2 газа, които имат еднакво парциално налягане, но различна разтворимост, газът с по-голям коефициент на разтворимост ще има по-голяма концентрация в течността (в състояние на равновесие). *Коефициентът на разтворимост във вода на CO_2 е ~24 пъти по-голям от този на O_2* при телесна T° и едно и също парциално налягане. *Затова обмяната на CO_2 между алвеоларния въздух и кръвта се извършва много по-бързо от обмяната на O_2.*

Състав на атмосферен, вдишан, алвеоларен и издишан въздух

Съставът на сухия атмосферен въздух е: 78% азот, 21% O_2, 0.03-0.04% CO_2, който за целите на дихателната физиология се приема за 0% и 0.93% инертни газове (като аргон и хелий). Като се знае, че налягането на въздуха на морското равнище е 760 mm Hg, лесно могат да се изчислят парциалните налягания на отделните газове в него: $PN_2 = 0.78 \times 760 = 593$ mm Hg; $Po_2 = 0.21 \times 760 = 159$ mm Hg и $Pco_2 = 0.23$ mm Hg.

Вдишаният въздух се насища с водни пари в дихателните пътища поради непрекъснатата дифузия на водни молекули от течността, която покрива респираторния епител. Водните пари имат парциално налягане 47 mm Hg (при температура 37° C), което предизвиква намаляване на парциалните налягания на всички останали газове във вдишания въздух: $PN_2 = (760 - 47) \times 0.78 = 556$ mm Hg; $Po_2 = 149$ mm Hg и $Pco_2 = 0.21$ mm Hg.

Алвеоларният въздух (газовата смес в алвеолите е прието е да означава така, макар и не много коректно) има по-ниско Po_2 и по-високо Pco_2 в сравнение с вдишания въздух. *Po_2 в алвеоларния въздух (P_Ao_2) нормално е 104 mm Hg.* То е по-ниско от Po_2 във вдишания въздух поради непрекъсната дифузия на O_2 от алвеоларния въздух към кръвта. Колкото скоростта на тази дифузия е по-голяма, толкова по-ниско става P_Ao_2. *Pco_2 в*

алвеоларния въздух (P_Aco_2) нормално е 40 mm Hg. То е по-високо от Pco_2 във вдишания въздух поради непрекъсната дифузия на CO_2 от кръвта към алвеолите. CO_2 се извежда от алвеолите към атмосферния въздух чрез белодробната вентилация. Връзката между AB, P_Aco_2 и метаболитно образувания CO_2 (Vco_2) се дава от *уравнението на алвеоларната вентилация*: $AB = K \times Vco_2 / P_Aco_2$, откъдето $P_Aco_2 = Vco_2 / AB$. От това уравнение се вижда, че *P_Aco_2 е обратно пропорционално на AB.* Затова от стойността на P_Aco_2 може да се съди за това дали алвеоларната вентилация е адекватна на метаболитната продукция на CO_2.

За клинични цели е важно да се знае при всеки пациент какъв е точният състав на алвеоларния въздух, която участва в газовата обмяна с кръвта. P_Aco_2 лесно може да се определи чрез изследване на артериалната кръв, тъй като то е равно на Pco_2 в артериалната кръв (P_aco_2). P_Ao_2 обаче не е равно на парциалното налягане на O_2 в артериалната кръв (P_ao_2), поради което е търсена възможност то да се определи по стойността на P_Aco_2. Зависимостта на P_Ao_2 от P_Aco_2 се дава от *алеоларното газово уравнение:* $P_Ao_2 = P_io_2 - (P_Aco_2 / ДОО)$, където P_io_2 е парциалното налягане на O_2 във вдишания въздух, а ДОО е дихателното обменно отношение. *Дихателното обменно отношение е отношението между обема CO_2 и обема O_2, преминали през респираторната мембрана за 1 минута.* Алвеоларното газово уравнение е много полезно за клиниката, тъй като чрез него може да се изчисли P_Ao_2 при различни условия и да се сравни с P_ao_2. Това сравняване позволява да се прецени дали отношението вентилация : перфузия е нормално (виж по-долу).

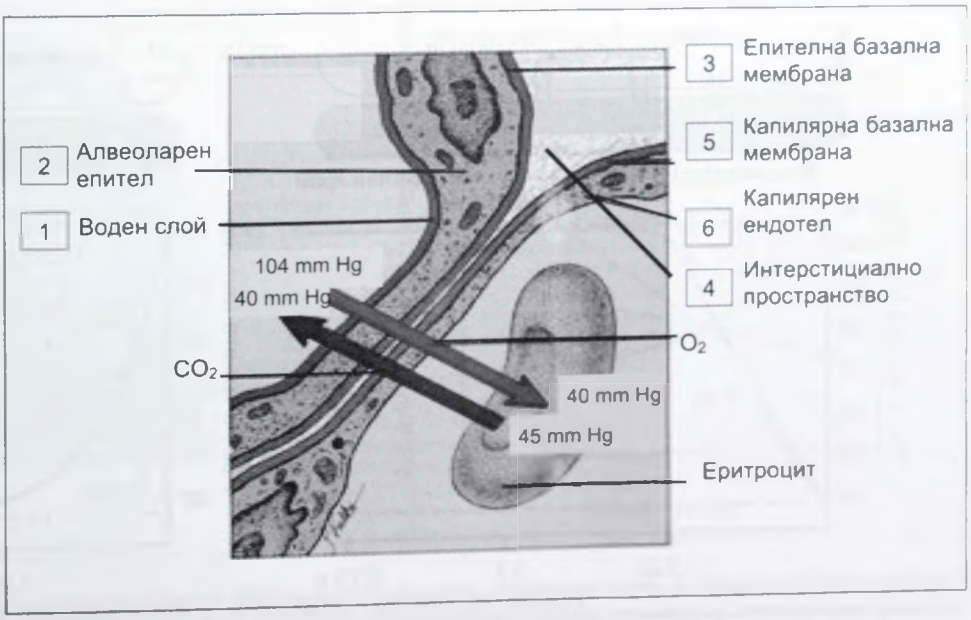
Съставът на алвеоларния въздух се променя малко в зависимост от фазите на дишането. Стойностите на P_Ao_2 и P_Aco_2 по време на вдишване се отличават само с 3 - 4 mm Hg от стойностите им по време на издишване. Причината за това е, че алвеоларния въздух само частично се заменя с атмосферен въздух по време на вдишване. При всяко вдишване само 350 ml свеж въздух достигат до алвеолите и те се разреждат в намиращия се в белите дробове ~2300 ml алвеоларен въздух (ФОК). *Бавната подмяна на алвеоларния въздух със свеж въздух при вдишване предпазва от резки промени в съдържанието на газовете в кръвта по време на вдишане и на издишване. Това е важно условие за нормалното снабдяване на тъканите с O_2 и за нормалното извеждане на образувания от тях CO_2, които са непрекъснати процеси.*

Издишаният въздух е смес от анатомичното мъртво пространство и алвеоларния въздух, поради което съставът му зависи от съотношението между тези две съставки. В началото на издишването се издишва въздух само от МП, след което прогресивно се увеличава дялът на алвеоларния въздух, докато накрая се издишва само алвеоларен въздух. Средното Po_2 в издишания въздух е »120 mm Hg, а Pco_2 е »32 mm Hg.

Газова дифузия в белите дробове

Газовата дифузия в белите дробове се извършва през *респираторната мембрана,* която отделя алвеоларния въздух от кръвта в белодробните капиляри. Респираторната мембрана има следните 6 слоя: 1/ Воден слой, който покрива алвеолите. В него се съдържат молекулите на сърфактанта, който намалява повърхностното напрежение. 2/ Алвеоларен епител, който се състои от плоски епителни клетки. 3/ Епителна базална мембрана. 4/ Интерстициално пространство между алвеоларния епител и капилярната мембрана. 5/ Капилярна базална мембрана, която на много места се слива с епителната базална мембрана. На тези места липсва четвъртия слой и 6/ Капилярен ендотел (Фиг. 8.27). Респираторната мембрана е изключително тънка (< 0.5 μ), с огромна площ (50-100 m^2), което улеснява газовата дифузия.

Газовите молекули дифундират през респираторната мембрана в двете посоки: от кръвта към алвеоларния въздух и от него към кръвта. Тъй като парциалното налягане на газовете не е еднакво от двете страни на респираторната мембрана, възниква нето дифузионен поток, насочен по посока на пресорния градиент. *Нето дифузионният поток (J) е броят газови молекули, преминали през мембраната за единица време от мястото с по-високо към мястото с по-ниско парциално налягане.* Той се изчислява по следната формула: $J = \Delta P. A. Ds / d.\sqrt{m}$, където ΔP е разликата между парциалното налягане на газа в алвеолите (P_A) и във венозната кръв (P_v) на белодробните капиляри, A е площта на респираторната мембрана, Ds е коефициентът на разтворимост на газа в плазмата, d е дебелината на респираторната мембрана, а m е молекулната маса на газа. Молекулната маса и



Фиг. 8. 27. Схема на устройството на респираторната мембрана

разтворимостта на газа определят неговия дифузионен коефициент (D): $D = Ds / \sqrt{m}$. Ако дифузионният коефициент на O_2 се приеме за 1, дифузионният коефициент на CO_2 е 20, т.е CO_2 дифундира 20 пъти по-бързо от O_2 във водна среда, включително и през респираторната мембрана. Дифузионният коефициент, площта и дебелината на мембраната, които трудно могат да бъдат измерени, се обединяват като дифузионен капацитет на респираторната мембрана за дадения газ (D_L) и тогава: $J = \Delta P. D_L$. Вижда се, че *нето дифузионният поток на даден газ през респираторната мембрана е право пропорционален на пресорния градиент и на дифузионния капацитет на мембраната за този газ.*

Пресорният градиент за O_2 е в посока от алвеоларния въздух към кръвта, тъй като P_Ao_2 = 104 mm Hg, а P_vo_2 = 40 mm Hg. *Пресорният градиент за CO_2 е от кръвта към алвеоларния въздух*, тъй като P_vco_2 = 45 mm Hg, а P_Aco_2 = 40 mm Hg. Тези градиенти съществуват в началото на газовата дифузия между алвеолите и белодробните капиляри. В резултат на газовата дифузия градиентите намаляват и изчезват напълно, тъй като се достига до дифузионно равновесие, при което парциалното налягане на газовете в кръвта се изравнява с това в алвеоларния въздух (Фиг. 8.28). Времето, необходимо за достигане до дифузионното равновесие (0.25 - 0.3 s) е 3 пъти по-кратко от времето на контакт на кръвта с алвеоларния въздух (0.75 s). Това позволява дифузионното равновесие да се достига и в случаите, при които е увеличен МОС, както е при физическа работа. Увеличеният кръвоток в тези случаи създава възможност за значително увеличаване на нето дифузионния поток на O_2 и CO_2 през респираторната мембрана.

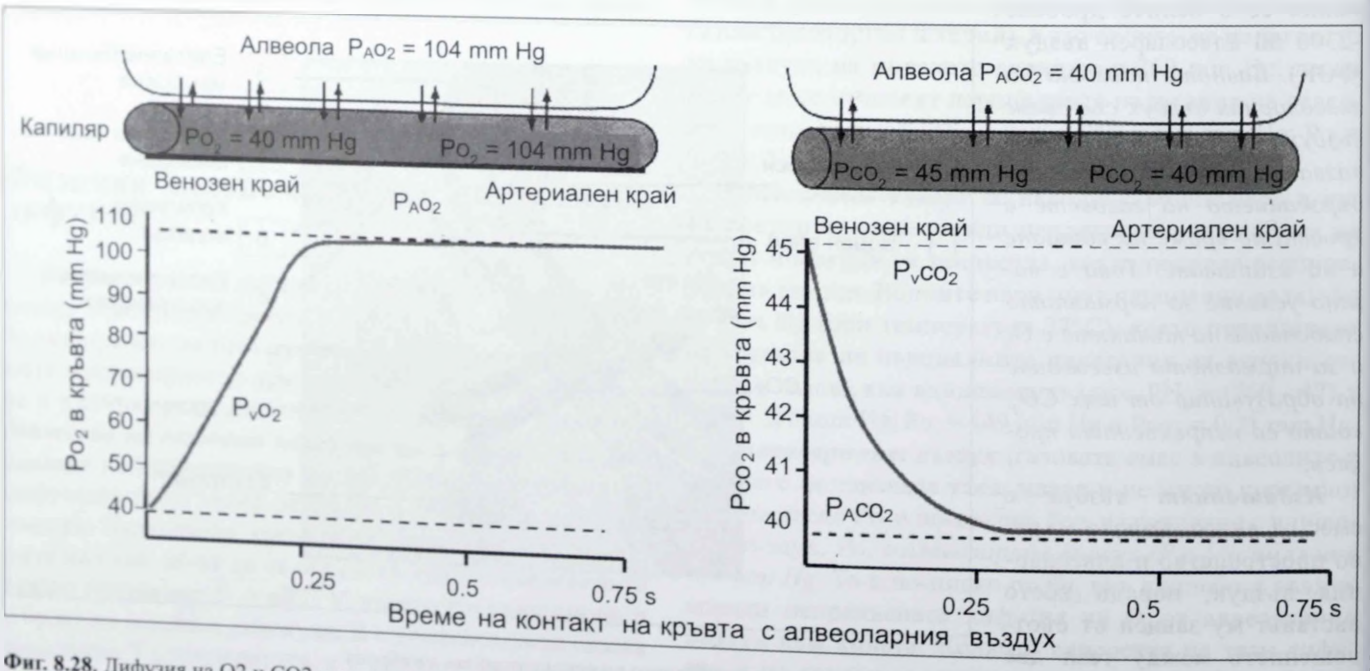
Дифузионният капацитет на мембраната за даден газ, който зависи от свойствата на мембраната (площ, дебелина) и на газа (дифузионен коефициент), *може да се дефинира като обем газ, дифундирал през мембраната за единица време при пресорен градиент 1 mm Hg* или $D_L = J / \Delta P$. Дифузионният капацитет за O_2 при здрави млади хора в състояние на покой е 21 - 25 ml / min /mm Hg. При усилена физическа работа той може да се увеличи 3 пъти поради увеличената дифузионна площ (от дилатацията на капилярите и увеличаване броя на перфузираните капиляри). При обмяната на O_2 и CO_2 между алвеоларния въздух и кръвта става не само дифузия на газовете през респираторната мембрана, но и свързване на тези газове от хемоглобина на еритроцитите. Затова *обемът обменен газ за единица пресорен градиент зависи и от кръвен фактор, който включва концентрацията на хемоглобина в кръвта и афинитета на хемоглобина към газа.*

Като се знаят факторите, от които зависи нето дифузионният поток на O_2 и CO_2 през респираторната мембрана, лесно могат да се разберат промените, които настъпват в дифузията на тези газове при различни физиологични и патологични състояния. Минимални *промени* в скоростта на газовата дифузия в белите дробове се наблюдават в *зависимост от фазите на дишането*. По време на вдишване се създават условия за по-бърза дифузия на газовете, отколкото по време на издишване, тъй като пресорният градиент е малко по-голям (с 3 - 4 mm Hg), а дифузионният капацитет се увеличава поради увеличената дифузионна площ и намалената дебелина на респираторната мембрана. При *изкачване на голяма надморска височина* се забавя дифузията на O_2, тъй като пресорният му градиент е намален поради намаленото Po_2 в атмосферния въздух (от по-ниското барометрично налягане). Това води до намаляване на Po_2 в артериалната кръв и опасност от развитие на тъканна хипоксия.

Много по-големи промени в газовата дифузия могат да настъпят при патологични състояния, при които са променени пресорният градиент, площта или дебелината на респираторната мембрана. Пресорният градиент намалява при патологично намаление на алвеоларната вентилация, което най-често е резултат от нарушена функция на дихателната помпа (при мускулни и нервни заболявания). Дебелината на мембраната е увеличена при оток и при белодробна фиброза, а площта ѝ е намалена при тумори и емфизем на белите дробове. Тези патологични промени водят до намаляване на дифузионния поток и развитие на хипоксемия и хиперкапния. Промени в газовата обмяна могат да настъпят и при промени в кръвния фактор, от който тя зависи. Общият обем обменен O_2 между алвеоларния въздух и кръвта намалява при намалена концентрация на хемоглобина, при намален афинитет на хемоглобина към O_2 (отравяне с CO) и при намален кръвоток през белодробните капиляри

Газова дифузия в тъканите

Дифузията на O_2 и CO_2 между кръвта и тъканите зависи от същите фактори, от които зависи дифузията



Фиг. 8.28. Дифузия на O2 и CO2 между алвеоларния въздух и кръвта

им през респираторната мембрана: пресорен градиент, площ на капилярите и разстояние на капилярите до клетките. *Пресорният градиент за O_2 е насочен от кръвта* (95 mm Hg) *към тъканите* (≤ 40 mm Hg), докато *пресорният градиент за CO_2 е насочен от тъканите* (≥ 45 mm Hg) *към кръвта* (40 mm Hg). Основният фактор, който може да ограничи обема дифундирал O_2 към тъканите, е дължината на пътя, която трябва да измине кислородът. Тази дължина зависи от разстоянието между капилярите, което варира в различните органи (20 - 100 μm), но винаги е много по-голямо от дебелината на респираторната мембрана. Най-ефективният начин да се намали дифузионното разстояние е включването на повече капиляри, което същевременно увеличава и площта, през която дифундира O_2. Такива промени се наблюдават в мускулите при физическо натоварване, когато функционалната капилярна плътност се увеличава до 3 пъти, което улеснява дифузията на O_2. Затруднения в дифузията на CO_2 между кръвта и тъканите обикновено не се наблюдават, тъй като CO_2 има 20 пъти по-голям дифузионен коефициент от O_2.

Отношение вентилация: перфузия

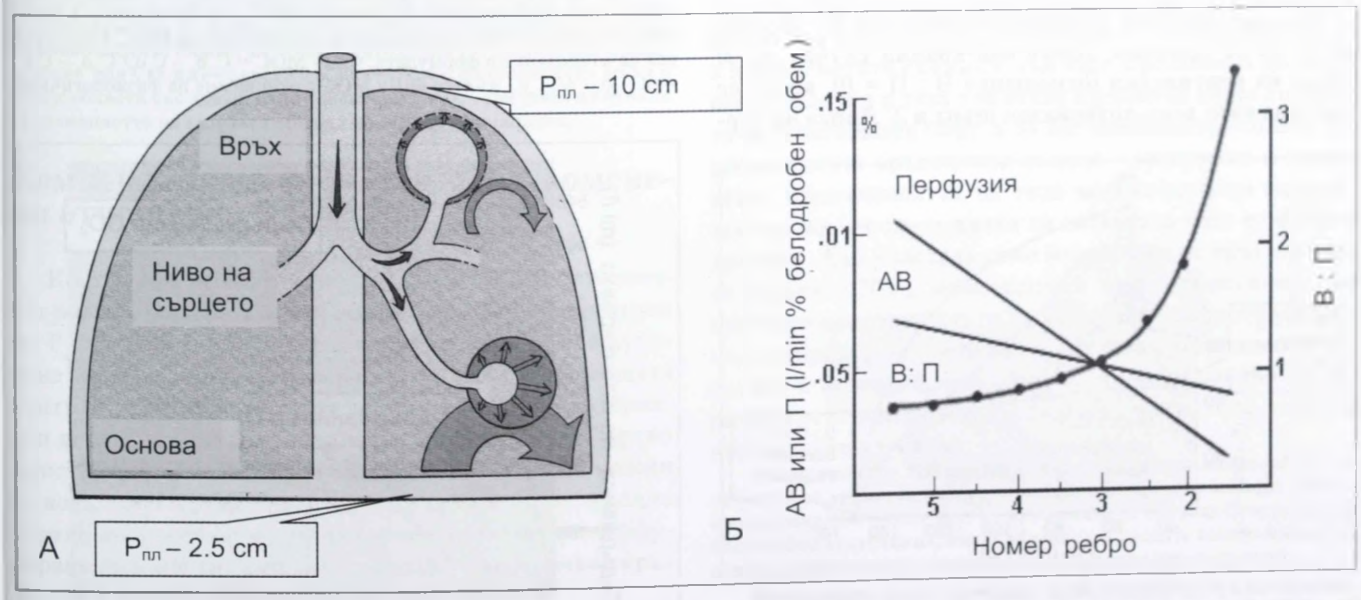
Най-важното условие за осъществяване на ефективна газова обмяна е да има оптимално съотношение между алвеоларната вентилация и кръвотока (перфузията) в белите дробове. Това означава алвеоларната вентилация да е насочена към добре перфузираните области, а кръвният поток да е насочен към добре вентилираните области. Съотношението между АВ и кръвотока в белите дробове за краткост се означава като *отношение вентилация : перфузия* (В : П).

Отношение вентилация : перфузия при нормални условия

Средната стойност на отношението В : П в белите дробове може да се определи, като АВ : МОС = 4.2 : 5 = 0.84. Стойността на това отношение не е еднаква в различните части на белите дробове поради неравномерното разпределение на алвеоларната вентилация и на кръвотока. В изправено положение на тялото АВ е по-голяма в основата на белите дробове, отколкото на върха им поради по-големия белодробен къмплайънс в основата. Кръвотокът също е много по-голям в белодробната основа поради по-високото трансмурално налягане на кръвоносните съдове, което ги разширява и намалява съпротивлението им. Тъй като регионалните разлики са по-големи по отношение на перфузията, отколкото по отношение на вентилацията, *отношението В : П е по-високо на върха на белите дробове, където то достига стойност 3.3 и е по-ниско в основата, където достига до 0.63* (Фиг. 8.29). То има стойност 1 на нивото на трето ребро.

От стойността на отношението В : П зависи състава на алвеоларния въздух. *В областите с високо отношение В : П съставът на алвеоларния въздух се приближава до състава на атмосферния въздух* (високо Po_2 и ниско Pco_2), *докато в областите с ниско отношение В : П той се приближава до състава на венозната кръв* (ниско Po_2 и високо Pco_2) (Фиг. 8.30). Затова на върха на белите дробове алвеоларният въздух има високо Po_2 и ниско Pco_2, докато този в основата им има ниско Po_2 и високо Pco_2. Кръвта, която се оттича от тези области, има същото Po_2 и Pco_2 като тези в алвеоларния въздух. Тогава какъв ще бъде газовият състав на кръвта, която напуска белите дробове? Тя има газов състав по-близък до състава на алвеоларния въздух в основата на белите дробове, тъй като основата получава по-голяма част от МОС в сравнение с върха.

Поради наличието в белите дробове на области с ви-



Фиг. 8.29. Регионални разлики в АВ и в кръвотока на белите дробове при изправено положение на тялото. А. Схематично (чрез кръгчета) са представени 2 алвеоли – едната във върха на белите дробове, а другата в основата им и е показана промяната в техния размер при вдишване. Чрез стрелки е показана големината на кръвотока в тези две белодробни области. Б. Представени са промените в АВ, перфузията и отношението В : П при преход от по-ниско към по-високо разположените части на белите дробове.

сокъ и с ниско отношение В : П, артериалната кръв на системното кръвообръщение има Po_2, което е по-ниско от осредненото Po_2 в алвеоларния въздух, т.е $P_ao_2 < P_Ao_2$. P_ao_2 има нормални стойности 85 - 100 mm Hg (средно 95 mm Hg). Разликата между P_ao_2 и P_Ao_2 се увеличава с възрастта – с 3.3 mm Hg на всеки 10 години, поради което стойността на P_ao_2 може да се изчисли по следната формула: $P_ao_2 = P_Ao_2 - (0.33 \times$ възраст в години). *При CO_2 не съществува разлика между Pco_2 в артериалната кръв и Pco_2 в алвеоларния въздух*, т.е $P_aco_2 = P_Aco_2$. Коя е причината за това, че е $P_ao_2 < P_Ao_2$, но $P_aco_2 = P_Aco_2$? Причината е различната зависимост на общото съдържание на газа в кръвта (O_2 или CO_2) от неговото парциално налягане (Фиг. 8.31). За CO_2 тази зависимост е приблизително линейна, докато за O_2 тя е сигмовидна. Линейната зависимост при CO_2 позволява високото съдържание на CO_2 в кръвта, идваща от терминалните респираторни единици с ниско отношение В : П, да се компенсира от ниското му съдържание в кръвта, идваща от единиците с високо отношение В : П. Такава компенсация не е възможна при кислорода, тъй като въпреки високото Po_2 в кръвта, идваща от единиците с високо отношение В : П, общото съдържание на O_2 в нея не може да се увеличи много (поради плоския ход на оксихемоглобиновата дисоциационна крива при високите стойности на Po_2). *За по-ниското P_ao_2 от P_Ao_2 допринася и наличието на анатомичен вено-артериален шънт.* Той представлява венозната кръв, преминаваща през бронхо-пулмоналните анастомози и табезиевите вени, която не перфузира алвеоли и затова не участва в газовата обмяна. Венозната кръв от тези съдове, като се смеси с артериалната кръв, намалява нейното Po_2 и увеличава Pco_2. Но и най-малкото увеличение на P_aco_2 стимулира дихателния център, който увеличава белодробната вентилация, с което се възстановява P_aco_2, но не и P_ao_2 поради описаната по-горе причина.

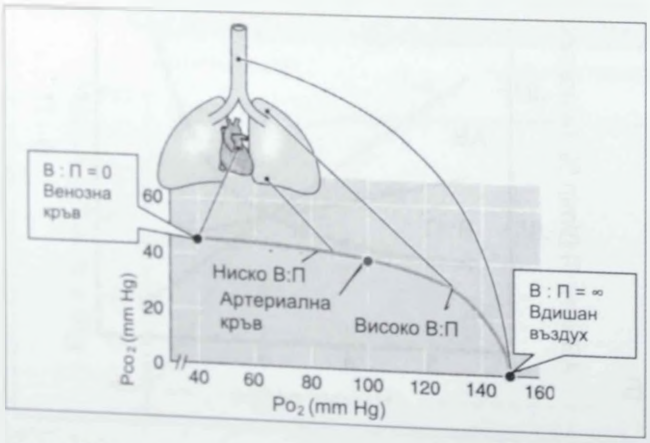
Отношение вентилация: перфузия при патологични условия

При патологични условия отношението В : П може много да се промени. Двата най-крайни случая са: 1/ Липса на вентилация (отношение В : П = 0), което се означава като вено-артериален шънт и 2/ Липса на перфузия (отношението В : П = ∞), което се означава като вентилиране на алвеоларното мъртво пространство.

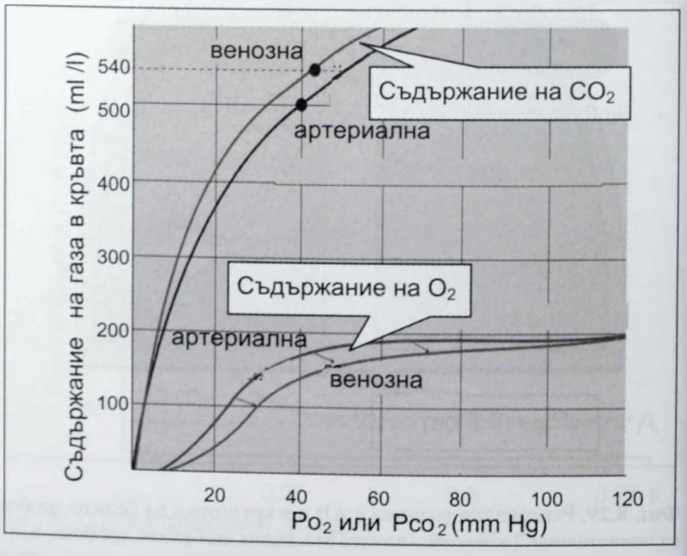
Вено-артериален шънт (отношение В : П = 0). Такова състояние може да се наблюдава, ако е запушен единият главен бронх (Фиг. 8.32). Тогава в съответния бял дроб липсва АВ и отношението В : П = 0 (0 : 2.5 = 0). Тъй като перфузията на засегнатия бял дроб е нормална и се извършва обмяна на O_2 и CO_2 между алвеоларния въздух и кръвта, постепенно съставът на алеволарния въздух се изравнява с този на венозната кръв, т.е $P_Ao_2 = 40$ mm Hg, а $P_Aco_2 = 45$ mm Hg. Кръвта, излизаща от този бял дроб ще има газов състав като този на венозната кръв. Същевременно алвеоларната вентилация на другия бял дроб ще се увеличи 2 пъти спрямо неговия кръвен поток и неговото отношение В : П ще се увеличи (4.2 : 2.5 = 1.68). Оттичащата се от него кръв ще има намалено P_aco_2 и увеличено P_ao_2. Но увеличеното P_ao_2 не може да доведе до голямо увеличение на съдържанието на O_2 в тази кръв (виж по-горе), поради което след смесването на кръвта от двата бели дроба тя ще има ниско съдържание на O_2 и ниско P_ao_2. Така *възниква голяма разлика между P_ao_2 и осреднената стойност на P_Ao_2 от двата бели дроба.* По големината на тази разлика може да се съди за тежестта на вено-артериалния шънт. *P_aco_2 може за бъде нормално, по-ниско или по-високо от нормалното* в зависимост от степента на компенсацията (виж по-горе). Най-често причина за липса на вентилация в даден участък на белите дробове (отношение В : П = 0) е аспириране на чуждо тяло, наличие на тумор в лумена на дихателните пътища или ателектаза на алвеолите.

Целият обем венозна кръв, която не обменя газовете си с алвеолите на белите дробове, се означава като *физиологичен вено-артериален шънт.* Той включва кръвта от анатомичния шънт и кръвта, която перфузира невентилираните алвеоли. При здрави хора физиологичният шънт е близък до анатомичния, докато при белодробно болни, при които в даден участък на белите дробове отношението В : П = 0, той е много по-голям.

Големината на шънта при белодробно болни се измерва в клиниката чрез определяне съдържанието на O_2 във венозната и в артериалната кръв и чрез едновременно определяне на МОС. След това той се изчислява по формулата: ФШ / МОС = $C_co_2 - C_ao_2 / C_co_2 - C_vo_2 = \Delta C_{c-a}o_2 / \Delta C_{c-v}o_2$, където ФШ / МОС е отношение на физиологичния



Фиг. 8.30. Промени в Po_2 и Pco_2 на алвеоларния въздух в зависимост от отношението В : П. Показани са регионалните разлики между газовия състав на алвеолите, разположени във върха и тези, разположени в основата на белите дробове. Показан е и газовият състав на венозната и на артериалната кръв.



Фиг. 8.31. Зависимост на съдържанието на O_2 и CO_2 в кръвта от тяхното парциално налягане

шънт към МОС, C_c е съдържанието на O_2 в кръвта на белодробните капиляри, която се е еквилибрирала напълно с алвеоларния въздух, C_a е измереното съдържание на O_2 в артериалната кръв на системното кръвообръщение, а C_v е измереното съдържание на O_2 в смесената венозна кръв.

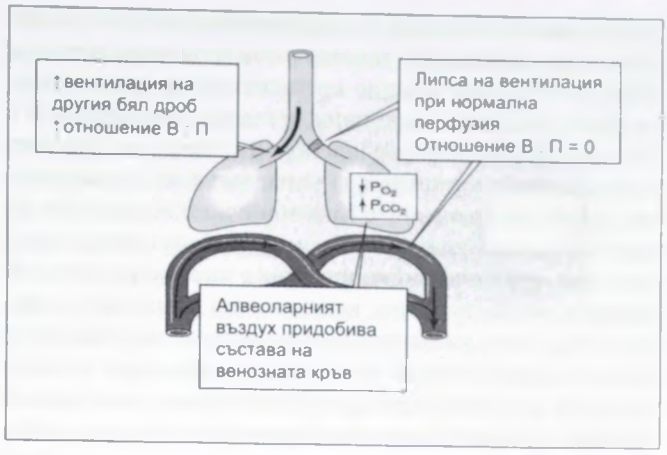
Вентилиране на алвеоларното мъртво пространство (отношение В : П = ∞). Ако в единия бял дроб няма кръвоток (например в резултат на запушване на белодробната артерия с тромб), а съществува нормална алвеоларна вентилация, тогава отношението В : П = ∞ (2.1: 0 = ∞) и съставът на алвеоларния въздух става подобен на овлажнения вдишан въздух (P_Ao_2 = 149 mm Hg и P_Aco_2 = 0 mm Hg) (Фиг. 8.33). Алвеоларният въздух в неперфузираните алвеоли се означава като *алвеоларно мъртво пространство*, тъй като той не участва в газовата обмяна с кръвта. В другия бял дроб, през който преминава целият МОС, отношението В : П намалява (2.1 : 5 = 0.42). В резултат на това съставът на алвеоларния му въздух се доближава до този на венозната кръв и изтичащата от него кръв ще има ниско Po_2 и високо Pco_2. При *вентилация на алвеоларното мъртво пространство се увеличава Pco_2 и намалява Po_2 в артериалната кръв на системното кръвообръщение.* Увеличеното Pco_2 стимулира дихателния център, той увеличава вентилацията, което може да доведе до нормализиране на P_aco_2, но не и на P_ao_2. Алвеоларно мъртво пространство заедно с анатомичното МП образуват *физиологичното МП*, което може да се изчисли с модифицираното отношение на Бор: ФМП = ДО. ($P_aco_2 - P_Eco_2$) / P_aco_2, където P_Eco_2 е средното Pco_2 в издишания въздух. При хора с нормално функциониращи бели дробове анатомичното и физиологичното мъртво пространство са близки, докато при хора с неперфузирани алвеоли в някои части на белите дробове, физиологичното МП може да е 10 пъти по-голямо от анатомичното МП.

Липса на перфузия в дадена област на белите дробове може да се наблюдава при компресия на белодробните съдове или блокирането им от емболи, тромби или разрастване на съединителна тъкан. При пушачи отношението В : П е нарушено. В белите им дробове съществуват области, където алвеолите се перфузират, но не се вентилират (В : П = 0) поради запушване на бронхиолите им (от натрупания мукус и поради емфизема). Съществуват и области, където има вентилация, но липсва кръвоток (В : П = ∞) поради разрушавене на кръвоносните съдове в алеоларните стени (от емфизема). Следователно при тях има области със значителен физиологичен шънт и други области със значително алвеоларно МП. Това може да намали ефективността на газовата обмяна до 1/10 от нормалната.

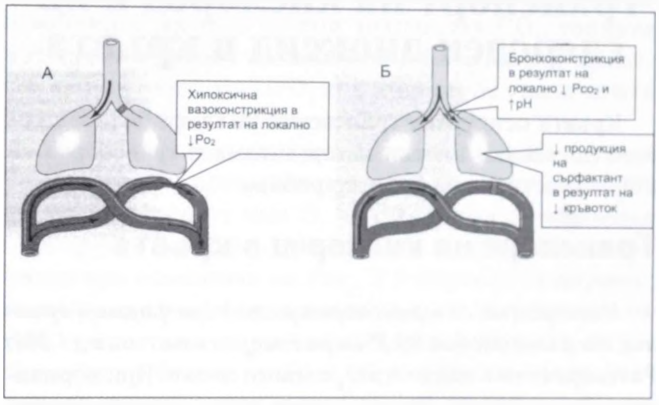
Компенсаторни промени при променено отношение В : П

Когато има неоптимално отношение В : П се включват редица компенсаторни механизми. При увеличение на P_aco_2 се увеличава вентилацията поради стимулиране на дихателния център. Увеличението на общата вентилация е полезно при наличие на вено-артериален шънт, но при вентилация на алвеоларното мъртво пространство то има по-малък ефект. Много по-важни са локалните компенсаторни механизми, които от една страна пренасочват вентилацията към по-добре перфузираните области, а от друга страна пренасочват кръвотока към по-добре вентилираните области.

Компенсаторни промени при намалено отношение В : П. В респираторните единици с ниско отношение В : П (поради нарушена АВ), алвеоларният въз-



Фиг. 8.32. Пример за отношение В : П = 0 поради запушване на единия главен бронх.



Фиг. 8.33. Пример за отношение В : П = 0 поради запушване на главен клон на белодробната артерия.

дух има ниско Po_2 и високо Pco_2. Ниското локално Po_2 предизвиква *хипоксична вазоконстрикция*, която има два важни ефекта: 1/ Тя подобрява отношението В : П в засегнатите респираторни единици, тъй като намалява кръвотока в тях и 2/ Тя оптимизира отношението В : П в незасегнатите единици, тъй като пренасочва кръвния поток към тях и така той става адекватен на по-голямата им вентилация (Фиг. 8.34 А). Вазоконстрикцията засяга малките кръвоносни съдове – артериоли и малки вени. Ефективността на този компенсаторен механизъм зависи от големината на засегната част от белите дробове. Ако участват само малка част от кръвоносните съдове (<20%), механизмът е много ефективен, тъй като вазоконстрикцията не увеличава съпротивлението, в резултат на което не се покачва артериалното налягане в белодробната артерия. Същевременно се коригира отношението В : П както в засегнатите, така и в нормалните алвеоли.

Хипоксичната вазоконстрикция се засилва от намалено pH и увеличено P_Aco_2, но се инхибира от медиатори на възпалението. Когато е въвлечена по-голяма част от кръвоносните съдове обаче настъпва белодробна хипертония, която обременява дясната камера и може да доведе до развитие на десностранна сърдечна недостатъчност.

Компенсаторни промени при увеличено отношение В : П. В респираторните единици с високо отношение В : П (поради нарушен кръвоток), алвеоларният въздух има високо Po_2 и ниско Pco_2. Ниското локално Pco_2 намалява [H^+]

около гладките мускули на съответните дихателни пътища и те се съкращават - *хипокапнична бронхоконстрикция* (Фиг. 8.34 Б). Това води до пренасочване на вентилацията към незасегнатите единици, в които отношението В : П е намалено поради увеличената им перфузия. Другият компенсаторен механизъм за намаляване на вентилацията в слабо перфузираните единици е чрез *намаляване на къмплайънса им поради намалена продукция и секреция на сърфактант.* Намаленият кръвоток в засегнатите алвеоли променя метаболизма им, включително и синтеза на сърфактанта, което увеличава повърхностното напрежение и намалява вентилацията им. Този компенсаторен механизъм обаче се развива много по-бавно в сравнение с бързите промени в общата вентилация (секунди) и локалния тонус на дихателните пътища (секунди до минута), които се предизвикват от промените в Pco_2.

Транспорт на кислород и въглероден диоксид в кръвта

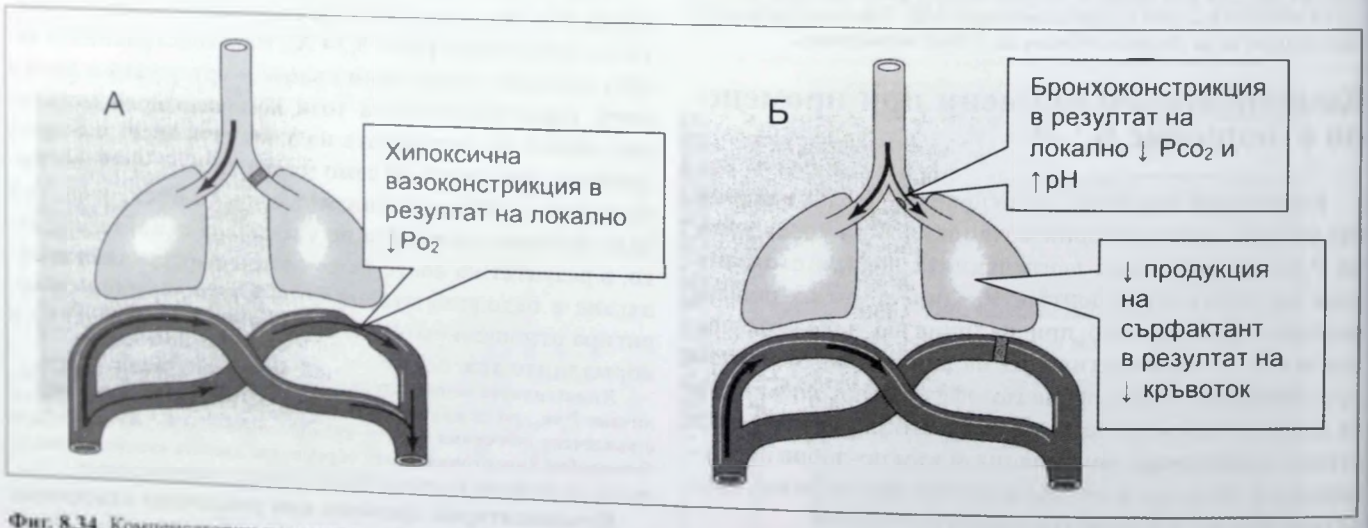
Кръвта осигурява транспорта на O_2 от белите дробове до всички клетки на организма и транспорта на CO_2 от клетките до белите дробове.

Транспорт на кислород в кръвта

Кислородът се транспортира под две форми в кръвта: оксихемоглобин 98.5% и разтворен в плазмата 1.5%. Разтвореният в плазмата O_2 е много малко. При нормалното P_aO_2 = 95 mm Hg в 1 l кръв могат да се разтворят 2.9 ml O_2 (0.03 x 95), което означава, че при нормалния МОС (» 5 l/min) на тъканите ще се доставят само 14.5 ml/min O_2. Този обем O_2 е много малка част от кислорода, необходим за задоволяване на кислородните нужди на тъканите в състояние на покой (250 ml/min).

Свързване на кислорода с хемоглобина на еритроцитите. Свързването на O_2 с хемоглобина (Hb) на еритроцитите увеличава 65 пъти обема на пренасяния O_2 от 1 l кръв. Кислородът се свързва лабилно, обратимо и много бързо (за по-малко от 10 ms) с хема на хемоглобиновата молекула. Бързото свързване е от важно значение за транспорта на O_2, тъй като времето на контакт на еритроцитите с алвеоларния въздух е по-малко от 1 s. Кислородът се свързва с Fe^{2+} на хема, при което Fe^{2+} не променя валентността си. Полученото съединение се нарича *оксихемоглобин,* който има ярко червен цвят. Всеки атом желязо може да свърже 1 молекула O_2. Тъй като 1 молекула хемоглобин има 4 хема, тя може да свърже максимално 4 молекули O_2 при пълно насищане (100%). Като *кислородна сатурация на хемоглобина (S_a)* се означава % насищане на хемоглобина с O_2, т.е колко % от свързващите му места са свързани с O_2. *Основният фактор, от който зависи кислородната сатурация на хемоглобина, е парциалното налягане на разтворения в плазмата O_2.*

Дисоциационна крива на оксихемоглобина. *Зависимостта на кислородната сатурация на хемоглобина от Po_2 се дава от дисоциационната крива на оксихемоглобина.* Кривата има сигмовиден характер, който отразява кооперативния ефект при свързването и отдаването на O_2 от хемоглобина (Фиг. 8.35). Свързването на 1 молекула O_2 към хемоглобина улеснява свързването на следващите молекули, както и отдаването на 1 молекула O_2 улеснява отдаването на останалите. Този кооперативен ефект се дължи на промени в четвъртичната структура на хемоглобиновата молекула, при което тя преминава от напрегнато в отпуснато състояние и обратно. Дисоциационната крива на оксихемоглобина има стръмен наклон при ниските стойности на Po_2 (под 60 mm Hg), при които става отдаване на O_2 към тъканите и малък наклон при високите стойности на Po_2, при които става свързването на O_2 към хемоглобина в белите дробове. Големият наклон на кривата позволява малки промени в Po_2 на тъканите да водят до големи промени в обема на освободения към тях O_2. Малкият наклон на кривата позволява сатурацията на артериалната кръв с O_2 в белите дробове да не се променя съществено при спад на Po_2 в алвеоларния въздух от 104 до 60 mm Hg. Това има значение при изкачване

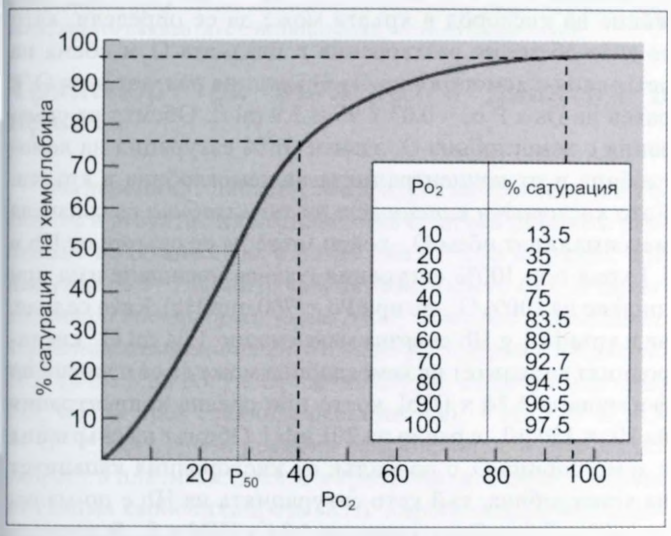


Фиг. 8.34. Компенсаторни промени при нарушено отношение вентилация : перфузия. А. Компенсаторни промени при намалено отношение В : П. Показана е хипоксичната вазоконстрикция на кръвоносните съдове в близост до хиповентилираните алвеоли. Б. Компенсаторни промени при увеличено отношение В : П. Показана е бронхоконстрикцията и намалената продукция на сърфактант в близост до хипоперфузираните кръвоносни съдове.

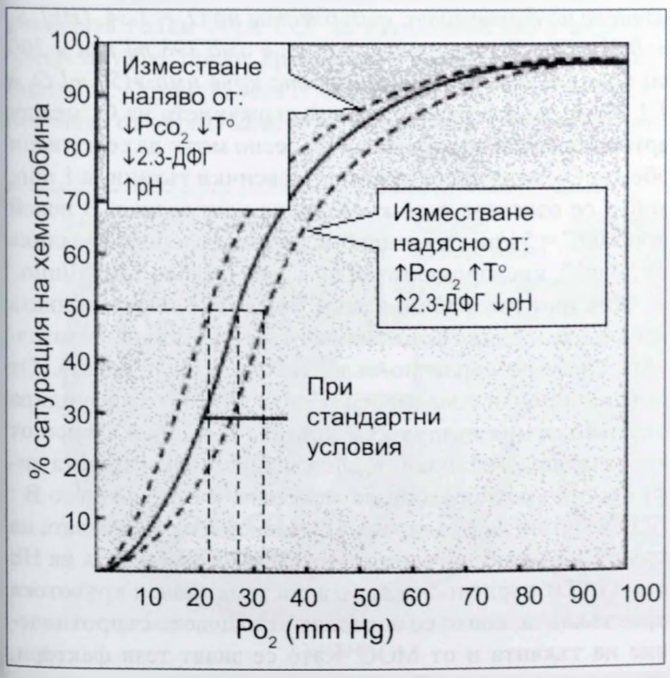
на голяма надморска височина. От кривата може да се види (Фиг. 8.35), че при Po_2 = 95 mm Hg, колкото е Po_2 в артериалната кръв, насищането на хемоглобина е 97%, докато при Po_2 = 40 mm Hg, колкото е Po_2 във венозната кръв, насищането е 75%.

Нормалната дисоциационна крива на оксихемоглобина се изследва при следните условия: температура 37°C, pH 7.4, P_aco_2 = 40 mm Hg и концентрация на 2,3 –дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) = 15 μg/g Hb.

Промени в дисоциационната крива на оксихемоглобина. Редица физиологични фактори (pH, Pco_2, температура и др.) променят положението на дисоциационната крива по абцисната ос, без да променят формата й. Една характерна точка на дисоциационната крива е P_{50} – това е Po_2, при което насищането на хемоглобина е 50%. Нормалната стойност на P_{50} е 26 mm Hg. При изместване на кривата надясно стойността на P_{50} се увеличава, което означава, че хемоглобинът има по-малък афинитет към O_2 – той по-трудно го свързва и по-лесно го отдава. Изместването на кривата надясно обикновено не променя съществено общия обем на O_2 в артериалната кръв поради плоския ход на кривата при Po_2 над 60 mm Hg. То обаче значително увеличава обема O_2, което може да се отдаде на тъканите при всяко дадено Po_2. *Изместване на кривата надясно става при увеличаване* на *Pco_2, 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), температурата и намаляване на pH* (Фиг. 8.36). 2,3-дифосфоглицератът е страничен продукт на гликолизата, който се свързва към β-веригите на хемоглобина, с което намалява афинитета му към O_2. Количеството на 2,3-ДФГ в кръвта се увеличава значително при хипоксия, алкалоза и под действието на някои хормони (тироидни, растежен хормон и андрогени). Изместване на кривата надясно се наблюдава при физическа работа, когато съкращаващите се мускули освобождат локално големи количества CO_2, топлина и H^+ (от анаеробния метаболизъм). Намаленият афинитет на хемоглобина към O_2 под влияние на увеличените Pco_2 и H^+ се нарича *ефект на Бор (Bohr).*



Фиг. 8.35. Дисоциационна крива на оксихемоглобина. С пунктир са посочени стойностите на сатурацията на хемоглобина в артериалната и във венозната кръв.



Фиг. 8.36. Изместване на дисоциационната крива на оксихемоглобина под влияние на промени в Pco_2, температура, pH и 2,3-ДФГ. С пунктир е показано положението на точката на полунасищане P_{50}.

При изместване на кривата наляво стойността на P_{50} е по-ниска, което означава, че хемоглобинът има по-висок афинитет към O_2 – той по-лесно го свързва и по-трудно го отдава. *Изместване на кривата наляво става при намаление на Pco_2, 2,3-дифосфоглицерата, температурата и увеличаване на pH.* В резултат на това преместване се улеснява свързването на O_2 от хемоглобина в белите дробове, но се намалява отдаването на O_2 към тъканите, което може да доведе до тъканна хипоксия, ако не настъпи компенсаторно увеличаване на кръвотока.

Преместването на оксихемоглобиновата дисоциационната крива от промените в Pco_2 и pH спомага за по-голямо свързване на O_2 в белите дробове и по-голямо отдаване на O_2 към тъканите. В белите дробове CO_2 излиза от кръвта към алвеолите, в резултат на което Pco_2 и концентрацията на H^+ (от H_2CO_3) в кръвта намаляват, което премества дисоциационната крива наляво. В тъканите ефектите са противоположни, тъй като в кръвта навлиза CO_2, който премества кривата надясно. В резултат на ефекта на Бор дисоциационна крива на оксихемоглобина във венозната кръв е изместена надясно спрямо тази на артериалната кръв (Фиг. 8.37). Това осигурява доставка на 10% повече O_2 към тъканите без допълнително намаляване на Po_2.

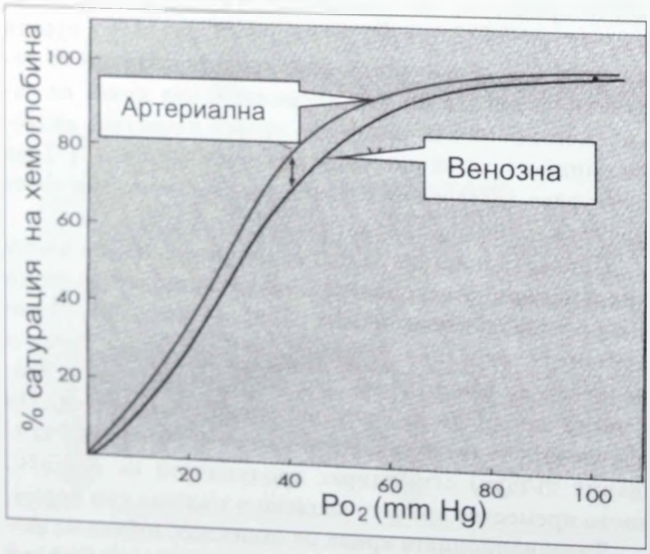
Понякога влиянието на различните фактори върху дисоциационната крива на оксихемоглобина може да е в противоположна посока. При *изкачване на голяма надморска височина* например дисоционната крива в началото се измества наляво поради намаленото Pco_2 и увеличено pH (в резултат на хипервентилацията). Но алкалозата и хипоксията (от намаленото Po_2 във вдишания въздух) стимулират продукцията на 2,3-ДФГ, което премества кривата надясно и я връща към норма.

Дисоциационната крива на оксихемоглобина на *фетуса* е изместена наляво спрямо тази на възрастните поради факта, че феталният хемоглобин (Hb F) не се повлиява от 2,3-ДФГ (тъй като няма β-вериги). По-го-

земият афинитет на хемоглобин F към O_2 и по-високата му концентрация в кръвта (до 200 g/l) позволяват артериалната кръв на фетуса да има почти същото съдържание на O_2 като кръвта на майката, въпреки че $P_a o_2$ е само 30 mm Hg.

Дисоциационната крива на оксихемоглобина се променя под влияние на газове, които се свързват с хемоглобина и променят афинитета му към O_2. Един такъв газ е *CO*, който се свързва с хема на Hb, в резултат на което се образува *въглеоксихемоглобин*. Афинитетът на хемоглобина към CO е 250 пъти по-голям от този към O_2, затова CO измества O_2 от хемоглобина. При Pco в алвеолите само 0.4 mm Hg (1/250 от $P_A o_2$), 50% от хемоглобина са под формата на въглеоксихемоглобин, а другите 50% са под формата на оксихемоглобин. Такъв човек изпада в колапс, докато човек с анемия, който има същата концентрация на оксихемоглобина, обикновено се чувства добре. Причината за това различие е фактът, че CO премества оксихемоглобиновата дисоциационна крива наляво, което затруднява отдаването на O_2 към тъканите. Затова дори еднократно дълбоко вдишване на газ, съдържащ 5% CO (използван в някои страни за битови цели) води до загуба на съзнание и бърза смърт. Пациент, отровен с CO трябва да се лекува със смес от 95% O_2 и 5% CO_2. Подаваният O_2 измества CO от хемоглобина, а CO_2 стимулира дихателния център, което увеличава АВ и издишването на CO. Малки количества въглеоксихемоглобин се образуват и при нормални условия, но CO веднага се отстранява с издишвания въздух (тъй като $P_A co = 0$ mm Hg). Циркулиращият въглеоксихемоглобин рядко е над 1 - 2% от общия хемоглобин. По-високи нива (до 7%) може да има при пушачи и при хора, живеещи в замърсени индустриални райони.

При окисление на Fe^{2+} на хема до Fe^{3+} се получава *метхемоглобин*, който не свързва и не транспортира кислород. Образуването на метхемоглобин намалява отдаването на O_2 към тъканите не само поради по-малкото съдържание на O_2 в кръвта, но и поради това, че метхемоглобинът измества оксихемоглобиновата дисоциационна крива наляво. В еритроцитите съществуват редуктазни ензими, които поддържат желязото двувалентно и превръщат метхемоглобина в хемоглобин. Приемането на някои вещества – нитрити, сулфати, цианиди, може да увеличи много окисления хемоглобин и да предизвика метхемоглобинемия.



Фиг. 8.37. Дисоциационна крива на оксихемоглобина в артериалната и във венозната кръв. Показано е допълнителното отдаване на O_2 към тъканите при $Po_2 = 40$ mm Hg

Дисоциационната крива на оксихемоглобина може да е променена и при някои *дефекти в хемоглобиновата молекула*, които променят афинитета му към O_2. При повечето генетични варианти на Hb взаимодействието хем-хем е нарушено и затова дисоциационната крива е хиперболична, а не сигмовидна. Тези форми не са подходящи за пренасяне на O_2 и отдаването му към тъканите. Ако те представляват значителна част от общия Hb, настъпва смърт още във вътреутробното развитие на плода или рано след раждането.

Кислородно съдържание на кръвта. Общото съдържание на кислород в кръвта може да се определи, като се знае обема на разтворения в плазмата O_2 и обема на свързания с хемоглобина O_2. Обемът на разтворения O_2 е равен на $Ds \times P_a o_2 = 0.03 \times 95 = 2.9$ ml /l. Обемът на свързания с хемоглобина O_2 зависи от % сатурация на хемоглобина и от концентрацията на хемоглобина в кръвта. Като *кислороден капацитет на хемоглобина* се означава максималният обем O_2, който може да се свърже от Hb в 1 l кръв при 100% сатурация (такова насищане има при дишане на 100% O_2, т.е при $Po_2 = 760$ mm Hg). Като се знае, че в кръвта 1 g Hb свързва максимално 1.34 ml O_2, кислородният капацитет на хемоглобина може да се изчисли по формулата: 1.34 x [Hb], което при средна концентрация на Hb = 150 g/l, е равно на 201 ml/ l. Обемът на свързания с хемоглобина O_2 е по-малък от кислородния капацитет на хемоглобина, тъй като сатурацията на Hb е по-малка от 100%. Този обем е равен на 1.34 x [Hb] x S_a. В нормалната артериална кръв насищането на Hb е 97%, при което в 1 l кръв се съдържат 195 ml O_2 свързан с хемоглобина. *Общото съдържание на O_2 в кръвта, което е сума от разтворения и свързания с хемоглобина O_2, може да се изчисли по формулата: съдържание на $O_2 = 1.34. [Hb]. S_a + 0.03. P_a o_2$. В артериалната кръв има 198 ml или » 200 ml O_2 в 1 l, докато във венозната кръв има »150 ml O_2 в 1 l.* Като се знае разликата в съдържанието на O_2 между артериалната и венозната кръв, лесно може да се изчисли обемът O_2, отдаден от кръвта към всички тъкани за 1 min, който се означава като *кислородна консумация*. В покой при МОС = 5 l/min и артерио-венозна кислородна разлика от 50 ml/l, кислородната консумация е около 250 ml/min.

Кислородна набавка към тъканите. Кислородната набавка към една тъкан зависи от функцията на дихателната система, сърдечно-съдовата система и кръвта. От дихателната система зависи обемът O_2, който дифундира от алвеоларния въздух към кръвта. Този обем зависи от алвеоларната вентилация, ефективността на газовата дифузия през респираторната мембрана и отношението В : П. Обемът на дифундиралия O_2 зависи и от свойствата на кръвта – от концентрацията на Hb и от афинитета на Hb към O_2. От сърдечно-съдовата система зависи кръвотока през тъканта, който се определя от съдовото съпротивление на тъканта и от МОС. Като се знаят тези фактори, лесно могат да се разберат причините, водещи до неадекватно снабдяване на тъканите с O_2, което се означава като *хипоксия*.

Хипоксията може да бъде: 1/ *Хипоксична хипоксия* - характеризира се с ниско P_aO_2 (< 55 mm Hg). Тя се получава, когато не навлиза адекватен обем O_2 в кръвта при преминаването й през белите дробове. Най-честите причини за това са: нарушено отношение В : П (вено-артериален шънт или вентилация на алвеоларното МП), намален дифузионен капацитет на респираторната мембрана, ниско съдържание на O_2 във въздуха. Този вид хипоксия се нарича още хипобарна или хипотонична хипоксия. 2/ *Исхемична (стагнантна) хипоксия* – при намален кръвен поток през тъканта. 3/ *Анемична хипоксия* - при намален кислороден капацитет на кръвта поради намалена концентрация на Hb и 4/ *Хистотоксична хипоксия* - при нарушено окисление в митохондриите (например при отравяне с цианиди, блокиращи ензимите на дихателната верига).

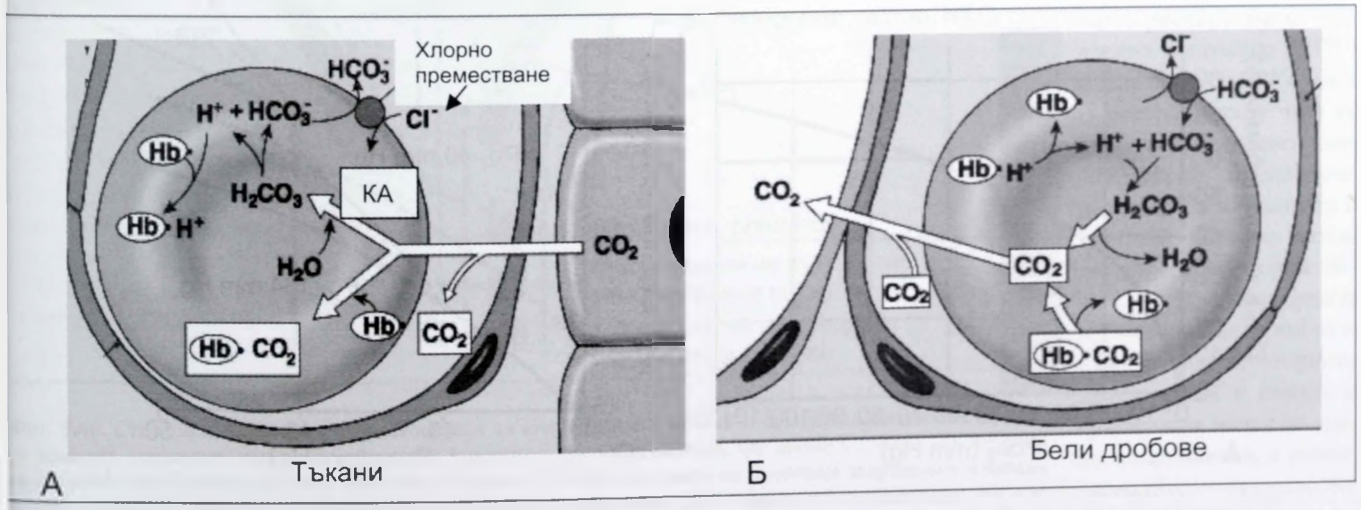
Цианозата (означава тъмно синьо на гръцки) представлява синкаво оцветяване на кожата, ноктите, устните и лигавиците. Тя се дължи на увеличена концентрация на деоксихемоглобина, който има синкав цвят. Проявява се при концентрация на деоксихемоглобина в капилярната кръв над 50 g/l. Най-често цианозата се дължи на намалена сатурация на артериалната кръв с O_2 или на увеличено извличане на O_2 от тъканите вследствие на намаления им кръвоток. За развитието на цианоза е важно абсолютното количество на деоксихемоглобина в капилярната кръв. Затова пациентите с анемия по-рядко развиват цианоза, докато пациентите с полицитемия често са цианотични.

Транспорт на въглероден диоксид в кръвта

Въглеродният диоксид се образува непрекъснато в тъканите в резултат на метаболизма и затова неговото парциално налягане в тях е по-високо от това в кръвта. Той дифундира от тъканите към кръвта, където *CO_2 се транспортира под 3 форми: като HCO_3^- 70%, под формата на карбаминохемоглобин 20% и като разтворен в плазмата 10%* (Фиг. 8.38 А). HCO_3^- се образуват от свързването на CO_2 с H_2O чрез следната реакция: $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Тази реакция се извършва с много малка скорост в плазмата, докато в еритроцитите тя се ускорява от ензима карбоанхидраза (КА). Карбоанхидразата ускорява реакцията и в двете посоки, но коя от реакциите ще преобладава, зависи от относителните концентрации на CO_2 и H_2CO_3. При навлизане на CO_2 в еритроцитите КА ускорява 5000 пъти образуването на H_2CO_3, в резултат на което реакцията се извършва почти моментално. Това позволява голям обем CO_2 да взаимодейства с водата в еритроцитите, преди кръвта да е напуснала тъканните капиляри. Образуваната H_2CO_3 дисоциира на H^+ и HCO_3^-. Повечето от образуваните H^+ се свързват с Hb, който играе роля на мощен буфер, докато по-голяма част от HCO_3^- напускат еритроцита и преминават в плазмата. Транспортът на HCO_3^- през еритроцитната мембрана се извършва от преносител, който ги разменя с Cl^-, което се означава като хлорно преместване. В резултат на навлизането на CO_2 в еритроцита в крайна сметка се увеличава броят на осмотично активните частици (йони) в него, което предизвиква навлизане на вода и увеличаване на обема му. Увеличеният обем на еритроцитите е отговорен за по-високата стойност на хематокрита във венозната в сравнение с артериалната кръв. Втората транспортна форма на CO_2 в кръвта е *карбаминохемоглобинът*. Въглеродният диоксид се свързва лабилно, бързо и обратимо с белтъчната част на хемоглобиновата молекула. Деоксигенираният хемоглобин образува карбамино-съединения много по-бързо, отколкото оксихемоглобинът, което улеснява транспорта на CO_2 във венозната кръв. Въглеродният диоксид може да се свърже и с плазмените протеини, но тъй като концентрацията им е 4 пъти по-ниска от тази на хемоглобина, това свързване има по-малко значение. Третата транспортна форма на CO_2 е като разтворен газ в плазмата и именно той създава P_{CO_2} = 45 mm Hg.

При преминаването на венозната кръв през белите дробове става отдаване на CO_2 от кръвта към алвеоларния въздух, защото P_{vCO_2} е по-високо от P_{ACO_2}. Въглеродният диоксид се освобождава от трите му транспортни форми, тъй като реакциите протичат в обратна посока на тази в тъканите (Фиг. 8.38 Б). *Общото съдържание на CO_2 във венозната кръв е 520 ml/l, а в артериалната кръв е 480 ml/l*, което означава, че се отдават по 40 ml CO_2 от всеки литър венозна кръв. В покой при МОС = 5 l/min, обемът отделен CO_2 е 200 ml/min. Отношението между обемът отделен CO_2 към обемът консумиран O_2 за 1 минута се нарича дихателно обменно отношение (ДОО), което в покой има стойност 0.8 (200 : 250).

Дисоциационна крива на CO_2. *Дисоциационната крива на CO_2 отразява зависимостта на общото съдържание на CO_2 в кръвта от P_{CO_2}.* Тя се приближава до права линия, тъй като общото количество CO_2 в кръвта се увеличава право пропорционално на увеличеното P_{CO_2} (Фиг. 8.39 А). Тази крива съществено се отличава от сигмовидния ход на дисоционната крива на оксихемогло-



Фиг. 8.38. Транспорт на CO_2 в кръвта. А. Представени са трите форми, под които се транспортира CO_2 в кръвта: HCO_3^-, карбаминохемоглобин ($Hb.CO_2$) и физикално разтворен CO_2 в плазмата. Б. Представено е отдаването на CO_2 от кръвта към алвеоларния въздух в белите дробове.

бина, където се наблюдава насищане при високите стойности на Po_2. Липсата на насищане на дисоциационната крива на CO_2 се дължи на възможността за увеличаване на концентрацията на HCO_3^-, което е пропорционално на увеличеното Pco_2.

Положението на дисоциационната крива на CO_2 по абсцисната ос се променя при промени в Po_2, които водят до свързване или отдаване на O_2 от хемоглобина. В тъканите, където Po_2 е ниско ($Po_2 \leq 40$ mm Hg), тя се измества нагоре и наляво, което позволява в кръвта да се свързва по-голям обем CO_2 при всяко дадено тъканно Pco_2 (Фиг. 8.38 Б). Увеличеното свързване на CO_2 в кръвта при нейното деоксигениране се означава като *ефект на Холдейн (Haldane)*. Този ефект се дължи на 2 причини. Първата е по-голямото образуване на карбаминохемоглобин, тъй като деоксихемоглобинът има по-голяма способност да образува карбаминосъединения отколкото оксихемоглобинът. Втората причина е по-голямото свързване на H^+ от деоксихемоглобина, отколкото от оксихемоглобина, което води до изместване надясно на реакцията: $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ и образуване на повече HCO_3^-. В белите дробове, където Po_2 е високо (Po_2 = 104 mm Hg), дисоциационната крива на CO_2 се премества надолу и надясно.Това създава възможност за отдаване на 2 пъти по-голям обем CO_2 от кръвта към алвеоларния въздух, отколкото при Po_2 = 40 mm Hg (Фиг. 8.39 Б).

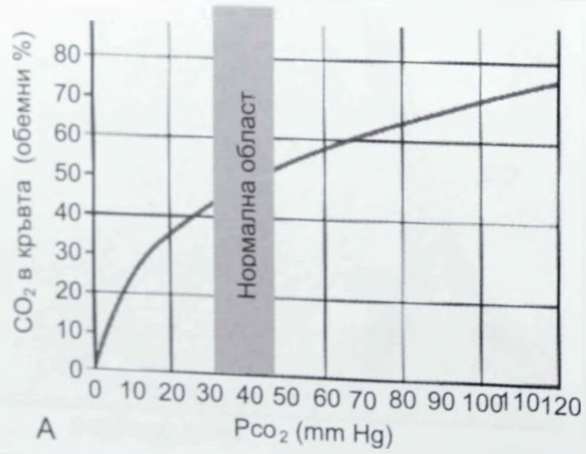
Ефектът на Бор и ефектът на Холдейн действат заедно при преминаване на кръвта през тъканите и предизвикват по-голямо освобождаване на O_2 към тъканите и по-голямо свързване на CO_2 в кръвта. В белите дробове двата ефекта спомагат за по-голямо свързване на O_2 в кръвта и по-голямо отдаване на CO_2 към алвеолите.

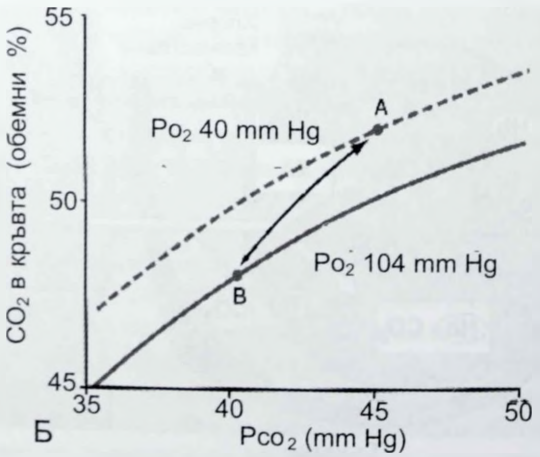
Регулация на дишането

Ритмичното съкращение на инспираторните мускули, които осъществяват спокойното вдишване, се контролира от сложна система за регулиране на дишането в ЦНС. Тази система изпълнява едновременно две основни задачи. Първата задача е да осигурява ритмично съкращение и отпускане на дихателните мускули (на гръдния кош и и на дихателните пътища). Втората задача е да нагажда този ритъм към промените в метаболизма, промените в условията на средата и извършването на волеви движения, в които участва дихателната система (говор, пеене, гълтане, смях, плач, дефекация).

Съществува *2 вида регулация на дишането* – метаболитна (автономна) и поведенческа (волева) регулация. *Метаболитната (автономна, неволева) регулация* е насочена към доставяне на оптимален обем O_2 до клетките, извеждане от организма на произведения CO_2 и регулиране на алкално-киселинното състояние. Тя има водеща роля и се налага над поведенческата регулация. Центърът на метаболитната регулация се намира в продълговатия мозък. Този център регулира дишането така, че нивото на алвеоларната вентилация да отговаря точно на метаболитните нужди на организма. Основният показател, който се регулира е Pco_2 в артериалната кръв, което трябва да се запази близко до 40 mm Hg. Метаболитната регулация е типична хомеостатична система с отрицателна обратна връзка. Всяко увеличение на P_aco_2 предизвиква увеличение на вентилацията, издишване на повече CO_2, с което P_aco_2 се връща към нормалните му стойности.

Поведенческата регулация на дишането се осъществява от мозъчната кора. Всеки може волево да контролира дишането си – да спре да диша или да диша по-често и по-дълбоко. Но тази волева регулация на дишането може да надделее над метаболитната без специални тренировки само за кратко време (около 1 min), след което автономната регулация отново придобива водеща роля. Волевата регулация се използва, за да се координира дишането при извършване на сложни волеви движения, при които се използва дихателната система (гълтане, говор, пеене, смях, плач, свирене с уста и на духови инструменти, дефекация). Регулирането на дишането от мозъчната кора се осъществява както чрез директни връзки на кората с мотоневроните на дихателните мускули, така и чрез връзки на кората с дихателния център в мозъчния ствол.





Фиг. 8.39. Дисоциационна крива на CO_2. А. Показана е зависимостта на общото съдържание на CO_2 в кръвта от Pco_2 в широк диапазон от нейните стойности. Б. Ефект на Холдейн. Показано е преместването на кривата надолу и надясно от увеличеното Po2.

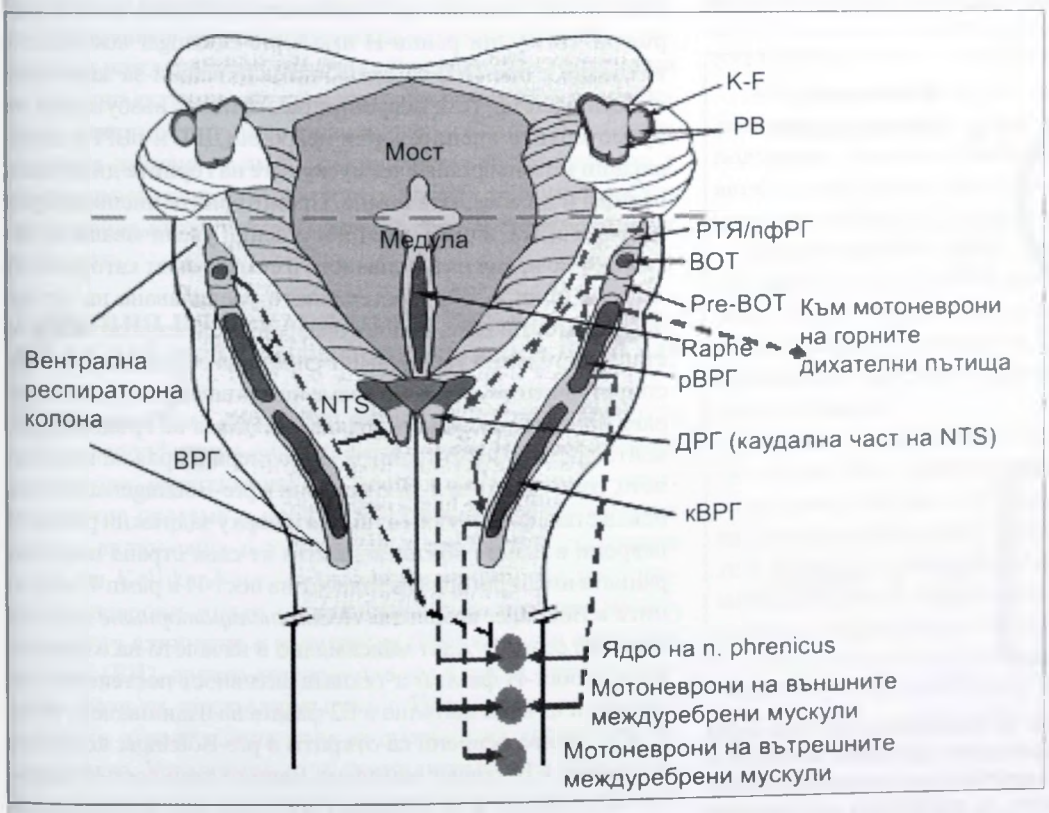
Медуларен дихателен център

Продълговатият мозък осигурява основната дихателна регулация, тъй като в него е разположен генераторът на дихателния ритъм. Доказателство за това е фактът, че дори при пълно изолиране на продълговатия мозък от останалите части на главния мозък, дишането се запазва ритмично. Ако обаче се прекъсне връзката между продълговатия мозък и гръбначния мозък дишането спира, защото се прекъсват възбудните влияния от медуларния дихателния център към мотоневроните на дихателните мускули.

Дихателният център в продълговатия мозък се предполага, че *включва двустранно две нервни мрежи*: 1/ *Дорзална респираторна група (ДРГ)*, локализирана в дорзалната част на медулата и обхващаща каудалната част на n.tractus solitarius и 2/ *Вентрална респираторна колона (ВРК)*, локализирана във вентролатералната част на медулата и простираща се от n. facialis до спиномедуларната граница (Фиг. 8.40). В тези мрежи се намират респираторни неврони, чията активност се променя в зависимост от фазите на дихателния цикъл. Едни от тях се възбуждат по време на вдишване и се означават като инспираторни неврони, други се възбуждат веднага след вдишването, в самото начало на издишването и се означават като постинспираторни неврони, а трети са възбуждат по време на издишването и се означават като експираторни неврони. Такива респираторни неврони има и в дорзолатералната част на моста, включваща ядрото на Kölliker-Fuse и n. parabrachialis, която се означава като понтинна респираторна група (Фиг. 8.40).

В *дорзалната респираторна група* има инспираторни неврони, които дават проекции (директни или чрез интерневрони) към мотоневроните на инспираторните мускули на дихателната помпа (Фиг. 8.40). ДРГ е част от n. tractus solitarius, което получава информация от различни видове интерорецептори – механорецептори в белите дробове, периферни химиорецептори, барорецептори в кръвоносните съдове. Тази сетивна информация се предава към генератора на дихателния ритъм във ВРК, който промяна честотата и дълбочината на дишането така, че да се запази хомеостазата и да се предпазят белите дробове от увреждане.

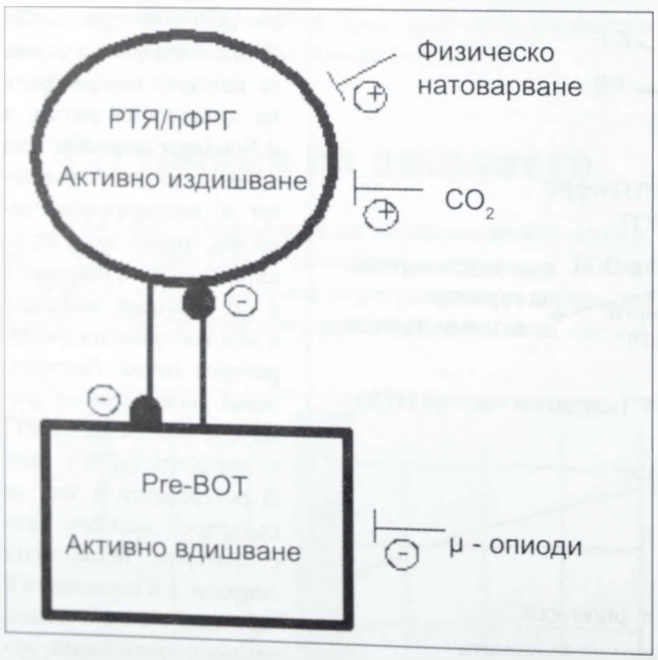
Във *вентралната респираторна колона* най-ростално е парафациалната респираторна група (пФРГ), която е в непосредствена близост до n. retrotrapezoideus и често се означава като *ретротрапецовидно ядро/парафациална респираторна група* (РТЯ/пФРГ). Тя е отговорна за ритмичното генериране на възбудни импулси, които се предават към експираторните премоторни неврони и от тях към мотоневроните на експираторните мускули, които осъществяват активното издишване при увеличени метаболитни нужди (Фиг. 8.40). N. retrotrapezoideus е едно от местата, където се намират централните химиорецептори, които оказват възбудни влияния на другите части на вентралната респираторна колона и на понтинната респираторна група. Тези възбудни влияния са изключително важни за регулацията на дишането (виж по-долу). Под РТЯ/пФРГ в каудална посока се разположени последователно Bötzinger комплекс (BOT), pre-Bötzinger комплекс (pre-BOT) и вентрална респираторна група (ВРГ) (Фигура 8.40). В *pre-Bötzinger комплекс* се намират генераторите на дихателния ритъм, а в Bötzinger комплекс има основно постинспираторни и експираторни неврони, които модулират активността на невроните в pre-Bötzinger комплекс и във вентралната респираторна група. *Вентралната респираторна група* има ростална (рВРГ) и каудална (кВРГ) част. В ростралната й част се съдържат основно инспираторни премоторни неврони, а в каудалната й част има основно експираторни премоторни неврони. Инспираторните премоторни неврони възбуждат инспираторните мотоневрони в ствола и гръбначния мозък по време на вдишване, а експираторните премоторни неврони възбуждат мотоневроните на експиратор-



Фиг. 8.40. Стволов дихателен център. Показани са структурите в моста и продълговатия мозък, където са намират основните неврони, участващи в регулацията на дишането. От дясната страна със стрелки са посочени възбудните влияния, а от лявата страна с Т-образна линия са посочени задръжните влияния между отделните структури. Използвани са следните съкращения: K-F - ядро на Kölliker-Fuse; PB – n. parabrachialis; РТЯ/пФРГ – ретротрапецовидно ядро/парафациална респираторна група; BOT - Bötzinger комплекс; pre-BOT - pre-Bötzinger комплекс; ДРГ – дорзална респираторна група; рВРГ – ростална вентрална респираторна група; кВРГ – каудална вентрална респираторна група.

ните мускули в гръбначния мозък при усилено издишване (Фиг. 8.40).

Сега се приема за доказано, че нервната мрежа в pre-Bötzinger комплекс е абсолютно необходима и достатъчна за генерирането на инспираторната ритмична дихателна активност в покой. В тази мрежа има неврони с пейсмейкърни свойства (20% от всички), които се деполяризират спонтанно и ритмично генерират серия от акционни потенциали. Предполага се, че пейсмейкърните свойства на тези неврони се дължат на отварянето на специфичен набор от катионни канали в тяхната мембрана (специален вид потенциал-зависими натриеви, калциеви и неселективни катионни канали, активирани от Ca2+), което води до спонтанната им деполяризация. Пейсмейкърните неврони са свързани помежду си с възбудни глутаматергични синапси, които вероятно играят роля за синхронизиране на разряда в популацията. Възбуждането на пейсмейкърните неврони се предава към инспираторните неврони в ДРГ и рВРГ, което в крайна сметка води до вдишване. Прекратяването на разряда на пейсмейкърните неврони може да стане в резултат от активиране на различен тип калиеви канали в мембраната им или на електрогенната Na+/K+ помпа, което предизвиква хиперполяризация на мембраната им. За синхронното потискане активността на пейсмейкърните неврони в края на вдишването значение вероятно имат задръжни влияния от неврони в самия pre-Bötzinger комплекс, които се активират в края на вдишването и началото на издишването. Вижда се, че нервната мрежа в pre-Bötzinger комплекс може сама да генерира ритмичната инспираторна активност в покой, когато издишването е пасивен процес. Повечето съвременни данни

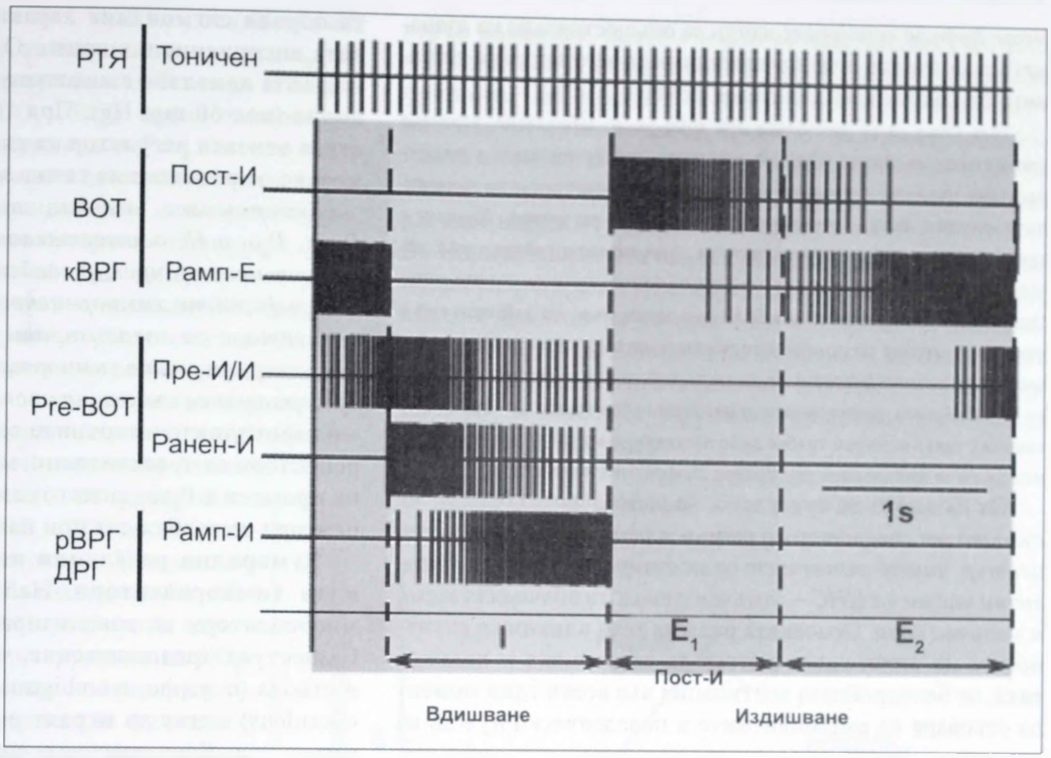


Фигура 8.41. Съвременна схема за генерирането на дихателния ритъм. Показани са двата генератора на ритмична активност в продълговатия мозък. Единият е pre-Bötzinger комплекс (preBOT), който е отговорен за генерирането на ритмичната инспираторна активност, което е достатъчно за дишането в покой. Вторият генератор е ретротрапецовидното ядро/парафациална респираторна група (РТЯ/рФРГ), който е отговорен за активното издишване по време на физическо натоварване или увеличено $PaCO_2$. Означени са взаимно-задръжните влияния между двата осциратора, както и потискането на pre-Bötzinger комплекс от опиоиди, действащи чрез активиране на μ опиоидни рецептори.

сочат, че в мозъчния ствол съществува и втори осцилатор, независим от pre-Bötzinger комплекс, който е отговорен за периодичното активиране на експираторните неврони по време на усилено или дълбоко издишване. Този осцилатор се намира в ретротрапецоидно ядро/парафациална респираторна група. Неговото активиране става при увеличено PCO2 и по време на физическо натоварване, когато е необходимо значително увеличаване на белодробната вентилация. Предполага се, че между двата осцилатора (pre-BOT комплекс и РТЯ/пФРГ) съществуват взаимно задръжни влияния, които не позволяват тяхното едновременно активиране (Фиг. 8. 41). Ако се пререже продълговатия мозък хоризонтално над нивото на pre-BOT комплекс инспираторният ритъм не се нарушава, но липсва съкращение на експираторните мускули при усилена вентилация. Интересен е фактът, че опиоидните пептиди потискат силно активността на pre-BOT комплекс, докато активността на РТЯ/пФРГ се запазва, което може би играе роля веднага след раждането, когато има увеличено ниво на ендогенни опиати.

В дихателния център има няколко вида респираторни неврони. *Едни от тях са възбудни преинспираторни/инспираторни неврони* (пре-И/И), които генерират акционни потенциали преди началото на вдишването и техния разряд продължава по време на цялата фаза на вдишването (Фиг. 8. 42). Те се намират в pre-Bötzinger комплекс и именно сред тях са намерени най-голям брой неврони с пейсмейкърни свойства. Други са *ранни инспираторни неврони* (ранни-И), които генерират акционни потенциални с голяма честота в началото на вдишването, след което честотата им намалява (Фиг. 8. 42). Те могат да бъдат както възбудни, така и задръжни. Възбудни ранни-И има в pre-Bötzinger комплекс и те заедно с пре-И/И са изключително важни за започване на вдишването. Тези неврони предизвикват възбуждане на премоторните инспираторни неврони (ДРГ и рВРГ), инервиращи мотоневроните на мускулите на горните дихателни пътища и дихателната помпа. Премоторните инспираторни неврони в ДРГ и рВРГ имат постепенно увеличаваща се активност по време на вдишването и се означават като *рамп-И неврони* (Фиг. 8. 42). Постепенното увеличаване на активността им се предава и на мотоневроните, в резултат на което става постепенно увеличаване силата на съкращение на инспираторните мускули по време на вдишването. Това осигурява прогресивното увеличаване на обема на гръдния кош, който достига максималните си размери в края на вдишването. Възбудните пре-И/И неврони в pre-Bötzinger комплекс осъществяват възбудни влияния и върху задръжни ранни-И неврони в същия комплекс, които от своя страна потискат ранната инспираторна активност на пост-И и рамп-Е невроните в Bötzinger комплекс. *Пост-инспираторните неврони* (пост-И) се възбуждат максимално в началото на издишването (в пост-И фазата) и тяхната активност постепенно намалява и изчезва напълно в Е2 фазата на издишването (Фиг. 8. 42). Такива неврони са открити в pre-Bötzinger комплекс и основно в Bötzinger комплекс. Едни от тези пост-И неврони са възбудни и те изпращат импулси към мотоневроните, инервиращи аддукторите на ларинкса, които стесняват гласната цепка в началото на издишването. Други от пост-И невроните са задръжни и те потискат активността на другите видове неврони (пре-И/И, ранни-И, рамп-Е невроните). *Рамп-Е невроните се* възбуждат след началото на издишването и тяхната активност прогресивно си увеличава до

края на експираторната фаза (Фиг. 8. 42). Едни от тези неврони започват да генерират акционни потенциали още в началото на издишването, а други от тях се възбуждат с известно закъснение. Тези неврони могат да бъдат възбудни или задръжни. Задръжни рамп-Е неврони има основно в Bötzinger комплекс. Едни от тях потискат активността на пост-И невроните и така чрез взаимно-задръжните влияния между тези 2 групи неврони (пост-И и рамп-Е) се създава характерната за тях ритмична респираторна активност. Други задръжни рамп-Е неврони потискат активността на инспираторните премоторни и моторни неврони и не позволяват тяхното активиране по време на експириума. Възбудни рамп-Е неврони са премоторните неврони в кВРГ, които активират мотоневроните на експираторните мускули (коремни и вътрешни междуребрени мускули). В дихателния център има и тонично активни неврони, чиято активност не се променя в зависимост от фазите на дишането (Фиг. 8. 42). Такава тонична активност имат централните химиорецептори в ретротрапецоидното ядро, които оказват тонични възбудни влияния върху пейсмейкърните неврони в pre-Bötzinger комплекс.



Фиг. 8.42. Типове респираторни неврони в медуларния дихателен център и областите, където са намерени отделните типове неврони.

Влияния на централната нервна система върху медуларния дихателен център

Генерираният дихателен ритъм в продълговатия мозък се модифицира значително от влияния на мозъчни структури, разположени над продълговатия мозък -мост, лимбична система и кора. В *понтинната респираторна група*, включваща n.parabrachialis medialis и съседното ядро на Kolliker-Fuse, са намерени множество респираторни неврони, чиято активност е най-голяма при прехода между вдишване и издишване (ИЕ) или при обратния преход (ЕИ), докато активността им е ниска през останалите фази на дихателния цикъл. Предполага се, че тези неврони играят важна роля за смяната на двете фази на дишането. Установено е, че стимулирането на понтинната респираторна група води до преждевременна смяна на вдишването с издишване, т.е скъсява се вдишването и се удължава издишването. Подобен ефект има стимулирането на n. vagus, което показва, че двата сигнала действат върху структурите в медуларния център, контролиращи продължителността на вдишването. Активността на невроните в понтинната респираторна група осъществява и респираторен контрол върху активността на мотоневроните, инервиращи аддукторите на ларинкса и мускулите на езика, което е важно за координирането на дишането с гълтането.

Медуларният дихателен център се повлиява и от *дифузните модулиращи системи на мозъчния ствол*, които поддържат бодрото състояние. Увеличение на това влияние се наблюдава при събуждане от сън, в резултат на което се увеличава белодробната вентилация.

Лимбичната система повлиява медуларния дихателен център при различни емоционални състояния. Всеки знае, че при страх, гняв, ужас, страст настъпват характерни промени в дишането. Тенденцията лъжата да е съпроводена с промени в дишането се използва при детектора на лъжата.

Кората осъществява *поведенческата регулация на дишането*. Тя е необходима при извършване на дейности, в които участва дихателната система като говор, пеене, гълтане, повръщане, дефекация. При извършването на тези дейности е важно да се постигне такъв баланс между метаболитните и поведенческите нужди, при който да не настъпят нарушения в газовата обмяна. Например в състояние на покой поведенческият контрол, който променя дишането по време на говор, преобладава над автономния. При физическа работа обаче, когато е необходима много голяма алвеоларна вентилация, метаболитният контрол взема връх и позволява само кратки въздишки за говор. Мозъчната кора регулира дишането по 2 пътя – чрез директен контрол върху мотоневроните на дихателните мускули и чрез повлияване на медуларния дихателен център. Човек може волево да хипервентилира или да задържи дишането си за известно време, но накрая *метаболитният контрол се налага над волевия контрол*. Волевият контрол

може да бъде основният начин за осъществяване на дишането само когато отпадне автономната регулация на дишането от медуларния дихателен център.

Това може да се наблюдава при едно рядко заболяване, наречено проклятието на Ондин (Ondine), при което дискретни лезии в десцендентните пътища елиминират само автономната регулация на дихателните мускули, без да нарушават техната волева регулация. Пациент с такъв синдром трябва непрекъснато да диша волево и той ще е жив, докато не заспи. Името на синдрома идва от немска легенда, според която Ондин била водна нимфа, влюбила се в земен мъж. Но тъй като той й изневерил, кралят на нимфите го наказал, като го проклел и му отнел всички автономни функции. За да диша, той трябвало да стои денонощно буден. Когато накрая заспал от изтощение, дишането му спряло. Пациенти с такъв синдром трябва да се поставят на механична вентилация или да им се имплантира двустранен диафрагмен пейсмейкър.

От казаното до тук е ясно, че *ритмичното дишане се създава от генератор на ритъм в медуларния дихателен център, чиято активност се модулира от неврони в различни части на ЦНС – мозъчен ствол, лимбична система и мозъчна кора.* Основната роля на тези влияния е активността на дихателния център да се променя и нагажда така, че белодробната вентилация във всеки един момент да отговаря на метаболитните и поведенчески нужди на организма. Важна роля за това нагаждане има информацията от различните видове рецептори, които долавят промените във вътрешната и външна среда на организма. Най-съществена е информацията от химиорецепторите, които долавят промени в $P_a co_2$, $P_a o_2$ и $[H^+]$. Те са важни за осъществяне на т. нар. *хуморална регулация на дишането.* Освен хуморална съществува и *рефлексна регулация на дишането,* в която участват рецептори във въздухоносните пътища и паренхима на белите дробове, проприорецептори, барорецептори (артериални), обемни рецептори (предсъдни, камерни, белодробни), терморецептори и болкови рецептори.

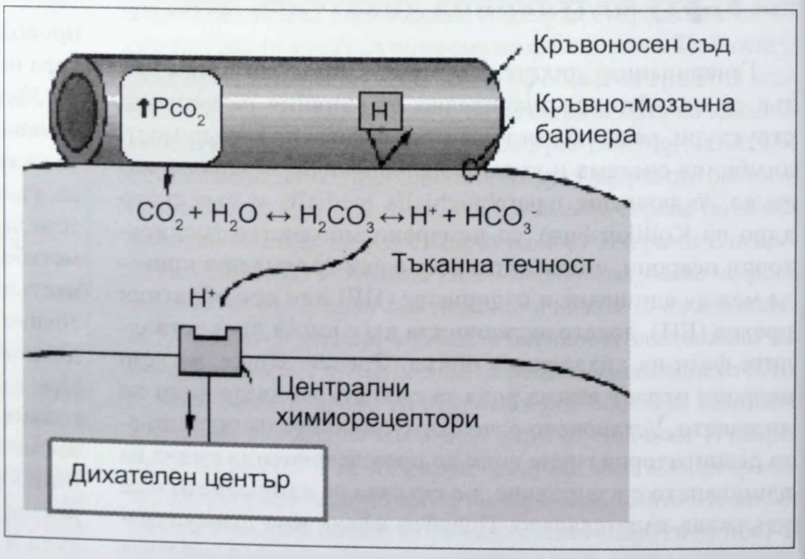
Хуморална регулация на дишането

Основната роля на дишането е да осигури оптимално Po_2, Pco_2 и концентрация на H^+ в екстрацелуларната течност. Затова дишането зависи от тези основни фактори, като най-важен от тях е Pco_2 в артериалната кръв. Много малки промени в $P_a co_2$ предизвикват големи промени в белодробната вентилация, докато $P_a o_2$ трябва значително да намалее, за да предизвика съществена промяна в белодробната вентилация. Това че *при нормални условия $P_a co_2$, а не $P_a o_2$ е основният хуморален регулатор на дишането* е полезно поради три причини: 1/ Малки промени в $P_a co_2$ предизвикват големи промени в pH на кръвта и в алкално-киселинното състояние на организма, тъй като $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Това налага $P_a co_2$ да се поддържа постоянно в тесни граници. 2/ $P_a co_2$ е пропорционално на общото съдържание на CO_2 в кръвта (под трите му форми), поради което промените в $P_a co_2$ отразяват промените в съдържанието на CO_2 в кръвта. 3/ Малки промени в $P_a o_2$ не предизвикват съществени промени в кислородното съдържание на кръвта поради сигмоидния характер на оксихемоглобиновата дисоциационна крива. Общото съдържание на O_2 в кръвта намалява съществено само когато $P_a o_2$ спадне силно (под 60 mm Hg). При тези условия ниското $P_a o_2$ става основен регулатор на дишането, което предпазва мозъка от развитие на тежка хипоксия.

Хуморалните агенти, повлияващи дишането – $P_a co_2$, $P_a o_2$ и H^+ осъществяват ефекта си върху дихателния център чрез въздействие върху централните и периферните химиорецептори. Централните химиорецептори са локализирани в ствола на главния мозък, а периферните химиорецептори са локализирани в артериалните съдове на системното кръвообръщение – в каротидните и аортните телца. И двата вида химиорецептори са чувствителни, макар и в различна степен, на промени в $P_a co_2$, докато само периферните химиорецептори се възбуждат при намаление на $P_a o_2$.

Хуморална регулация на дишането от централните химиорецептори. Най-важните централни химиорецептори са локализирани в n. retrotrapezoideus. Съществува предположение, че освен тях и други ядра в ствола (n. raphe, n.ambiguus, n.tractus solitarius, locus coeruleus) могат да играят роля на централни химиорецептори. *Единственият важен директен стимул за централните химиорецептори са H^+ в цереброспиналната течност (ЦСТ) и мозъчната тъканна течност* (Фиг. 8.43). Установено е, че увеличената концентрация на H+ предизвиква затваряне на протон-чувствителни калиеви канали в мембраната на химиорецепторите, което води до тяхната деполяризация. Предполага се, че за активирането на химиорецепторите допринася и отделеният АТФ от съседните астроцити в резултат на увеличеното PCO_2 и увеличена $[H^+]$.

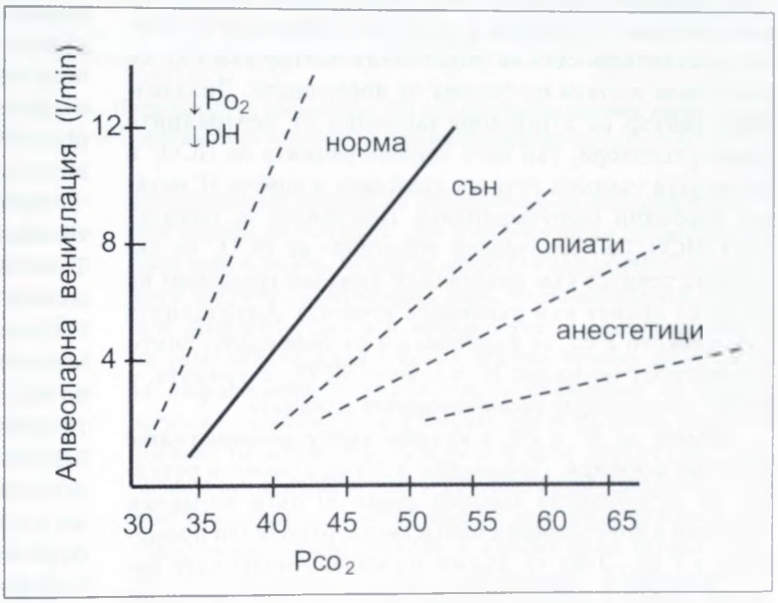
Ефект на Pco_2 в кръвта върху централните химиорецептори. Тъй като CO_2 лесно дифундира през кръвно-мозъчната бариера, всяко увеличение на Pco_2 в артериалната кръв води до излизането му в ЦСТ и в мозъчната тъканна течност. Тук той взаимодейства с вода, образува H_2CO_3, която дисоциира на H^+ и HCO_3^-



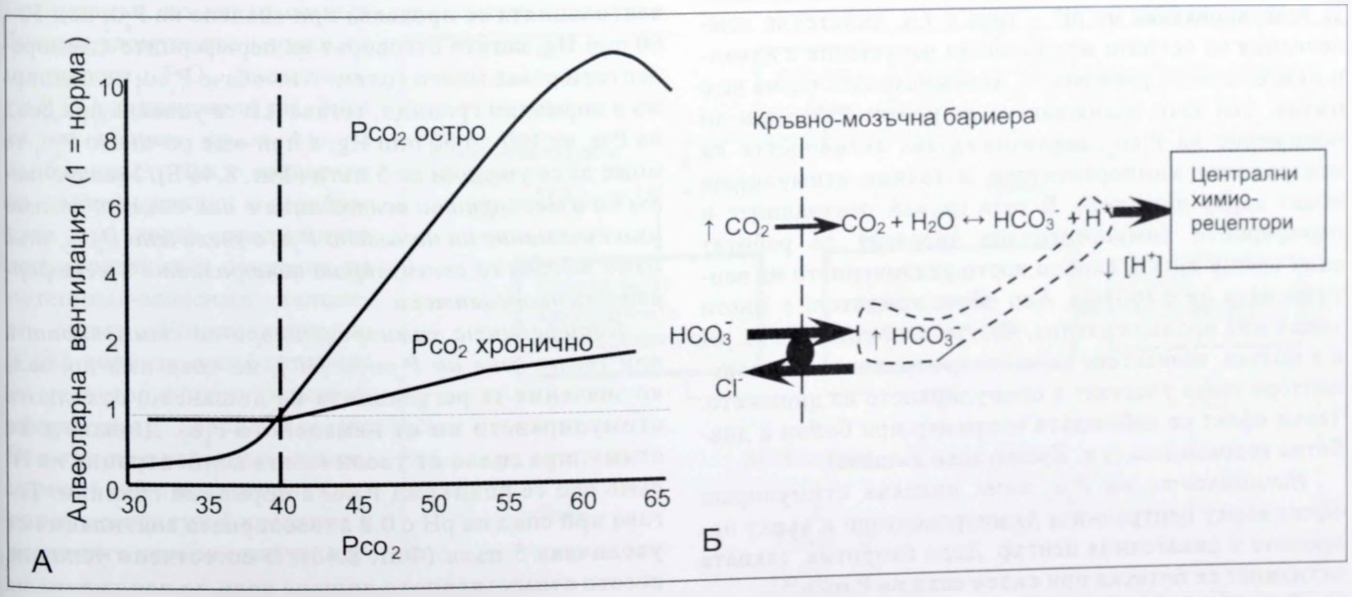
Фиг. 8.43. Централни химиорецептори. Показано е възбуждането на централните химиорецептори от H^+, които се образуват в резултат на дифузията на CO_2 от кръвта.

(Фиг. 8.43). ЦСТ и мозъчната тъканна течност имат много по-малки буферни възможности от кръвта, тъй като те имат ниска концентрация на белтъци и по-ниска концентрация на HCO_3^-. Това прави тяхното pH много чувствително на промени в Pco_2. Затова *всяко увеличение на P_aco_2 увеличава локалната концентрация на H^+ и стимулира централните химиорецептори, които от своя страна стимулират медуларния дихателен център.* В резултат на това дишането се учестява и задълбочава, с което се издишва повече CO_2. При *намаляване на P_aco_2 под нормалните му стойности* става обратното – *дишането се потиска*, издишва се по-малко CO_2, с което се възстановява нормалното P_aco_2. Установено е, че централните химиорецептори са отговорни за 80 - 90% от увеличението на вентилацията, предизвикано от увеличено P_aco_2, докато останалите 10 - 20% се дължат на периферните химиорецептори. При много голямо увеличение на P_aco_2 обаче (над 60 - 80 mm Hg) вентилацията не се увеличава адекватно, което предизвиква натрупване на CO_2 в тялото (хиперкапния) с опасност от развитие на кома вследствие потискане функцията на ЦНС. Чувствителността на дихателния център към промените в Pco_2 може да се прецени по наклона на кривата, която дава количествената връзка между алвеоларната вентилация и P_aco_2 (Фиг.8.44). Чувствителността му е увеличена при хипоксия и метаболитна ацидоза (наклонът на кривата е по-голям), а е намалена по време на сън, при хронична хиперкапния и прилагане на опиати и общи анестетици (наклонът е по-малък виж Фиг. 8.44).

Адаптация към увеличено P_aco_2. Възбуждането на дихателния център от CO_2 е най-голямо в първите няколко часа след увеличението на P_aco_2. През следващите 1-2 дни отговорът намалява, което е израз на адаптация (Фиг. 8.45 А). Адаптацията към високо P_aco_2 се дължи на няколко причини. Най-важната от тях е, че започва транспорт на HCO_3^- от кръвта към ЦСТ, което увеличава съдържанието на HCO_3^- в мозъчните течности (тъканна и ЦСТ). Увеличените HCO_3^- свързват повече H^+ и така връщат pH към норма независимо от високото P_aco_2 (Фиг. 8.45 Б). Нормализирането на pH в мозъчните течности намалява стимулирането на централните химиорецептори, което е причина за по-слабо стимулиране на дихателния център. Включването на бъбрека в компенсиране на респираторната ацидоза (чрез излъчване на по-малко HCO_3^- и повече H^+ с урината) също има значение за адаптацията към високо P_aco_2.



Фиг. 8.44. Зависимост на алвеоларната вентилация от $Pacо_2$. Наклонът на кривата отразява чувствителността на дихателния център към CO_2. Вижда се, че наклонът е увеличен при хипоксия (↓Po_2), съчетана с ацидоза (↓ pH), а е намален по време на сън и при прилагане на опиати и общи анестетици.



Фиг. 8.45. Адаптация към високо P_aCO_2. А. Зависимост на АВ от Pco_2 при остро и при хронично покачване на P_aCO_2. Б. Механизъм на адаптацията към високо P_aCO_2. Показано е преминаването на HCO_3^- от кръвта към тъканната течност, където те буферират част от H^+. Това намалява стимулиращия ефект на H^+ върху централните химиорецептори.

Познаването на адаптацията към високото P_aco_2 има важно клинично значение. Пациентите с хронична дихателна недостатъчност имат хронично високо P_aco_2, което е съпроводено с намалена чувствителност на дихателния център към CO_2. При тези болни основният химичен регулатор на дишането е намаленото P_ao_2. Затова при опит на лекаря да премахне хипоксемията (чрез дишане на O_2), дишането се потиска и настъпва още по-голямо увеличаване на P_aco_2 (над 100 - 150 mm Hg), тежка ацидоза, кома и смърт. Лечението трябва да става чрез подаване само на малък обем O_2, който да премахне застрашаващите живота ефекти на хипоксията. Друг начин за лечение на такива болни е прилагане на изкуствена вентилация.

Адаптация към понижено P_aco_2. Такава адаптация се наблюдава при изкачване на голяма надморска височина. Пониженото P_ao_2 (поради ниското барометрично налягане) предизвиква хипервентилация, която води до издишване на повече CO_2, вследствие на което P_aco_2 намалява. В началото на престоя намаленото P_aco_2 намалява активността на дихателния център, но впоследствие се развива адаптация, в резултат на която чувствителността на дихателния център към CO_2 се увеличава и става по-голяма от нормалната. Дихателният център се стимулира по-силно от централните химиорецептори, тъй като концентрацията на HCO_3^- в мозъчната тъканна течност намалява и повече H^+ остават свободни (небуферирани). Причината за намалената $[HCO_3^-]$ е увеличеният транспорт на HCO_3^- от тъканната течност към кръвта (или намален транспорт на HCO_3^- от кръвта към тъканната течност). Адаптацията към ниското P_aco_2 се подпомага и от бъбреците, които екскретират по-малко H^+ и повече HCO_3^- с урината, с което компенсират респираторната алкалоза.

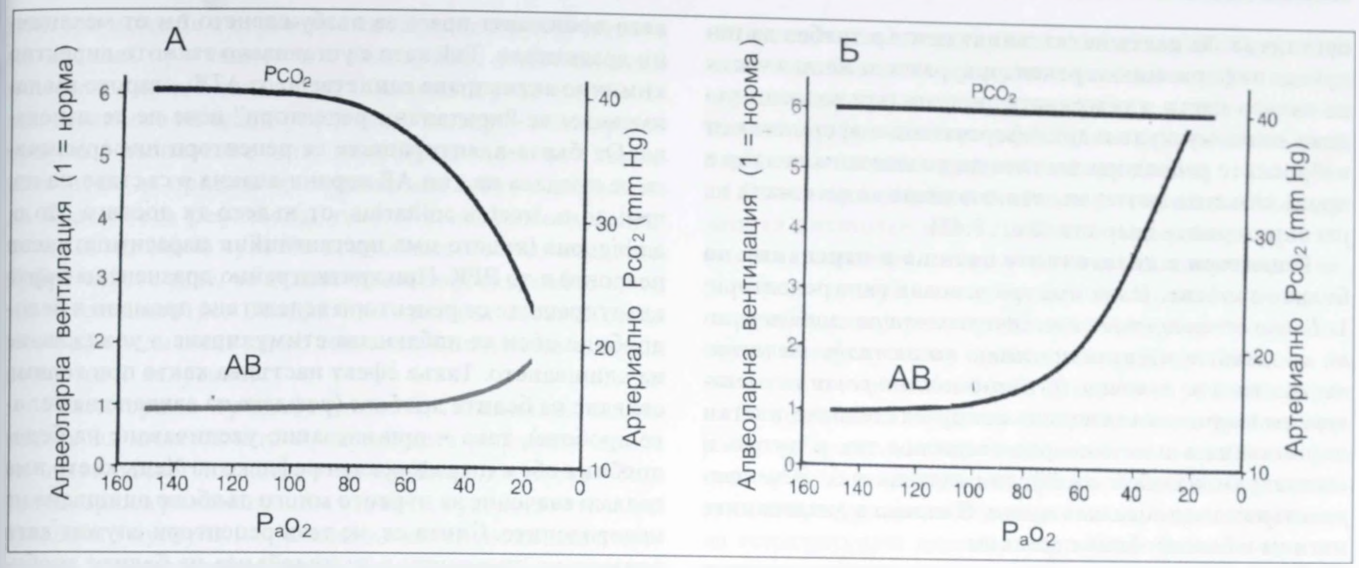
Ефект на H^+ и Po_2 в кръвта върху централните химиорецептори. *Промените в pH на кръвта* в резултат на метаболитна ацидоза дават 10 пъти по-малки промени в алвеоларната вентилация, отколкото промените в P_aco_2. Това се дължи на кръвно-мозъчната бариера, която е слабо пропусклива за H^+, но пропуска свободно CO_2. Ако се инжектира киселина в кръвта, увеличената концентрация на H^+ стимулира директно периферните химиорецептори, които предизвикват начално увеличение на АВ. С увеличената алеоларна вентилация се издишва повече CO_2, което допринася за възстановяване на pH – това е т.н. дихателна компенсация на острите метаболитни нарушения в алкално-киселинното равновесие. Компенсацията обаче не е пълна, тъй като издишването на повече CO_2 води до понижение на P_aco_2, което намалява активността на централните химиорецептори и техния стимулиращ ефект върху дишането. В този случай централните и периферните химиорецептори започват да работят едни срещу други, поради което увеличението на вентилацията не е голямо. Ако обаче ацидозата е много тежка или продължителна, настъпва понижение на pH и в мозъка, вследствие на което централните химиорецептори също участват в стимулирането на дишането. Такъв ефект се наблюдава например при болни с диабетна кетоацидоза (т.н. Кусмаулово дишане).

Намалението на P_ao_2 няма никакъв стимулиращ ефект върху централните химиорецептори и върху невроните в дихателния център. Дори напротив, тяхната активност се потиска при силен спад на P_ao_2.

Хуморална регулация на дишането от периферните химиорецептори. Периферните химиорецептори са най-важни за долавяне на промените в Po_2 в артериалната кръв, към които не са чувствителни централните химиорецептори. Те отговарят и на промени в P_aco_2 и $[H^+]$. Периферните химиорецептори са локализирани основно в каротидните и аортните телца, като много малък брой има и в други артерии. *Каротидните телца* са разположени билатерално на мястото на бифуркацията на общата сънна артерия. Информацията от тях чрез n. glossopharengeus достига до n.tractus solitarius и от там до дихателния център в продълговатия мозък. *Аортните* телца са локализирани в аортната дъга, откъдето чрез n.vagus информацията също достига до n.tractus solitarius. Входът от периферните химиорецептори увеличава възбуждането на респираторните неврони и така се стимулира дишането. Каротидните телца имат много по-важна роля за регулацията на дишането от аортните. Те имат най-големия кръвоток от всички тъкани - 2000 ml/min на 100 g тъкан. Това им позволява да задоволяват кислородните си нужди само от разтворения в плазмата O_2. Тяхното тъканно Po_2 е практически равно на P_ao_2, което ги прави много чувствителни към промените в P_ao_2.

Основният физиологичен стимул за периферните химиорецептори е намалението на артериалното Po_2. Те не се стимулират в случаи, при които е намален обемът на свързания с хемоглобина O_2 без да е намалено P_ao_2 (анемия, отравяне с CO). Активността на периферните химиорецептори се увеличава слабо при спадане на P_ao_2 под 100 mm Hg, но ефектът върху белодробната вентилация се проявява едва след като P_ao_2 спадне под 60 mm Hg (Фиг.8.46 А). Причината за липсата на вентилаторен отговор при P_ao_2 над 60 mm Hg се дължи на факта, че при тези условия централните и периферните химиорецептори действат едни срещу други. Периферните химиорецептори стимулират дишането, но централните го потискат поради намаленото P_aco_2 от хипервентилацията. Тъй като дихателният център е много чувствителен към промени в P_aco_2, лек спад на P_aco_2 е достатъчен, за да неутрализира слабия стимулиращ ефект от намаленото P_ao_2. Затова ефектът върху вентилацията се проявява при спадане на P_ao_2 под 50 - 60 mm Hg, когато отговорът на периферните химиорецептори става много голям. Ако обаче P_aco_2 се поддържа в нормални граници, тогава АВ се удвоява при спад на P_ao_2 от 100 до 60 mm Hg, а при още по-ниско P_ao_2 тя може да се увеличи до 5 пъти (Фиг. 8.46 Б). *Увеличението на алвеоларната вентилация е най-голямо, когато има съчетание на намалено P_ao_2 с увеличено P_aco_2, тъй като тогава се стимулират централните и периферните химиорецептори.*

Периферните химиорецептори се стимулират и при увеличение на P_aco_2 и $[H^+]$, но това има по-малко значение за регулацията на дишането, отколкото стимулирането им от намаленото P_ao_2. Дишането се стимулира силно от увеличената концентрация на H^+ само ако се поддържа P_aco_2 в нормални граници. Тогава при спад на pH с 0.2 алвеоларната вентилация се увеличава 5 пъти (Фиг. 8.46). В естествени условия, когато стимулираното дишане води до понижение на P_aco_2, централните химиорецептори противодействат на периферните химиорецептори и ефектът върху белодробната вентилация е много по-слаб. Ефектът на



Фиг. 8.46 Промени в алвеоларната вентилация при промени в P_aO_2. А.. Представени са промените в АВ при естествени условия, когато поради спада на P_aCO_2, тя не се променя съществено при P_aO_2 > 50 - 60 mm Hg. Б. Представени са промените в АВ при поддържане на P_aCO_2 = 40 mm Hg.

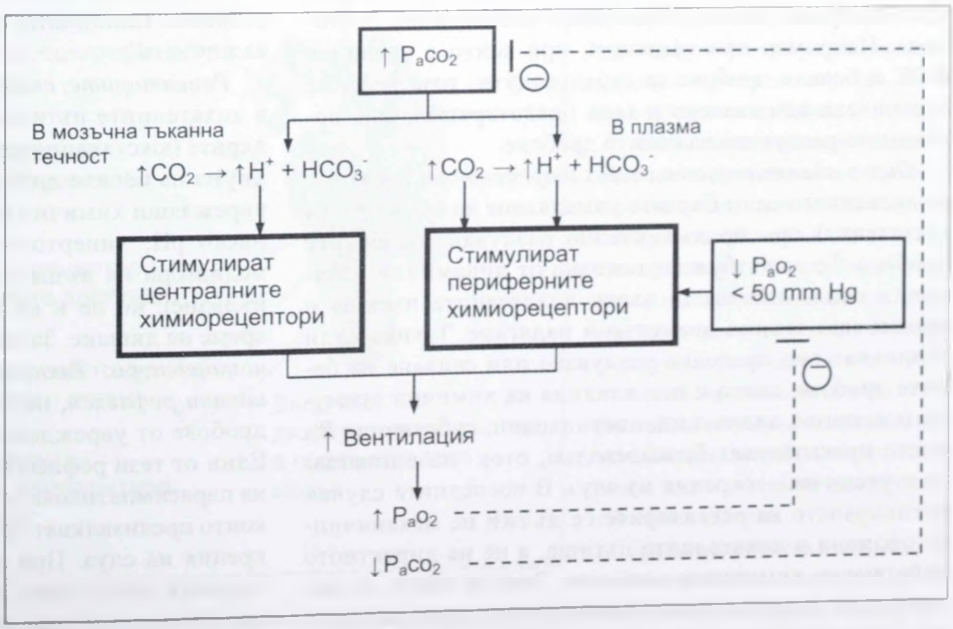
CO_2 върху периферните химиорецептори е много по-слаб от този върху централните химиорецептори, но за сметка на това той е по-бърз. Затова периферните химиорецептори могат да бъдат важни за ускоряване на отговора към CO_2 в началото на физическа работа или при първите няколко вдишвания на въздух с повишено съдържание на CO_2. Промяната на P_aco_2 и $[H^+]$ променя чувствителността на периферните химиорецептори към намалено P_aO_2 – хиперкапнията и ацидозата я увеличават, а обратните промени я намаляват.

Периферните химиорецептори се стимулират и от цианиди, никотин, лобелин и висока концентрация на K^+.

Механизъм на възбуждане на химиорецепторите в каротидните телца. Роля на химиорецептори в каротидните телца играят т.н. гломусни (тип I) клетки, които чрез възбудни синапси са свързани със сетивни окончания на n. glossopharyngeus. Все още не е изяснен механизмът, по който се възбуждат гломусните клетки от пониженото P_aO_2, увеличеното P_aCO_2 и понижено pH. Знае се, че общият краен път за възбуждането им е затваряне на калиеви канали в мембраната им, което предизвиква деполяризация и отваряне на потенциал-зависими калциеви канали. Увеличанието на $[Ca^{2+}]_i$ води до освобождаване на медиатор и стимулиране на аферентните нервни влакна. Все още не е установен със сигурност кой е медиаторът в синапса между тип I клетките и сетивните нервни окончания.

Рефлексна регулация на дишането

Една от задачите на рефлексната регулация на дишането е да осигури най-малък разход на енергия при извършването на белодробната вентилация. За целта дихателният обем и дихателната честота се регулират така, че механичната работа при дишането да бъде минимална. За осъществяване на тази задача дихателният център трябва да получава информация за механичното състояние на белите дробове, гръдния кош и дихателните пътища, която се доставя от механорецепторите в тези структури. Друга задача на рефлексната регулация на дишането е да осигури защита на организма от вредните чужди вещества, химични дразнители и имуногенни агенти, които се съдържат във вдишания въздух. Тази задача се осъществява чрез включване на защитни рефлекси при дразнене на рецептори в лигавицата на дихателните пътища, които са чувствителни към изброените агенти. Трета задача на рефлексната регулация на дишането е да го интегрира с функцията на другите системи в



Фиг. 8.47. Обобщена схема на хуморалната регулация на дишането

организма. За целта дихателният център трябва да получава информация от рецептори, разположени в части на тялото извън дихателната система (кръвоносни съдове, кожа, мускули и др). Аферентната информация от изброените рецептори достига до дихателния център в продълговатия мозък, където повлиява активността на респираторните неврони (Фиг. 8.47).

Рецептори в дихателните пътища и паренхима на белите дробове. В тях има три основни типа рецептори: 1/ *Бавно адаптиращи се механорецептори, локализирани в гладките мускули предимно на интрапулмоналните дихателни пътища.* 2/ *Бързо адаптиращи се механорецептори*, локализирани между епителните клетки на лигавицата или непосредствено под тях в интра- и екстрапулмоналните дихателни пътища и 3/ *Рецептори, свързани с немиелинизирани С влакна* в дихателните пътища и белодробния паренхим.

Бавно-адаптиращите се механорецептори са локализирани в гладките мускули в стената на бронхите и бронхиолите. Те се възбуждат при увеличение на трансмуралното налягане в тези дихателни пътища при раздуване на белите дробове. Сигналите от тях се предават по Aδ влакна на nn. vagi и достигат до n. tractus solitarius и от там до медуларния дихателен център и понтинната респираторна група. *Стимулирането на тези рецептори води до прекратяване на вдишването*, т.е до по-ранна смяна на вдишване с издишване. Описаният механизъм се нарича *рефлекс на Херинг-Бройер (Hering-Breuer) при раздуване на белите дробове.* При прерязване на двата вагуса информацията от механорецепторите не достига до дихателния център, вследствие на което вдишването се удължава, а дихателната честота намалява. Друг ефект от активирането на бавно адаптиращите се рецептори е отпускане на гладките мускули в дихателните пътища, което води до бронходилатация и намаляване на съпротивлението им. Рефлексът на Hering-Breuer е главно защитен механизъм, тъй като той се активира само при много големи дихателни обеми (над 1-1.5 l). Този рефлекс е добре проявен при новородени бебета, докато при възрастните хора може би играе по-голяма роля по време на сън и при някои патологични състояния. Например при пациенти, при които е увеличен ФОК и белите дробове са свръхраздути, този рефлекс ограничава вдишването и така предотвратява още по-голямото раздуване на белите дробове.

Бързо адаптиращите се механорецептори носят наименованието си от бързото намаляване на отговора им (адаптация) при продължително раздуване на белите дробове. Те се възбуждат основно от динамични механични сили, действащи върху дихателните пътища и променящи техния диаметър и налягане. Такива сили възникват при преходно раздуване или свиване на белите дробове, както и под влияния на химични стимули (хистамин, капсаицин, ацетилхолин, субстанция Р), които предизвикват бронхоспазъм, оток на лигавицата и увеличена секреция на слуз. В последните случаи активирането на рецепторите се дължи на механичните промени в дихателните пътища, а не на директното действие на химичните вещества. Знае се обаче, че медиаторите на възпалението (левкотриени, простагландини, хистамин, брадикинин) сенситизират рецепторите, като понижават прага за възбуждането им от механични дразнители. Тъй като е установено тяхното директно химично активиране единствено от АТФ, старото им наименование "иритантни рецептори" вече не се използва. От бързо-адаптиращите се рецептори информацията се предава по тип Aβ нервни влакна в състава на nn. vagi до n. tractus solitarius, от където тя достига до n. ambiguous (където има преганглийни парасимпатикови неврони) и до ВРК. При краткотрайно дразнене на бързо адаптиращите се рецептори вследствие промени в белодробния обем се наблюдава стимулиране и удължаване на вдишването. Такъв ефект настъпва както при голямо свиване на белите дробове (рефлекс на свиване на белите дробове), така и при внезапно увеличаване на белодробния обем (парадоксален рефлекс на Хед), което има голямо значение за първото много дълбоко вдишване на новородените. Счита се, че тези рецептори служат като сензори на промените в къмплайънса на белите дробове. При намаляване на къмплайънса, каквото настъпва след период на спокойно, повърхностно дишане, те се активират и предизвикват въздишки и прозявки, чрез които къмплайънсът се възстановява (виж там). Стимулирането на бързо адаптиращите се рецептори *увеличава тонуса на еферентните парасимпатикови влакна*, инервиращи дихателните пътища, което увеличава тонуса на гладките мускули в стената им и секреция на слуз. Активирането им от специфични дразнещи агенти може да предизвиква и *защитни рефлекси* като кихане и кашлица. Установено е, че силна рефлексна кашлица настъпва при стимулиране на рецептори, свързани с Aδ нервни влакна, които се активират от слабо механично дразнене на епитела (допир), рязко понижаване на pH и действието на хипотонични разтвори (дестилирана вода), но са нечувствителни на бронхоконстрикция, тъканно разтягане и химични агенти (капсаицин, SO_2, АТФ, хистамин, субстанция Р). По това те се отличават от описаните бързо адаптиращи се рецептори. Такива рецептори са намерени в пространството между епитела и гладките мускули в стената на ларинкса, трахеята и главните бронхи (пътищата, от които най-често възниква кашлицата) и се означават като "рецептори на кашлицата".

Рецепторите, свързани с С-влакната са разположени в дихателните пътища, в алвеолите в близост до капилярите (юкстакапилярни или J рецептори) и в интерстициума на белите дробове. Те отговарят на потенциално увреждащи химични и механични стимули (капсаицин, ниско pH, хипертонични разтвори, дразнещи газове, медиатори на възпалението, оток, увеличено кръвонапълване), но не и на промени в белодробния обем по време на дишане. Затова често те се наричат *белодробни ноцицептори. Тяхното стимулиране предизвиква защитни рефлекси*, насочени към предпазване на белите дробове от увреждащото действие на опасните агенти. Едни от тези рефлекси се осъществяват чрез активиране на парасимпатиковите влакна към дихателните пътища, които предизвикват бронхоконстрикция и увеличена секреция на слуз. При други рефлекси (*хеморефлекс*) се променя дихателния ритъм, като се наблюдава апнея, последвана от бързо, повърхностно дишане, съчетани с брадикардия и хипотония. Стимулирането на тези ре-

цептори може би е отговорно за тахипнеята и чувството на диспнея при пациенти с белодробна емболия, едем или пневмония. Една част от С-влакната участват в осъществяването на аксон-рефлекса, отговорен за т.нар. неврогенно възпаление (виж там). Дразненето на С-влакната може да предизвика и кашлица, която е възможно да бъде както рефлексна, така и поведенческа вследствие възникнало чувство за необходимост от кашляне. Добре е да се знае, че кашлицата е рефлекс, който е под значителен контрол от кората на крайния мозък. Кората може да предизвика както волевото й подтискане, така и волевото й запускане.

Рецептори в гръдния кош. Те повлияват активността на дихателните мускули чрез рефлекси, които се превключват на нивото на гръбначния мозък. Тези рецептори са разположени в ставите, сухожилията и дихателните мускули (те са много в интеркосталните мускули и малко в диафрагмата), благодарение на което долавят промените в напрежението и дължината на съкращаващите се дихателни мускули по време на дишане. Ако например вдишването е затруднено (при увеличено еластично или нееластично съпротивление), активността на рецепторите в мускулните вретена на интеркосталните мускули се увеличава, в резултат на което се включва миотатичният им рефлекс и се увеличава силата на съкращението им. Това позволява ДО да се запази непроменен. От мускулните вретена информацията достига и до мозъчната кора, което позволява съзнателното възприемане на дихателните движения. Чувството за трудност при дишането по време на мускулна работа или при белодробни заболявания може би се дължи на дисбаланс между нужното мускулно скъсяване и реалното скъсяване на мускулите. Миотатичните рефлекси на интеркосталните мускули са особено полезни при новородените, при които гръдният кош е много разтеглив и лесно се вгъва навътре под влияние на понижението на плеврално налягане по време на вдишване.

Рецептори извън дихателната система. До медуларния дихателен център достига информация от множество рецептори извън дихателната система. Активирането на *проприрецепторите в мускулите и ставите на крайниците* при тяхното движение има мощен стимулиращ ефект върху дихателния център. Счита се, че това е една от най-важните причини за увеличаването на белодробната вентилация в началото на физическата работа. *Терморецепторите* в кожата и в хипоталамуса също повлияват дишането. При увеличаване на телесната температура дишането се учестява, а при намалаване на температурата дишането се забавя. Дишането се повлиява и от активността на *барорецепторите* в кръвоносните съдове. При повишаване на кръвното налягане, което води до по-силно активиране на барорецепторите, белодробната вентилация се намалява, а при спадане на кръвното налягане тя се увеличава. Ефектът на хипертонията върху дишането обаче е преходен и слаб, тъй като намалената АВ води до увеличаване на $P_{a}co_2$, което стимулира дишането. Активирането на *болковите рецептори* също повлиява дишането. При внезапно, силно дразнене на болковите рецептори дишането може временно да спре, докато при хроничното им дразнене дишането обикновено е учестено.

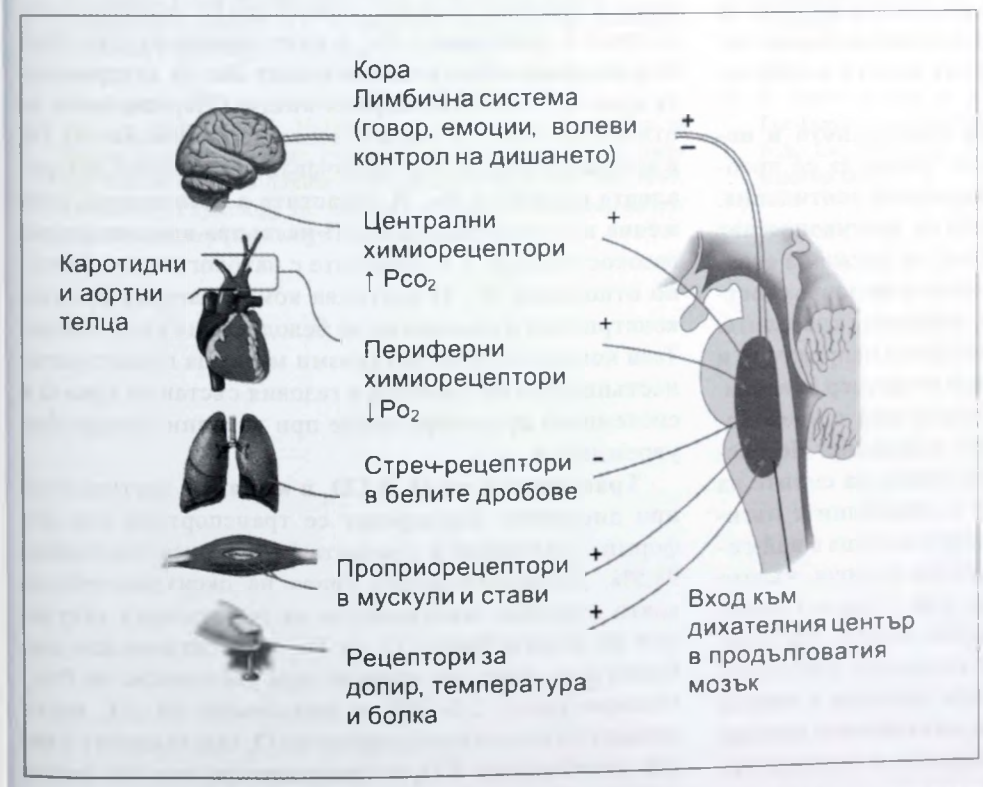
Нарушения в регулацията на дишането

Периодично дишане. При него пациентът диша дълбоко за кратък период от време, след което диша повърхностно или дори спира да диша за известно време. После цикълът се повтаря отново. Дължи се на мозъчно увреждане, при което е увеличена чувствителността на дихателния център към промените в $P_{a}co_2$ или на тежка сърдечна недостатъчност, при която кръвотокът е много бавен.

Апнеустичното дишане се характеризира с продължителни инспираторни периоди, прекъсвани от кратки експираторни въздишки. То се получава при лезии в респираторната група на моста. При експериментални животни тези лезии трябва да са съчетани с прекъсване на входа от двата вагуса.

Много ***неравномерно (атаксично) дишане*** се среща при някои пациенти с лезии в продълговатия мозък и понякога при хора с липсващи отговори към химичните стимули.

Другите нарушения в регулацията на дишането като хиперпнея, хипопнея, апнея, проклятието на Ондин и др. вече бяха отбелязани.



Фиг. 8.48. Обобщена схема на регулацията на дишането. Представени са стимулиращите (+) и потискащи (-) влияния върху дихателния център от различните рецептори и от структури в ЦНС.

Обобщение

Основната функция на дихателната система е да осъществява обмяната на O_2 и CO_2 между атмосферата и клетките на организма чрез процеса на дишане. Дишането включва четири етапа, от които три са обект на разглеждане във физиологията. **Белодробната вентилация** е първият етап на дишането. Тя представлява обмяна на въздух между атмосферата и белодробните алвеоли. Белодробната вентилация се осъществява чрез процесите на вдишване и издишване. Вдишването е активен процес, който се извършва чрез съкращението на инспираторните мускули - диафрагма и външни междуребрени мускули, които са напречно-набраздени. Тяхното съкращение се предизвиква от импулси, генерирани в дихателния център на продълговатия мозък. Спокойното издишване е пасивен процес, който се осъществява под влияние на еластичните сили на дихателната система. Усиленото издишване се извършва чрез съкращението на експираторните мускули – вътрешни междуребрени и коремни мускули. Дихателните мускули променят обема на гръдния кош, което води до промени в обема и налягането на въздуха в белите дробове. Създаденият пресорен градиент придвижва въздуха между атмосферата и алвеолите.

Белодробните обеми и капацитети се използват за изследване на белодробната вентилация. Белодробните обеми са обеми въздух, които могат да се вдишат или издишат при дишане с различно усилие, а белодробните капацитети са сбор от два или повече обема. **Минутният дихателен обем** е обемът въздух, които се вдишва или издишва за една минута. **Алвеоларна вентилация** представлява обемът *свеж въздух*, който достига до респираторната зона на белите дробове за една минута. Алвеоларната вентилация е нормална, когато поддържа Pco_2 в алвеоларния въздух в нормални граници (35 - 45 mm Hg).

Дихателната система оказва еластичното и нееластично съпротивление, което трябва да се преодолее, за да се осъществи белодробната вентилация. Еластичното съпротивление, което се противопоставя на разширението на белите дробове, се дължи на еластичните влакна в белодробната тъкан и на повърхностното напрежение на слоя течност, покриващ алвеолите. Сърфактантът намалява повърхностното напрежение и изравнява налягането в различните по размер алвеоли. Еластичното съпротивление се увеличава с увеличаването на белодробния обем при вдишване. Неластичното съпротивление се дължи главно на силите на триене при движение на въздуха в дихателните пътища. Съпротивлението на дихателните пътища е най-голямо в горните и големите дихателни пътища, където общата напречната площ е малка, а въздушният поток е турбулентен или смесен. Съпротивлението на дихателните пътища е по-малко при вдишване, отколкото при издишване. То се променя при промяна в тонуса на гладките мускули в стената на дихателните пътища под влияние на неврогенни, хуморални и температурни фактори.

Дебитът (потокът) представлява обем въздух, който се вдишва или издишва за единица време. Той зависи от пресорния градиент, придвижващ въздуха между атмосферата и белите дробове и от съпротивлението на дихателните пътища: $F = (P_{атм} - P_A) / R$. Промените в дебита при форсирано дишане се изследват чрез снемане на дебитно-обемната крива на белите дробове, която показва характерни промени при промяна в съпротивлението на големите и на малките дихателни пътища.

Дифузията на O_2 и CO_2 е вторият етап при дишането. Тя се осъществява на две места - в белите дробове и в тъканите. Нето дифузионният поток на всеки от газовете (O_2 и CO_2) е насочен в противоположна посока в тези две места. В белите дробове O_2 дифундира от алвеоларния въздух към кръвта, докато в тъканите той дифундира от кръвта към клетките. CO_2 дифундира от кръвта към алвеоларния въздух в белите дробове, докато в тъканите той дифундира от клетките към кръвта. Нето дифузионният поток на O_2 и CO_2 в белите дробове е пропорционален на разликата в парциалното налягане на газовете от двете страни на респираторната мембрана и на дифузионния капацитет на мембраната за дадения газ.

Отношението между алвеоларната вентилация и перфузията на белите дробове е един от най-важните фактори, определящи ефективността на газовата обмяна в белите дробове. Стойността на отношението В : П определя Po_2 и Pco_2 в алвеоларния въздух. При ниско отношение В : П наляганията на O_2 и CO_2 в алвеоларния въздух се доближават до наляганията на тези газове във венозната кръв, а при високо отношение В : П те се доближават до наляганията им в атмосферния въздух. Отношението В : П не е еднакво в различните части на белите дробове, което заедно с анатомичния шънт е причина за малко по-ниското Po_2 в артериалната кръв в сравнение с Po_2 в алвеоларния въздух. При CO_2 не съществува.разлика между Pco_2 в артериалната кръв и Pco_2 в алвеоларния въздух. Нарушенията на отношението В : П винаги водят до понижение на Po_2 в артериалната кръв и увеличаване на алвеоло-артериалната разлика в Po_2. В областите с патологично снижение на отношението В : П настъпва компенсаторна вазокострикция, а в областите с патологично увеличено отношение В : П настъпва компенсаторна бронхоконстрикция и намаление на белодробния къмплайънс. Тези компенсаторни механизми могат да предотвратят настъпването на промени в газовия състав на кръвта в системното кръвообръщение при локални белодробни увреждания.

Транспортът на O_2 и CO_2 в кръвта е третият етап при дишането. Кислородът се транспортира под две форми – разтворен в плазмата 1.5% и оксихемоглобин 98.5%. Дисоциационната крива на оксихемоглобина, която отразява зависимостта на процентната сатурация на хемоглобина с O_2 от Po_2, има сигмовиден ход. Кривата се измества надясно при увеличение на Pco_2, температурата, 2,3-ДФГ и намаляване на pH, което спомага за по-голямо отдаване на O_2 към тъканите с висок метаболизъм. CO_2 се транспортира под три форми – HCO_3^- 70%, карбаминохемоглобин 20% и разтворен в плазмата 10%. Общото съдържание на CO_2 в кръвта е пропорционално на Pco_2. Свързването на CO_2 в кръвта

при преминаването й през тъканите се увеличава от отдаването на O_2 от оксихемоглобина.

ЦНС осъществява метаболитна (автономна) и поведенческа (волева) регулация на дишането. Метаболитната регулация е насочена основно към поддържане на постоянно PCO_2 в артериалната кръв, от което пряко зависи pH на кръвта. Поведенческата регулация е насочена към адаптиране на дишането към другите волеви движения, в които участва дихателната система. **Генераторът на дихателния ритъм** се намира в продълговатия мозък, където има две мрежи с респираторни неврони (вентрална и дорзална мрежа). Тяхното възбуждане е абсолютно необходимо за извършване на спокойното вдишване. Активността им се модулира от по-горе разположените мозъчни структури (ствол, лимбична система и кора) и от множеството рецептори в дихателната система и извън нея.

Хуморалната регулация на дишането има основна роля да поддържа оптимално PO_2, PCO_2 и концентрация на H^+ в екстрацелуларната течност. При нормални условия P_aCO_2 е основният хуморален регулатор на дишането. Промените в P_aO_2 придобиват водеща роля само при силно изразена хипоксемия (P_aO_2 < 60 mm Hg). Хуморалната регулация на дишането се осъществява чрез участието на централни и периферни химиорецептори, които долавят промените в PCO_2, PO_2 и $[H^+]$ в артериалната кръв. Повишаването на Pco_2 увеличава активността главно на централните химиорецептори, а понижаването на Po_2 увеличава активността само на периферните химиорецептори. И в двата случая се стимулират респираторните неврони в продълговатия мозък, което води до учестяване и задълбочаване на дишането.

Рефлексната регулация на дишането има задача да минимизира механичната работа при дишане, да осигури защита на организма от вредните вещества във вдишания въздух и да интегрира дишането с другите функции на организма. Тя се осъществява чрез активиране на рецептори в дихателната система и извън нея, които модулират активността на дихателния център или пряко повлияват съкращението на респираторните мускули чрез включване на спинални рефлекси.

Литература

1. Boron, W. F. The Respiratory System In: Medical Physiology. W.F.Boron, E.L.Boulpaep (eds), 2003, Elsevier Sci (USA).
2. Hofman, W.F., Meyer, D.C. Respiratory Physiology In: Essentials of Human Physiology. Th.M.Nosek (ed), 1998.
3. Martin, L. All You Really Need too Know to Interpret Arterial Blood gases. 1999, Lippincott Williams & Wilkins.
4. Van der Velden, V.H.J., Hulsmann, A. Autonomic Innervation of Human Airways: Structure, Function and Pathophysiology in Asthma. Review in NeuroImmunoModulation, vol 6, pp 145-159, 1999.
5. Respiratory Physiology In: http://www.health.adelaide.edu.au/icu/qeh/files/primary/physiology/respiratory.pdf
6. Baer, R.W. Ventilation-perfusion Ratio. In: http://www.ursa.kcom.edu/Department/LectureNotes/NotesMaster.htm
7. Rhoades, R.A. Respiratory Physiology в: Medical Physiology, 2nd ed. R.A.Rhoades, G.A. Tanner (eds), 2003, Lippincott Williams & Wilkins.
8. 8. Neural control of respiratory and cardiovascular functions в: Fundamental neuroscience, 4th ed. L.R.Squire, D.Berg, F.E.Bloom, S.du Lac, A.Ghosh, N.C.Spitzer (eds), 2013, Academic Press, Elsevier Inc.

ФИЗИОЛОГИЯ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА 9.

ФУНКЦИОНАЛНА МОРФОЛОГИЯ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Обща характеристика на храносмилателната система

Храносмилателната система осъществява снабдяването на човешкото тяло с вода, соли, витамини и хранителни вещества. Тя се състои от стомашно-чревен тракт и допълнителни органи.

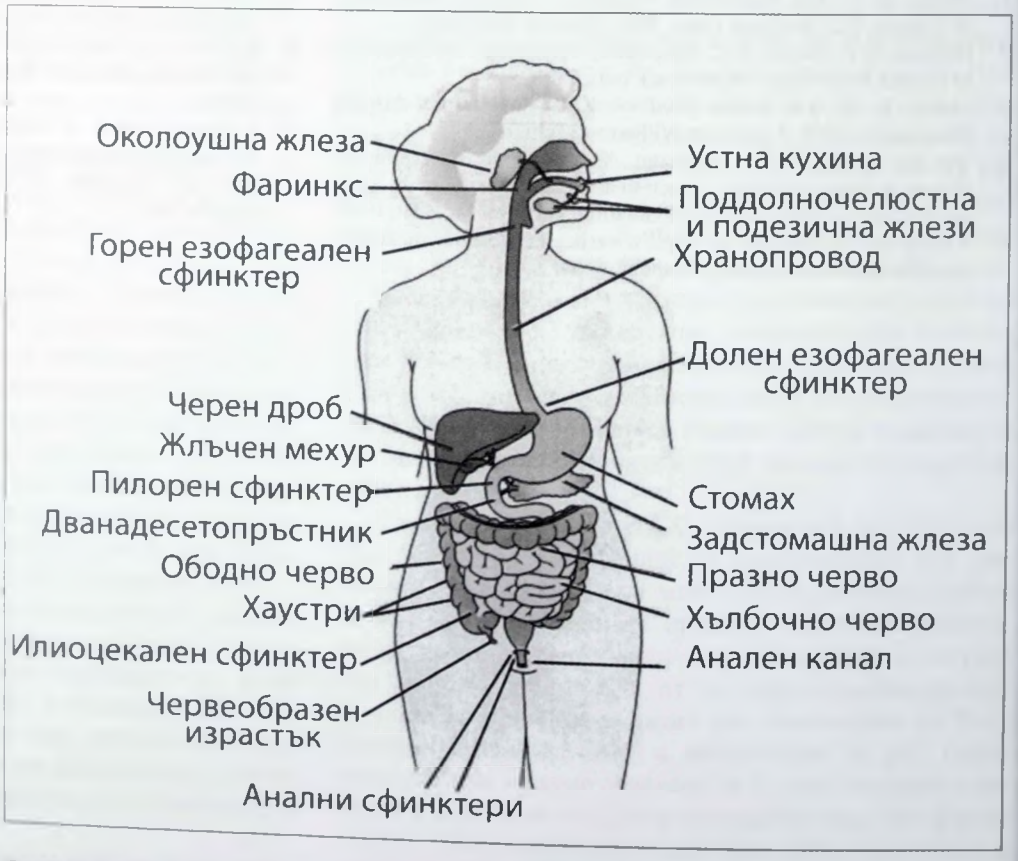
Стомашно-чревният тракт наподобява дълга, нагъната тръба, с дължина около 9 m, която преминава през цялото тяло - от устата до ануса. Той се изгражда от свързаните последователно устна кухина, фаринкс, хранопровод, стомах, тънко черво и дебело черво, които са разделени функционално, чрез локализирани на определени места сфинктери.

Допълнителните органи (зъби, език, слюнни жлези, панкреас, жлъчен мехур и черен дроб) не са част от стомашно-чревния тракт. Те обаче участват в осъществяването на много от функциите на храносмилателната система. Например зъбите и езикът участват в дъвкането и гълтането на храната, а секретите на слюнните жлези, панкреаса, черния дроб и жлъчния мехур се изливат през отводни каналчета в лумена на храносмилателния тракт и участват в смилането на хранителните вещества. На фиг. 9.1 е представена схематично цялата храносмилателна система.

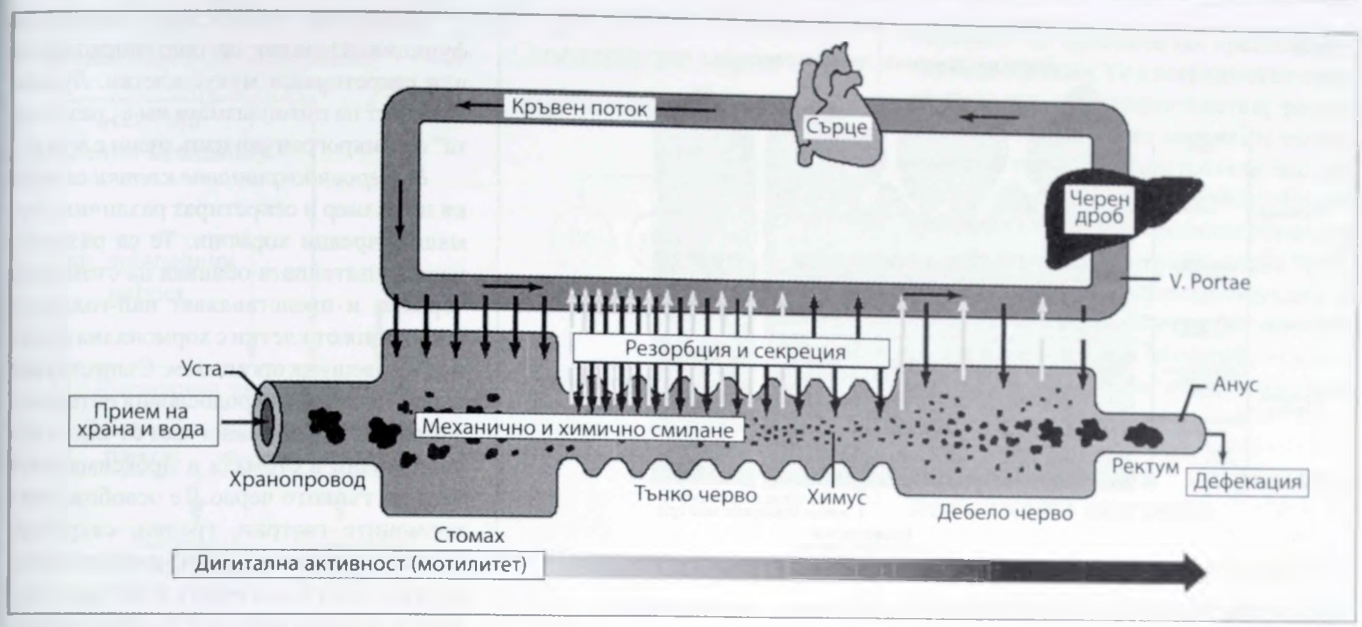
Луменът на стомашно-чревния тракт чрез своя вход (устата) и своя изход (аналния отвор) е свързан с външната среда и неговото съдържание практически се намира в нея. Тази важна особеност на храносмилателната система обяснява факта, че милиарди бактерии от различни популации колонизират храносмилателната тръба. Повечето от тях са безвредни и организмът дори има полза от тях при условие, че останат локализирани в лумена. Навлизането им обаче във вътрешната среда на организма, води до развитието на тежки инфекциозни заболявания, например перитонит. Директният контакт на лигавицата на храносмилателния тракт с бактериите и други фактори на външната среда са причина за изграждането в него на силна имунна защита.

В храносмилателната система се осъществява превръщане на консумираната храна в нискомолекулни съединения, които заедно с водата, солите и витамините се транспортират до вътрешната среда на организма, а от там чрез кръвта се разнасят до всички клетки.

Основните дейности, които храносмилателната система извършва и чрез които осъществява тези процеси са: 1) прием на храна; 2) механично и химично разграждане (смилане) на храната; 3) придвижване на хранителното съдържимо по хода на храносмилателния тракт (двигателна дейност); 4) секреция на ензими, мукус, вода и йони в лумена на тракта, и на хормони в кръвта; 5) резорбция на вода, йони, витамини и хранителни вещества и 6) дефекация (Фиг. 9.2).



Фигура 9.1. Обща схема на храносмилателната система.

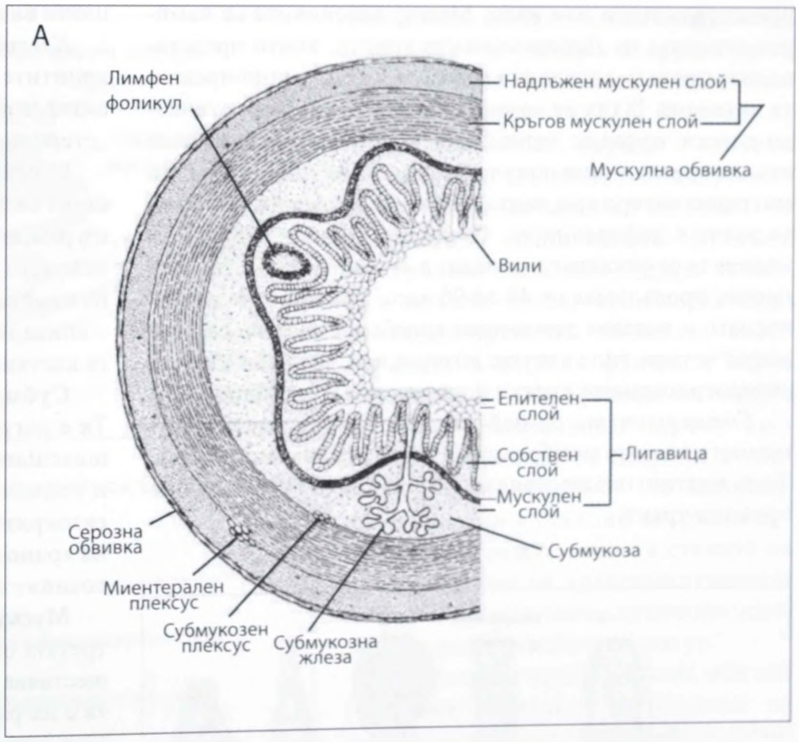


Фигура 9.2. Схема, която представя основните дейности на храносмилателната система. Белите стрелки означават процесите на резорбция на разградените хранителни вещества, на водата, солите и витамините. Черните стрелки показват секрецията на ензими, вода, соли и други секрети в стомашно-чревния тракт и на ентерални хормони в кръвообращението. Вълнообразният контур символизира двигателната дейност (мотилитета) на храносмилателната система.

Всяка част от храносмилателната система изпълнява поне няколко от тези дейности и притежава своя уникална функция. Тази функционална специализираност на органите на храносмилателната система е възможна само поради съществуването на механизми за контрол на комуникациите между тях и той се осъществява чрез сигнали, които възникват в самата храносмилателна система или в централната нервна система.

Функционална морфология на стената на храносмилателния тракт

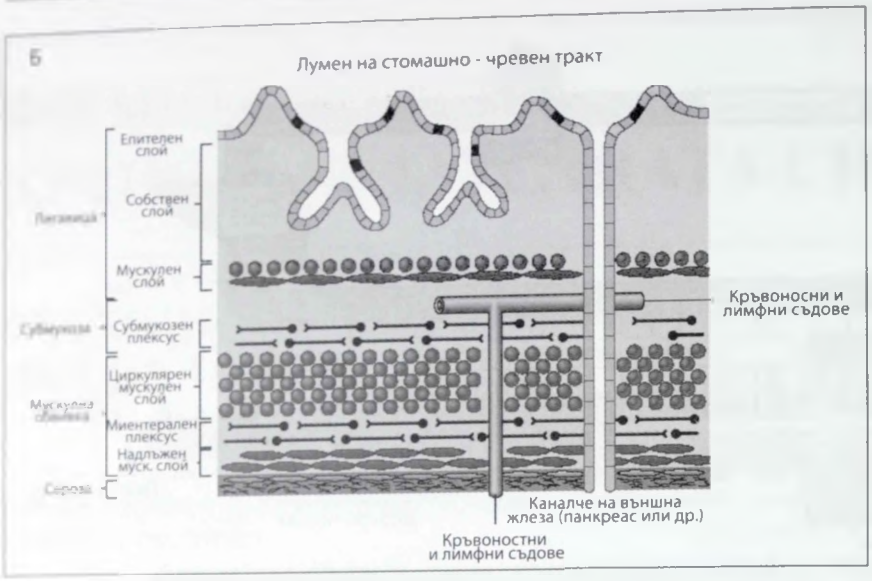
От хранопровода до аналния канал стената на храносмилателната система е изградена от следните четири обвивки: *tunica mucosa, submucosa, tunica muscularis externa* и *tunica serosa или tunica adventitia* (Фиг. 9.3А и Фиг. 9.3Б). Всяка обвивка има предоминиращ тъканен тип и специфична функция.



Фигура 9.3А. Структурна схема на стомашно-чревен тракт – напречен срез.

Лигавицата (tunica mucosa) е най-вътрешната обвивката, която граничи с лумена на храносмилателния тракт. От четирите обвивки тя варира най-силно по структура и функция и причината е, че изпълнява силно специализирани функции в различните органи. Лигавицата е изградена от три слоя (пластинки): *lamina epithelialis, lamina propria и muscularis mucosae.*

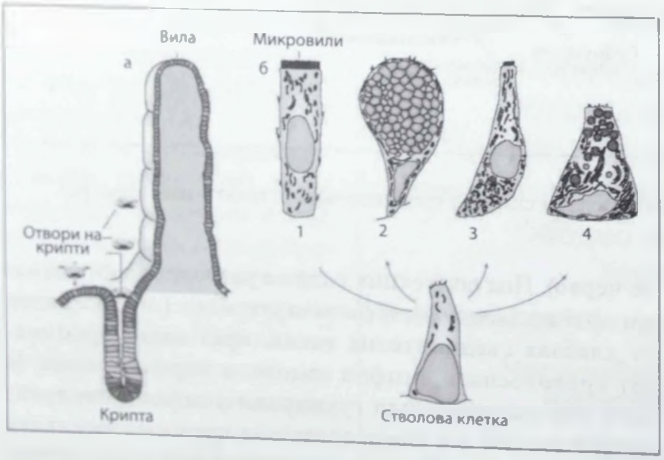
Епителният слой (lamina epithelialis) е изграден от многослоен плоск епител (устна кухина, фаринкс, хранопровод, право черво) или от еднослоен цилиндричен епител (стомах, тънко черво и голяма част от дебело черво). Под епителния слой се разполага *собственият слой на лигавицата (lamina propria).* Той е изграден от хлабава съединителна тъкан, през която преминават кръвоносни и лимфни съдове, и нервни влакна. В него има единични или групирани лимфни фоликули, нервни клетки, а в някои органи на храносмилателната система и жлези. Накрая, под lamina propria се разполага тънък *слой от гладкомускулни клетки (muscularis mucosae).*



Фигура 9.3Б. Структурна схема на стомашно-чревен тракт – надлъжен срез.

Лигавицата на стомаха образува многобройни неправилни гънки, а тази в тънкото черво образува кръгови гънки повърхността, на които допълнително се увеличава от формирането на миниатюрни източвания наречени чревни власинки или вили. Между власинките се намират отворите на Либеркюновите крипти, които представляват пролиферативните единици на стомашно-чревната лигавица. В тях се намират недиференцирани стволови клетки, които се делят бавно и непрекъснато, и дават начало на междинни популации прогенни клетки. Докато мигрират нагоре към върха на вилите прогенните клетки се делят и диференцират. След като достигнат върха на вилите те се олющват и попадат в лумена на червата. Този процес продължава от 48 до 96 часа. Той протича непрекъснато и показва денонощно колебание. В него се формират четири типа клетки: ентероцити, мукозни клетки, ентероендокринни клетки и клетки на Панет (Фиг. 9.4).

Ентероцитите са най-многобройните клетки. Лумената част на мембраната им притежава микровили. Тези клетки осъществяват резорбцията в стомашно-чревния тракт.



Фигура 9.4. а) Чревна власинка и крипта на Либеркюн. б) Стволова клетка и нейните производни: 1. ентероцит, 2. мукозна клетка; 3. ентероендокринна клетка и 4. клетка на Панет.

Мукозните клетки имат секреторна функция. Наричат се още чашковидни или секретиращи мукус клетки. Лумен-ната част на цитоплазмата им е „разпъна-та" от микрогранули изпълнени с мукус.

Ентероендокринните клетки са мал-ки по размер и секретират различни сто-машно-чревни хормони. Те са разпръс-нати в епителната обвивка на стомаха и червата, и представляват най-голямата популация от клетки с хормонална функ-ция в човешкия организъм. Съществуват около 10 различни родословия ентероен-докринни клетки. Една част от тях са ло-кализирани в стомаха и проксималната част на тънкото черво. Те освобождават хормоните гастрин, грелин, секретин, холецистокинин и гастро-интестинален пептид. Други се срещат в илеума и ко-лона, и отделят пептид YY, невротензин, и др. Трети са разпръснати навсякъде в стомашно-чревния тракт (соматостатин, серотонин, суб-станция Р и др.). Освен в регулацията на храносмилате-лните процеси, хормоните на ентероендокринните клетки участват в регулацията на апетита заедно с ЦНС, в секре-цията на инсулин и др.

Клетките на Панет са разположени в дъното на криптите. Те секретират антимикробните вещества α-дефензини, лизозим и фосфолипаза A_2, и поддържат „стерилността" в криптите.

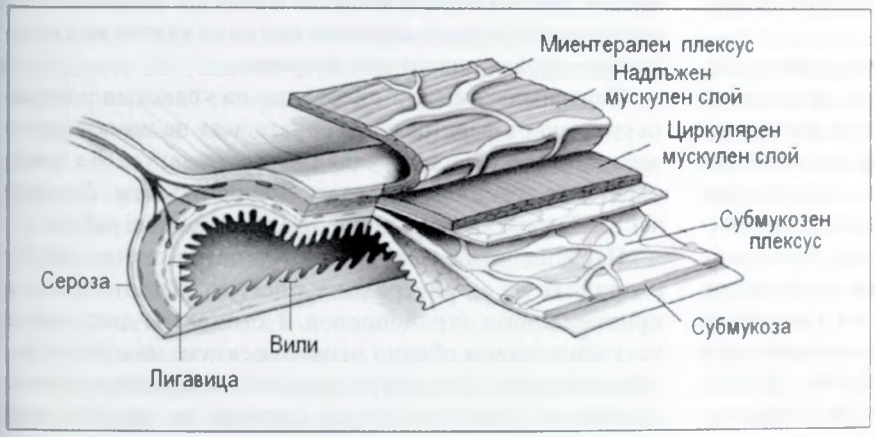
Съседните епителни клетки на стомашно-чревната стена се свързват една за друга чрез т.н. плътни връзки и изграждат много здрава и непроницаема преграда. Те притежават и уникалната способността да изграждат клетъч-на мембрана с две различни по структура и функция части – апикална и базолатерална. Тази особеност на епителните клетки се нарича *апикално/базална полярност.*

Субмукозата (submucosa) е следващата обвивка. Тя е изградена от съединителна тъкан, която обгръща muscularis mucosae. В нея се разполагат лимфни съдове и големи кръвоносни съдове. Субмукозата съдържа и екзокринни жлези, които секретират ензими в лумена на храносмилателната тръба. В нея се разполага субмукозният нервен плексус (plexus submucosus Meissneri).

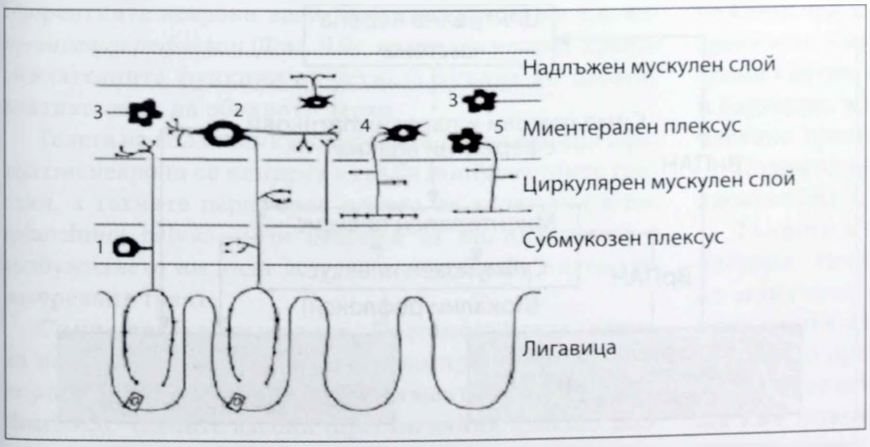
Мускулната обвивка (tunica muscularis externa) е третата обвивката на храносмилателната система. Тя осъществява двигателната активност. В по-голямата си част тя е изградена от два дебели гладкомускулни слоя (вътрешен и външен). Мускулните влакна на вътрешния слой са ориентирани циркулярно (кръгово), а на външния - надлъжно. На определени места кръговият слой задебелява и образува сфинктери. Чрез двата мускулни слоя, всеки с различна ориентация на влакната, мускулната обвивка регулира ширината и дължината на храносмилателната тръба. Между двата мускулни слоя се разполага миентералният плексус (plexus myenteriucus Auerbachi). В стената на стомаха има и трети, кос слой гладкомускулни клетки. Устната кухина, фаринксът, горната част на хранопровода и външният анален сфинктер са изградени от напречнонабраздена мускулатура.

Серозата (tunica serosa) обвива отвън свободната по-

Фигура 9.5. Схема на вегетативна и ентерална инервация на храносмилателната система. Постганглийните симпатикови влакна са с произход от трите висцерални ганглия: g. celiacus (gc), g. mesentericus superior (gms) и g. mesentericus inferior (gmi). Гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт се инервира главно от ентералната нервна система, а тази на кръвоносните му съдове - от постганглийните симпатикови влакна.



Фигура 9.6. Схема, която показва локализацията на ганглийните плексуси на ентералната нервна система.



Фигура 9.7. Видове неврони на ентералната нервна система. 1 - Вътрешен първичен аферентен неврон в субмукозния плексус; 2 - Вътрешен първичен аферентен неврон в миентералния плексус; 3 - междинни неврони; 4 - възбуден мотоневрон; 5 - задръжен мотоневрон.

върхност на органите на храносмилателната система. Тя е изградена от един ред плоски, мезотелни клетки, разположени върху слой от влакнеста съединителна тъкан и представлява част от перитонеума (висцерален лист). Външната повърхност на серозната обвивка е влажна и гладка и това намалява триенето на органите в коремната кухина. В хранопровода и други органи серозата е заменена с tunica adventitia, която е изградена единствено от съединителна тъкан.

Инервация на храносмилателната система

Нервната регулация на функциите на храносмилателната система се осъществява от централната нервна система (ЦНС) и от ентералната нервна система (ЕНС). Въпреки, че ентералната нервна система показва относителна независимост, особено в регулацията на чревните функции, ЦНС чрез симпатиковите и парасимпатикови пътища е главният регулатор и координатор на функциите на храносмилателната ситема, включително и на ЕНС (Фиг. 9.5).

Ентералната нервна система осъществява вътрешната инервация на храносмилателната система. Тя контролира двигателните функции на храносмилателния тракт, локалния кръвен поток, транспорта през стомашно-чревната лигавица, ендокринната и имунна функции, както и развитието на храносмилателната система. *Ентералната нервна система* е изградена от неврони и глиални клетки, повече от 100 милиона, организирани в ганглии свързани помежду си и разположени в стените на всички органи на храносмилателната система, включително слюнните жлези, панкреаса и жлъчния мехур.

Ентералната нервна система има два ганглийни плексуса: миентерален на Ауербах и субмукозен на Майснер (Фиг. 9.6), както и други плексуси без ганглии. Последните са локализирани във всички слоеве на храносмилателния тракт.

Миентералният плексус (plexus myentericus Auerbachi) е разположен между циркулярния и надлъжния слой на мускулната обвивка на храносмилателния тракт - от хранопровода до правото черво. Повечето ентерални неврони, които регулират двигателните функции на храносмилателната система са разположени в този плексус.

Субмукозният плексус (plexus submucosus Meissneri) е разположен в субмукозата. Той е силно развит в тънкото черво и контролира интестиналната секреция, ентероендокринните клетки и субмукозните кръвоносни съдове. Гъстотата на невроните на ентералната нервна система е най-голяма в миентералния плексус.

Невроните и глиалните клетки на ентералната нервна система произхождат от нервния гребен. Клетките от ромбенцефалната (вагалната) и сакралната част на нервния гребен мигрират и се „заселват" в стената на храносмилателния тракт. Недовършената миграция на клетки на нервния гребен до дебелото черво води до развитието на *болестта на Hirschsprung (аганглионарен мегаколон).*

Ентералната нервна система до голяма степен функционира автономно и извършва рефлексна дейност в отсъствието на сигнали от ЦНС. Независимата й активност се дължи на присъствието на препокриващи се локални нервни мрежи (модули), които се състоят от първични аферентни неврони, междинни неврони и два вида мотоневрони - възбудни и задръжни, които действат на различни ефекторни клетки (Фиг. 9.7). Този начин на организация позволява на ентералната нервна система да управлява двигателната и секреторната активност на стомашно-чревния тракт по координиран във времето и пространството начин. Кандидатите за медиатори на ентералните неврони са повече от 30. Доказани медиатори обаче са: ацетилхолин, субстанция Р, вазоактивен интестинален полипептид (ВИП) и азотен оксид (NO).

Аферентните неврони на ентералната нервна система се наричат още *вътрешни първични аферентни неврони* (ВрПАН) за разлика от външните първични аферентни неврони (ВнПАН) телата, на които се намират в сетивни ганглии. ВрПАН има в субмукозния и миентералния плексус. Те са холинергични и се активират от определени химични съставки на съдържимото в лумена на храносмилателната система, от механични деформации на лигавицата, от увеличено мускулно напрежение в стената на храносмилателния орган или от радиалното разтягане на същия. До всяка вила в тънкото черво достигат повече от 60 влакна на вътрешните първични аферентните неврони.

Междинните неврони на ентералната нервна система се разполагат между аферентните неврони и моторните или секретомоторните неврони. Те принципно са два вида: асцендентни и десцендентни и участват във формирането на различни нервни мрежи.

Моторните неврони (мотоневрони) са възбудни и задръжни. Аксоните на възбудните мотоневрони се разпространяват или локално или проксимално (орално) до вътрешния мускулен слой. Техни главни медиатори са ацетилхолин и субстанция Р. Аксоните на задръжните мотоневрони се насочват дистално (аборално) и отделят (вазоактивен интестинален полипетид) (ВИП) и азотен оксид.

В ентералната нервна система има и *неврони с командни функции*, които генерират моторни програми.

Прицелните клетки на ентералните мотоневрони са: стомашно-чревните гладкомускулни клетки; интестиналните, интерстициалните клетки на Кахал; невроендокринни и секреторни клетки; секреторни жлези; кръвоносни съдове и имунни клетки в стомашно-чревния тракт. Самите ентерални мотоневрони получават синаптични входове от вътрешни първични аферентни неврони, от междинни неврони, от симпатикови постганглийни неврони и парасимпатикови преганглийни неврони.

Ентералната нервна система притежава голяма пластичност. Тя продължава да се развива и по време на първите две години от живота на детето.

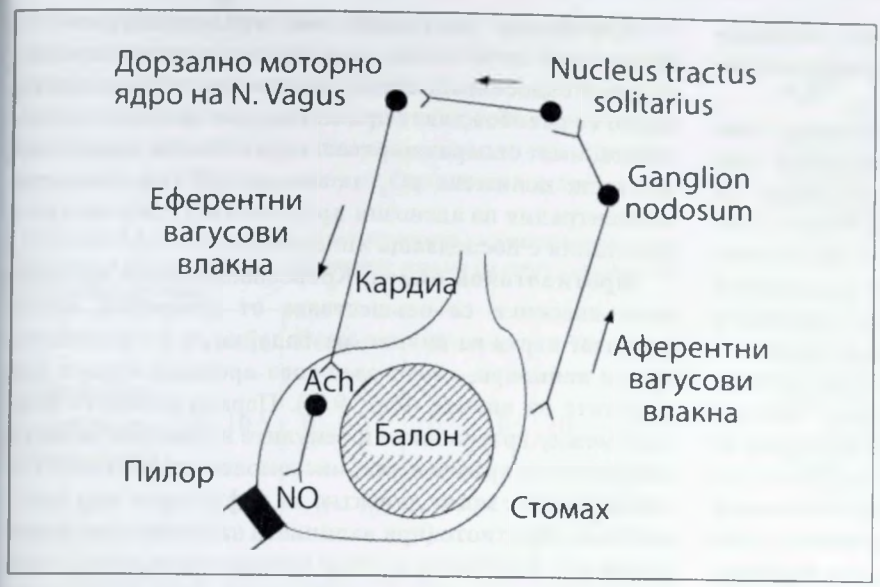
Вегетативна инервация на храносмилателната система. ЦНС регулира функциите на ентералната нервна система чрез вегетативната нервна система като вегетативните нерви включват еферентни и аферентни влакна (Фиг. 9.5 и Фиг. 9.8).

Еферентни парасимпатикови пътища. Преганглийните неврони на парасимпатикуса са локализирани в мозъчния ствол и сакралната част на гръбначния мозък. Периферните влакна на невроните локализирани в мозъчния ствол напускат ЦНС чрез III, VII, IX и X (n. vagus) черепномозъчни нерви, а тези на невроните локализирани в сакралната част на гръбначния мозък (S_2-S_4) чрез nn. splanchnici pelvici. Голяма част от преганглийните влакна на парасимпатиковите нерви правят синаптичен контакт с някои от невроните на ентералната нервна система, които се явяват постганглийни парасимпатикови неврони.

Парасимпатиковата инервация на храносмилателната система от фаринкса до горната част на низходящото дебело черво се осъществява от двата вагуса. Те инервират още черния дроб и задстомашната жлеза. Долната част на червата се инервира от nn. splanchnici pelvici.

Парасимпатикусът оказва силно влияние върху невроните на миентералния плексус, локализирани в проксималната (хранопровод и стомах) и дисталната част (сигмоидно ободно черво и ректум) на стомашно-чревния тракт. В тънкото черво обаче, преганглийните влакна на парасимпатикуса достигат до сравнително малък брой миентерални неврони, които имат главно командни функции или предизвикват генериране на

Фигура 9.8. Принципна схема на рефлексна локална (ЕНС) и централна (ЦНС) регулация на храносмилателната система. ВнПАН – външни първични аферентни неврони; ВрПАН – вътрешни първични аферентни неврони.



Фигура 9.9. Схематично представяне на ваго-вагален рефлекс на разтягане. Разтягането на стомаха с балон предизвиква отпускане на пилорния сфинктер; NO - азотен оксид.

стереотипни програми. Тези различия в инервацията на храносмилателната система обясняват защо проксималната и дисталната й части са по-силно зависими от „външните" влияния на централната нервна система, а функциите на тънкото черво се регулират автономно от „вътрешната" ентерална нервна система.

Аферентни парасимпатикови пътища. Невроните, които носят сетивна информация от стомашно-чревния тракт до централната нервна система се наричат *външни първични аферентни неврони* (Фиг. 9.8).

Телата на вагусовите аферентни неврони се намират в нодозните (сетивни) ганглии, а централните им влакна достигат до nucleus tractus solitarius в мозъчния ствол. Периферните им влакна се включват във вагусовите нерви и достигат до храносмилателната система. Окончанията на една част от тези влакна са чувствителни на механични разтягания, а на друга част - на химичните съставки на съдържимото в лумена (аминокиселини, дълговерижни мастни киселини, глюкоза в определени концентрации и др.). Дразненето на аферентните неврони води до активирането на т.н. *ваго-вагални рефлекси* (Фиг. 9.9), които регулират храносмилателните функции от устната кухина до десцендентната част на ободното черво.

Телата на спланхникусовите външни първични аферентни неврони се намират в гръбначномозъчните ганглии, а техните периферни влакна са включени в nn. splanchnici pelvici. Тези неврони са ноцицептивни и възбуждането им води до усещане за болка в стомашно-чревния тракт.

Симпатикова инервация. Преганглийните неврони на симпатиковата система се намират в страничните рога на гръбначния мозък в сегментите от Th_1 до L_3 (Фиг. 9.5). Техните аксони (преганглийни влакна) достигат до различни видове ганглии: паравертебрални и превертебрални.

Коремните органи се инервират от неврони разположени в превертебралните ганглии (g. celiacus, g. mesentericus superior и g. mesentericus inferior). Аксоните на тези неврони, т.н. постганглийни нервни влакна, окончават върху неврони на ентералната нервна система или директно върху ефекторни клетки на стомашно-чревния тракт. Превертебралните ганглии имат сложна организация. Те съдържат и аферентни неврони, чрез които получават информация за състоянието на храносмилателната система. Те представляват интегративни центрове за регулация на мотилитета, секрецията и кръвоснабдяването на храносмилателната система.

Кръвоснабдяване на храносмилателната система

Особености на спланхникусовото кръвообращението. По-голямата част от органите на храносмилателната система са разположени в коремната кухина и тяхното кръвоснабдяване се осъществява от truncus celiacus, a. mesenterica superior и a. mesenterica inferior. Чревният ствол кръвоснабдява органите в горната част на корема - стомах и черен дроб. Горната опорачна артерия (a. mesenterica superior) кръвоснабдява тънките черва и половината от дебелото черво. Долната опорачна артерия (a. mesenterica inferior) кръвоснабдява останалата част от дебелото черво, включително горната трета на ректума.

Всяка от трите артерии дава начало на голям брой по-малки артерии, които се свързват помежду си чрез многобройни анастомози и формират широка дъговидна мрежа. Тази система предпазва органите от исхемия, защото позволява кръвта да достига до определен сегмент от червата по няколко пътя. Венозният възврат на кръв става през v. portae, която приема кръвта от горната и долна опорачни вени. Чрез порталната система, венозната кръв от коремните органи на храносмилателната система достига директно до синусоидите на черния дроб, а от там чрез двете чернодробни вени се влива във v.cava inferior. Като преминава през чернодробните синусоиди, покрити отвътре с ретикулоендотелни клетки, кръвта се „изчиства" от вредните агенти и бактерии, които биха могли от лумена на стомашно-чревния тракт да попаднат в кръвта.

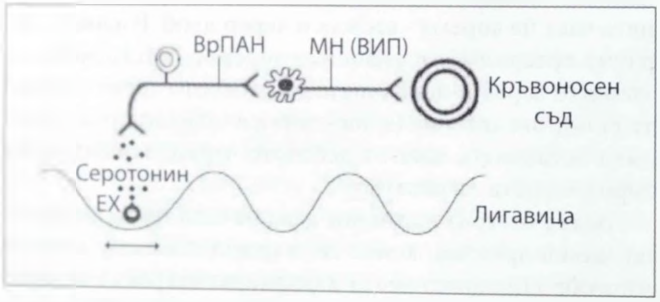
Долните две трети на ректума се кръвоснабдяват от клончета на a. iliaca interna.

Тънкото и дебелото черво са много добре кръвоснабдени. Нормално през тях преминава около 30 % от минутния обем на сърцето, което прави червата едни от най-добре перфузираните органи по време на покой. По време на гладуване, този поток намалява, а след нахранване нараства с 30 до 130%, като се връща към нивото на покой след 2 до 4 часа. Чревната мукоза, която има невероятно голяма резорбираща повърхност (над 200 $м^2$), и която е метаболитно най-активната част от червата, получава около 70% от този поток.

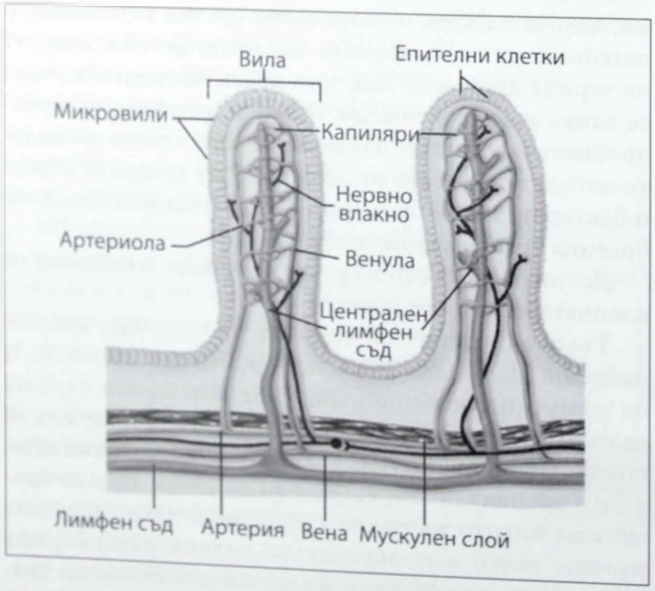
В регулацията на кръвоснабдяването на стомашно-чревния тракт участват много нервни и хуморални механизми.

Нервна регулация на кръвоснабдяването. Симпатикусът е важен регулаторен механизъм, който чрез α-адренергичните рецептори контролира тонуса на кръвоносните съдове в спланхникусовата област. Стимулацията на α-адренергичните рецептори предизвиква констрикция на кръвоносните съдове и намаление на кръвния поток, който по време на тежко физическо натоварване може напълно да спре за кратко време.

Ентералната нервна система също участва в регулирането на кръвния поток в червата, чрез на т.н. *локален съдоразширяващ рефлекс*. Рефлексът се възбужда от разтягане и/или деформация на чревната лигавица, и с участието на ентерохромафинните клетки локализирани в чревната лигавица. В отговор на дразненето, тези клетки отделят серотонин, който възбужда нервните окончания на вътрешните първични аферентни неврони, разположени в близост до чревния епител. Активира се локален съдоразширяващ рефлекс, резултатът от който е увеличен кръвотока в съответния участък от лигавицата (Фиг. 9.10).



Фигура 9.10. Схема на локален съдоразширяващ рефлекс. ВрПАН - вътрешен първичен аферентен неврон; МН - мотоневрон; ВИП - вазоактивен интестинален полипептид (медиатор); ЕХ - ентерохромафинна клетка.



Фигура 9.11. Лимфо- и кръвообращение в тънкочревни вили. Противотоков обмен.

Хуморална регулация на кръвоснабдяването. Хормоните ангиотензин, вазопресин и катехоламините имат съдосвиващ ефект, докато простагландините, които се освобождават при механично дразнене на мукозата, имат съдоразширяващ ефект. Някои хуморални фактори: понижено pO_2, повишено pCO_2 и повишена концентрация на аденозин предизвикват локална вазодилатация с последваща хиперемия.

Противотоков обмен. Кръвоснабдяването на чревните власинки се осъществява от артериоли, които достигат върха на вилите, разпадайки се на множество малки капиляри, които след това дренират кръвта във венулите на вилите (Фиг. 9.11). Поради голямата близост между артериолите и венулите и противотоковото движение на кръвта в тях, нискомолекулните вещества в артериолите могат директно да дифундират към венулите или обратното (при наличието на концентрационен градиент). В резултат на този протовотоков обмен, част от веществата носени с артериалната кръв не достигат до върха на вилите и съответно до ентероцитите, в които се намират различни метаболизиращи ензими, включително и такива, които биотрансформират лекарствените средства. По тази причина внесените директно в системното кръвообращение лекарствените средства се разграждат по-бавно от тези внесени орално.

Противотоковият обмен е причина O_2 от артериолите да дифундира директно във венулите още в основата на тънкочревната вила. Затова при силно намалена перфузия на власинките, снабдяването с кислород на ентероцитите разположени на върха на вилите, още по-силно се влошава. Това може да доведе до некроза на вилите.

Бактериална флора и имунни функции на храносмилателната система

Стомашно-чревна бактериална флора. Храносмилателната система съдържа изключително сложна екосистема от микроорганизми. Средно статистическият човек съжителства с повече от 500 различни видове бактерии. Броят и техният вид зависят от възрастта на индивида, от здравословното му състояние, от вида на храната, която приема и от други фактори. Повечето от тези бактерии са коменсални, тоест те съжителстват с човешкия организъм без да предизвикват заболяване.

Детето се ражда със стерилен храносмилателен тракт, който след няколко часа започва да се колонизира с микроорганизми. Ентеробактериите и бифидобактериите са първите му заселници.

Количеството и видовата характеристика на бактериите в различните части на храносмилателната система варират в големи граници (Таблица 9.1). В здравия човек стомахът и проксималната част на тънкото черво съдържат много малко организми и това се дължи на бактерицидното действие на солната киселина в стомашния сок. В тази част на храносмилателната система микроорганизмите са аеробни или факултативно анаеробни, докато в дебелото черво преобладават анаеробните бактерии. В преходната зона - илеума, има умерен брой микроорганизми и от двата вида.

Бактериите в лумена на червата разграждат различни видове стероли и стероиди. Те превръщат холиновата киселина на жлъчните соли в дезоксихолинова, разграждат токсините, произвеждат биотин, пантотенова киселина, витамин К, стимулират имунната система, предизвикват ферментация на целулозата и др.

Таблица 9.1. Количествена характеристика на бактериалните популации и pH стойности в различните органи на храносмилателната система на човек.

	Стомах	Йеюнум	Илеум	Колон
Брой бактерии (в един грам)	$0 – 10^{3}$	$0 – 10^{4}$	$10^{5} – 10^{8}$	$10^{10} – 10^{12}$
pH	3,0	6,0 – 7,0	7,5	6,8 – 7,3

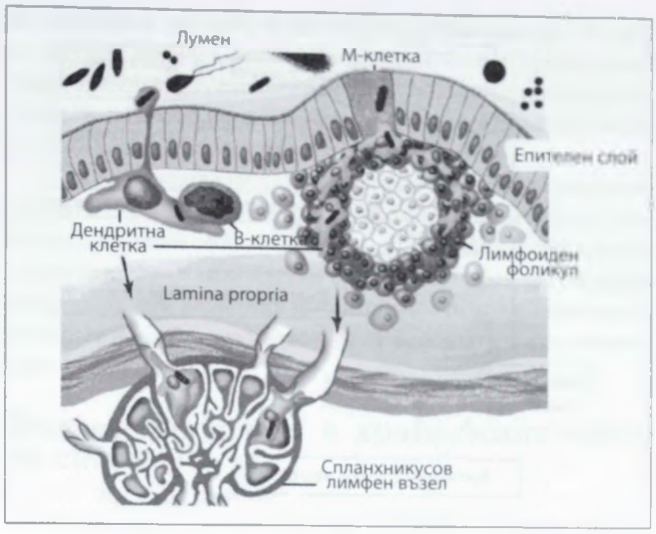
Микробните популации оказват силен ефект върху структурата и функцията на храносмилателния тракт. Те непрекъснато въздействат на свързаната със стомашно-чревния тракт имунна система като стимулират производството на имуноглобулини А (IgA). За едно денонощие се произвеждат повече от 5 g антитела, които се свързват главно с коменсалните бактерии и хранителните антигени.

Имунни функции на храносмилателната система. Лигавицата на храносмилателната система има площ по-голяма от 200 м² и тази огромна повърхност има директен контакт с външната среда, която е богата на различни патогенни организми. Някои от тези микроорганизми притежават ефективни механизми за колонизация на епителната повърхност и нашестват в мукозната тъкан. В своя защита, храносмилателната система развива специализирана мукозна имунна система. Тя е представена от дифузно разпръсната лимфоидна тъкан и от струпвания от лимфоидна тъкан, наречени фоликули. Лимфоидни фоликули има по цялата дължина на храносмилателната система. На някои места те агрегират и образуват големи струпвания. Такива са Пайеровите плаки в тънкото черво.

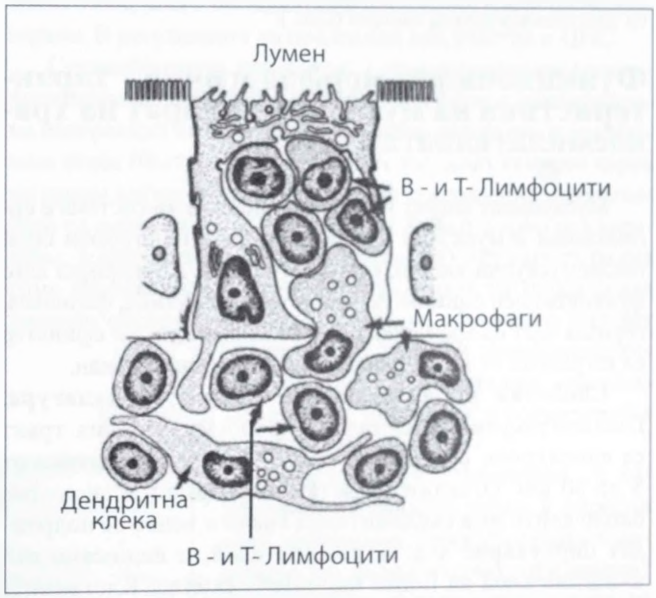
Типичният интестинален лимфоиден фоликул (Фиг. 9.12) има богата на В-лимфоцити периферна зона и зародишен център. Той се отделя от епителния слой, чрез „корона" от В-лимфоцити, Т-лимфоцити, антиген-представящи дендритни клетки и макрофаги. Откъм луменната повърхност, фоликулите са покрити с М-клетки („мембрано-подобни" клетки). Това са големи клетки, които покриват лимфоидните фоликули в тънкото и дебелото черво, и притежават способността да транспортират антигените от лумена на храносмилателния тракт до антиген-представящите клетки и лимфоцитите, разположени в дълбоките вгъванията на базолатералната им мембрана (Фиг. 9.13).

Имунните клетки участват и във възпалителните механизми, които се развиват при някои автоимунни заболявания като болестта на Crohn, колит и др.

В защитата на стомашно-чревната лигавица от инвазия, важна роля играе и ентералната нервна система. Чрез нея се осъществява включване на двигателни и секреторни защитни отговори, чрез които стомашно-чревният тракт се изчиства от специфични антигени например паразити, храна и микробни токсини (Фиг. 9.14).



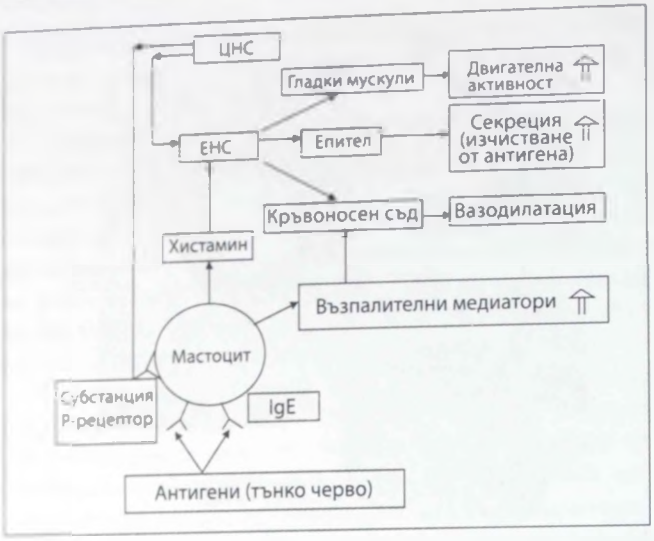
Фигура 9.12. Интестинален лимфоиден фоликул, разположен в стената на стомашно-чревния тракт.



Фигура 9.13. М-клетка свързана с интестинален лимфоиден фоликул. Вижда се вгъването на базолатералната ѝ мембрана, в което като в джоб се разполагат лимфоцити и макрофаги.

ДВИГАТЕЛНА АКТИВНОСТ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Двигателната активност на храносмилателната система или т.н. мотилитет се проявява като няколко вида координирани движения на мускулната стена на храносмилателния тракт, чрез които се осъществява смесване и придвижване на стомашно-чревното съдържимо по време на процесите на разграждане, резорбция и секреция. Видът на двигателната активност зависи от храносмилателния орган и от физикохимичната природа на приетата храна. В регулацията на мотилитета участват различни нервни и хормонални механизми.



Фигура 9.14. Схема, която показва механизмите, чрез които антигените, попаднали в храносмилателната система, предизвикват стереотипни двигателни и секреторни отговори с директното участие на имунната и ентералната нервна система (ЕНС), и под контрола на централната нервна система (ЦНС).

Функционално-морфологична характеристика на мускулния апарат на храносмилателната система

Мускулният апарат на храносмилателната система е организиран в мускулни слоеве изградени от огромен брой гладкомускулни клетки, свързани така, че да оперират като функционален синцитиум. Само устната кухина, фаринкса, горната част на хранопровода и външният анален сфинктер са изградени от напречнонабраздена мускулна тъкан.

Свойства на ентералната гладка мускулатура. Гладкомускулните клетки на храносмилателния тракт са едноядрени с дължина около 500 μm и дебелина от 5 до 20 μm. Отделните клетки са свързани в снопчета, около които има съединителна тъкан и които се подреждат циркулярно във вътрешния слой, и надлъжно във външния слой на tunica muscularis externa. Клетъчните мембрани на отделните мускулни клетки се свързват помежду си, както чрез здрави, механични връзки, така и чрез електрични синапси, през които свободно преминават йони. Важно последствие от тази организация е, че възбуждането на една клетка, например от циркулярния слой, води до възбуждане на цял пръстен от клетки и до съкращение на цял сегмент от храносмилателния тракт.

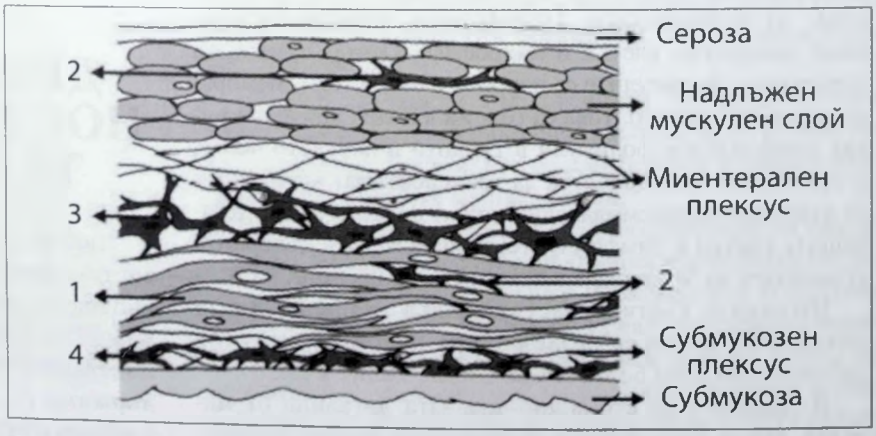
По мембраната на гладкомускулните клетки има различни видове мембранни рецептори активирането, на които води до съкращение. Това са рецептори за пептиди (тахикинини, ендотелин, мотилин), амини (хистамин, серотонин), пиримидини и пурини (УТФ и АТФ), и липиди (сфингозин-1-фосфат и лизофосфатидна киселина). Предоминиращ рецепторен тип са холинергичните M_3 и M_2 рецептори.

Гладкомускулната тъкан на храносмилателната система се различава от тази на другите вътрешни органи и на кръвоносните съдове. Тя показва регионални различия дори в самия храносмилателен тракт. Така например гладката мускулатура на проксималната част на стомаха, сфинктерите и стената на жлъчния мехур се характеризира с тоничен тип съкратителна активност, докато мускулатурата на долната част на стомаха, тънкото и дебелото черво притежава фазичен тип активност. Първият тип активност допринася за плътното затваряне на сфинктерите, а вторият тип осигурява придвижването на стомашно-чревното съдържимо.

Биоелектрична характеристика. Ентералните гладки мускули, подобно на другите възбудими тъкани, притежават отрицателен мембранен потенциал, който се дължи на високата K^+ проницаемост на клетъчните им мембрани. Особеност при тези клетки е, че електровъзбудимите им свойства се регулират чрез експресията на различни K^+ каналчета.

Биоелектричната активност на гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт е твърде разнообразна, но най-общо може да бъде описана като два основни типа активност: бавни вълни и акционни потенциали.

Мембранният потенциал на гладкомускулните клетки непрекъснато се колебае (осцилира) и тези колебания се наричат *бавни вълни* или *базален ритъм*. Генератори на бавните вълни в гладкомускулните клетки са *интестиналните, интерстициални клетки на Кахал*, които в следващия текст ще бъдат наричани само *интестинални клетки на Кахал (ИКК)*, с оглед тяхната органна локализация. Това са звездовидни клетки с гладкомускулен произход, които имат слабо изразени контрактилни елементи, съдържат голям брой митохондрии, добре изразен ендоплазматичен ретикулум и различни по вид мембранни каналчета. Интерстициалните клетки на Кахал се свързват помежду си с електрични синапси и формират клетъчни мрежи, които се разполагат между и в гладкомускулните слоеве на храносмилателната система (Фиг. 9.15). Отделните субпопулации от ИКК играят различна роля в двигателната активност на храносмилателната система.Така например в повечето храносмилателни органи, мрежата от интестинални клетки на Кахал, разположена в равнината на миентералния плексус, изпълнява пейсмейкърна активност. Другата важна функция на тези клетки е проводната. Те посредничат между ентералната нервна система и гладката мускулатура на храносмилателния тракт (Фиг. 9.16).



Фигура 9.15. Схема на стена на храносмилателен тракт и разположение на интестинални клетки на Кахал (ИКК) в нея. 1. Циркулярен мускулен слой ; 2. ИКК с интрамускулна локализация ; 3. ИКК с локализация в миентералния плексус; 4. ИКК с локализация в субмукозния плексус.

Интестиналните клетки на Кахал от своя страна се свързват с гладкомускулните клетки чрез електрични синапси. По този начин, тези два вида клетки, всеки с различна биоелектрична характеристика, формират един общ електричен синцитиум.

Бавните деполяризационни вълни, генерирани от интестиналните клетки на Кахал, се провеждат електротонично до гладкомускулните клетки. Те променят стойността на мембранния потенциал на мускулните клетки. Например от стойности, при които вероятността за отваряне на мембранните потенциал-зависими Ca^{2+} каналчета е много малка (от - 80 до - 55 mV) до стойности, при които тази вероятност става много висока (от - 40 до - 25 mV). Това колебание на стойността на мембранния потенциал се съпровождат с периодично навлизане на Ca^{2+} йони в клетката и до тригериране на процеса на свързване на възбуждането със съкращението в нея. Стойността на мембранния потенциал, при която в клетката навлизат Ca^{2+} йони в количество минимално, но достатъчно за да започне процес на съкращение се нарича *механичен праг* (Фиг. 9.17).

Отговорът на мускулните клетки на бавните вълни е функция от експресираните в клетъчната им мембрана йонни каналчета. Той се повлиява от предходни въздействия на ентералната нервна система, както и от различни паракринни и хормонални въздействия.

Формата, честотата, амплитудата и продължителността на бавните вълни варира значително в различните органи на храносмилателната система. При някои мускулни клетки голямата продължителност на бавната вълна, в порядък от няколко секунди, е необходимо условие в клетката да навлезнат достатъчно Ca^{2+} йони, за да започне процесът на свързване на възбуждането със съкращението. В други случаи бавната деполяризационна вълна предизвиква генериране на регенеративни Ca^{2+} акционни потенциали. Това става след като мембранният потенциал достигне стойност, наречена *критичен праг* (Фиг. 9.17).

С генерирането на акционните потенциали, в клетката за кратко време навлиза голямо количество Ca^{2+} йони, които предизвикват силни, фазични съкращения на мускулните клетки. При някои клетки критичният праг за генериране на калциеви акционни потенциали е относително нисък (тениите на дебелото черво), докато при други критичният праг е много висок.

Видове движения в храносмилателната система

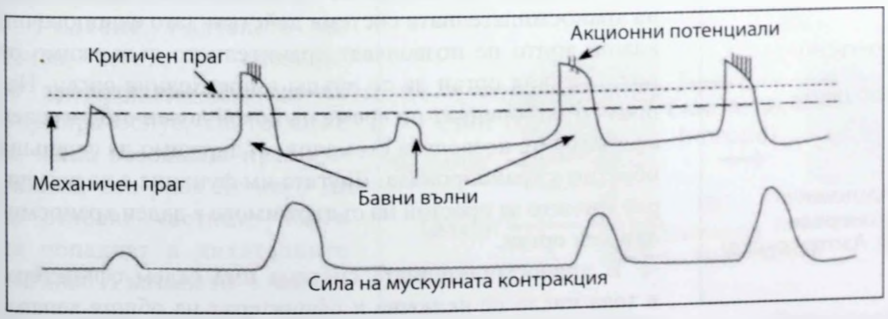
Ентералната нервна система притежава нервни мрежи, които участват в извършването на няколко основни модела двигателна активност. Това са сегментиращи движения, перисталтични движения и трети вид двигателна активност, която е свързана с промяната на мускулния тонус на сфинктерите. В регулацията на последния вид участва и ЦНС.

Сегментиращи движения. *Сегментиращите* (несинхронизирани) *движения* се характеризират с едновременна контракция на близко разположени участъци от мускулната стена (Фиг. 9.18; Фиг. 9.19). Те разделят тънкото черво на малки сегменти като мястото на съкращение непрекъснато се сменя така, че един и същ сегмент първо се съкращава, а след това се отпуска. Всеки сегмент има дължина само няколко сантиметра, а контракцията му продължава няколко секунди. Този вид движения ефективно смесват раздробената храна с храносмилателните сокове и осъществяват максимален контакт между нея и повърхността на лигавицата.

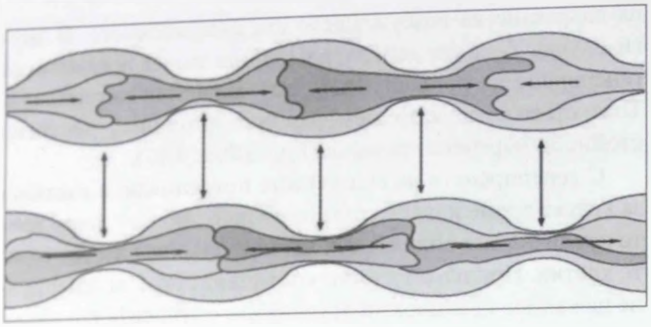
Сегментиращите движения са характерни за тънкото черво в периода след нахранване (*постпрандиален период*). Те незначително придвижват хранителното съдържимо по хода на храносмилателния тракт и се контролират от миентералния плексус на ентералната нервна система. Честотата на сегментиращите движения се променя по хода на тънкото червото. В дуоденума тя е 12 съкращения в минута, а в дисталната част на илеума е 9 съкращения в минута.

Перисталтични движения. *Перисталтичните движения* са синхронизирани движения. Те се извършват във всички части на стомашно-чревния тракт, от хранопровода до ректума. Перисталтичните движения представляват рефлексен отговор, който започва, когато стената на храносмилателния тракт се разтегне, например от хранителна маса (хранителен болус). Разтягането предизвиква съкращение на вътрешния циркулярен слой на мускулната стена откъм оралната

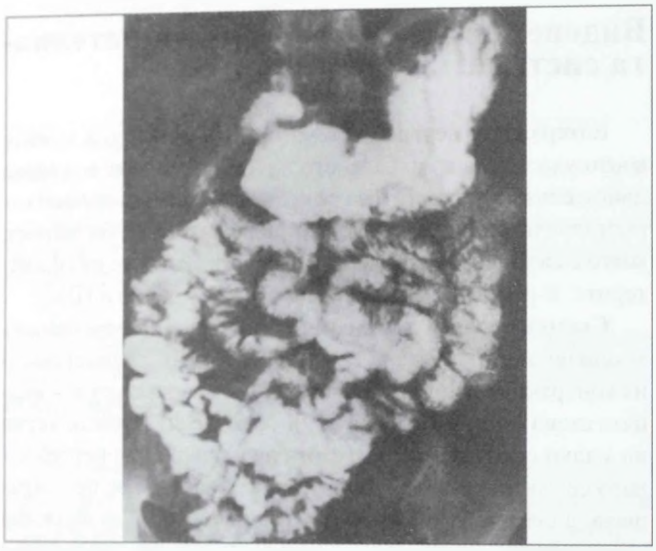
Фигура 9.16. Функционална организация от интестинални клетки на Кахал (ИКК), гладкомускулни клетки и ентерална нервна система.



Фигура 9.17. Връзка между мембранни потенциали (бавни потенциали и акционни потенциали) и сила на съкращение. При деполяризация на мембраната до т.н. механичен праг, настъпва съкращение. При деполяризация на мембраната до т.н. критичен праг, настъпва генериране на акционни потенциали, които увеличават силата на съкращение.

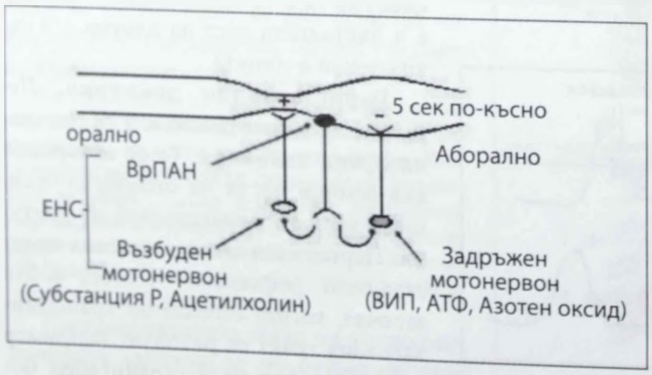


Фигура 9.18. Схема на сегментиращи движения.



Фигура 9.19. Рентгенография на тънко черво - сегментиращи движения.

Фигура 9.20. Схема на разпространение на перисталтична вълна и придвижване на хранителен болус



Фигура 9.21. Схема на нервна мрежа, която осъществява перисталтично свиване. В скоби са посочени съответните медиатори; ЕНС - ентерална нервна система; ВрПАН - вътрешен първичен аферентен неврон; ВИП - вазоактивен интестинален полипептид.

част на болуса и отпускане на участък от мускулната стена от към дисталната част на болуса. Тази вълна от свиване и предхождащо отпускане се придвижва дистално (аборално) и придвижва съдържимото към изхода на храносмилателната система (Фиг. 9.20). Скоростта на разпространение на перисталтичната вълна варира от 2 до 25 cm/s. Тя се осъществява с участието на няколко вида неврони на ентералната нервна система и може да бъде повлияна от ЦНС (Фиг. 9.21).

Мигриращ миоелектричен комплекс. *Мигриращ миоелектричен комплекс* (ММК) е вид двигателна активност на храносмилателната система, която се предхожда от характерна биоелектрична активност. ММК се повтаря на всеки 90 - 120 min в периодите между хранителните приеми и през нощта. Той протича в три фази, от които най-съществена е третата фаза, която протича като залп от силни, регулярни перисталтични свиване.

Мигриращият миоелектричен комплекс често започва от долната част на хранопровода и мигрира в посока към дебелото черво. Мощните свиване по време на третата фаза предизвикват отваряне на пилорния сфинктер и изчистване на стомаха, а след това и на тънкото черво от останалите от предходното хранене частици и бактериите. След достигането на първия ММК до края на илеума, в долната част на хранопровод започва нов комплекс. Избутването на бактериите в дебелото черво не позволява тяхното прекомерно размножаване в благоприятната хранителна среда на тънкото черво. При отслабена или липсваща трета фаза на ММК популацията на бактериите в илеума нараства, а освободените от тях вещества стимулират секрецията на вода и електролити в лумена на тънкото черво. Увеличената секреция предизвиква нарастване на мотилитета на илеума и диария.

ММК се активира от импулси на n. vagus, които стимулират отделянето на *мотилин*. В тънкото черво, което е слабо инервирано от вегетативната нервна система, ММК се предизвиква директно от мотилина. Скоростта на разпространение на мигриращия миоелектричен комплекс в проксималната част на тънкото черво е 5 - 10 cm/min, като в дистална посока тя намалява и достига до 0,5 - 1 cm/min. Мотилинът е пептид, който се секретира от ентероендокринни клетки, локализирани в лигавицата на проксималната част на тънкото черво. Попаднал в кръвообращението, той достига до гладкомускулните клетки на храносмилателната система, които притежават специфични за него мембранни рецептори.

Регулация на тонуса на сфинктерите. Сфинктерите на храносмилателната система действат като еднопосочни клапи, които не позволяват хранителното съдържимо от последващия орган да се връща в предходния орган. Например затвореният по време на покой долен езофагеален сфинктер не позволява стомашно съдържимо да се връща обратно в хранопровода. Другата им функция е да регулират времето за престой на съдържимото в даден храносмилателен орган.

В храносмилателната система има седем сфинктера, в това число се включва и сфинктерът на общия хепатопанкреатичен канал, наречен сфинктер на Оди. Тонусът по време на покой, на всеки от сфинктерите, е различен и се регулира с участието на различни механизми.

Има две основни правила, които важат за регулацията

на всички сфинктери и те са: 1. Локализираните проксимално по отношение на сфинктера стимули предизвикват релаксация, а тези с дистална локализация - контракция на сфинктера; 2. Промяната на тонуса на сфинктера се регулира чрез координирани гладкомускулни контракции на органите, разположени от двете му страни.

Специфична двигателна активност на храносмилателните органи

Дъвкане. След попадане на храната в устната кухина започва първият етап в храносмилателния процес, наречен *дъвкане*. Дъвкането е динамичен процес, който включват синхронизирани движения на долната челюст, езика и бузите за поставяне на храната между режещите и размачкващи повърхности на зъбите. По време на този процес физичните свойства на храната се променят като размерът на частиците намалява, слюнката се смесва с тях и ги слепва.

Съзъбието на човека е хетеродонтно (съставено от различни по вид и функция зъби) и дифиодонтно (първо прорязват млечни зъби, които после се сменят с постоянни). Постоянните зъби варират от 28 до 32 на брой, разпределени симетрично в ляво и дясно върху горната и долна челюст. Предните зъби (резците) служат за отхапване, кучешките за разкъсване, а задните (кътниците) извършват механичното раздробяване на храната.

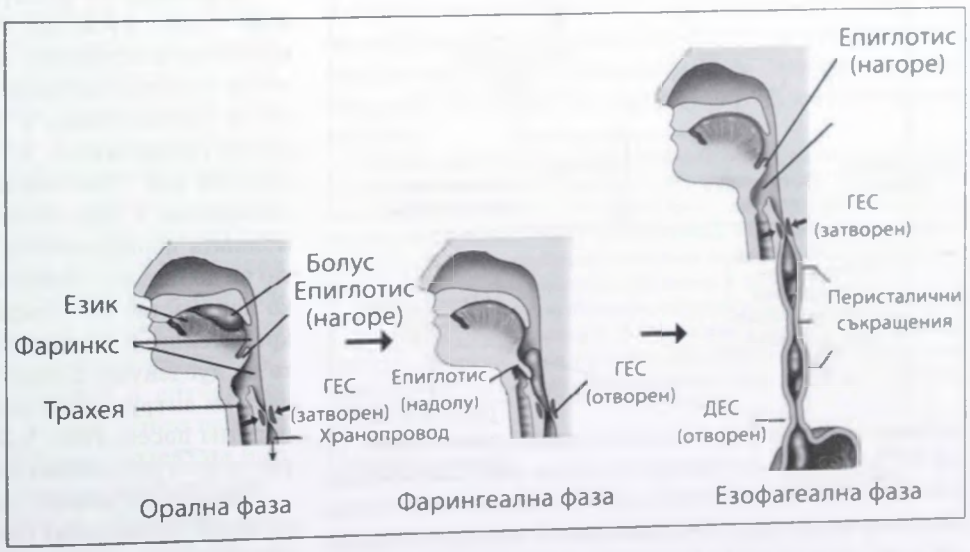
Долната челюст се свързва с темпоралната кост на черепа чрез сложна става (art. temporomandibularis), която има три степени на свобода. Основните дъвкателни мускули са m. masseter, m. temporalis, m. pterygoideus medialis и m. pterygoideus lateralis. Те се залавят за долната челюст и осъществяват движенията в темпоромандибуларната става. Мускулите се инервират от n. trigeminus. В извършването на дъвкателните движения като помощни участват мускулите на езика и бузите.

Дъвкането протича като определен брой дъвкателни цикли. Всеки *дъвкателен цикъл* при човека протича в няколко фази: фаза на бавно отваряне, при която мандибулата слиза бавно надолу; фаза на бързо отваряне; фаза на бързо затваряне, по време на която мандибулата се приближава бързо до максилата; фаза на бавно затваряне и оклузионна (интеркуспална) фаза. При последната фаза, мандибулата е неподвижна, а зъбите са приближени. Ритъмът на дъвкане се създава и поддържа от централен генератор на ритмични повторения, едно и също наречен още *център на дъвкането*, който е локализиран в мозъчния ствол. Броят на дъвкателните цикли и силата на съкращение на дъвкателната мускулатура зависи от физичната характеристика на храната. По време на дъвкателния процес се формира хранителният болус.

Гълтане. Гълтането започва, когато от слепените хранителни частици се формира болус, който може да мине безопасно през фаринкса, без риск от него да се отделят частици, които да попаднат в дихателните пътища. Гълтането е важна двигателна реакция, която обслужва две жизнено важни функции. Чрез придвижване на храната от устната кухина до стомаха през фаринкса и хранопровода гълтането обслужва храненето и представлява първата, и необратима стъпка в хранителното поведение. Освен това гълтателният рефлекс има защитно значение за горните дихателни пътища. Той изчиства оро- и назофаринкса от секрети и затваря назофаринкса и ларинкса, с което не позволява аспирирането на хранителни частици.

Гълтането е сложна, но стереотипна двигателна реакция, която включва повече от 30 двойки мускули на устата, фаринкса, гръкляна и хранопровода. То може да бъде разделено на три фази: орална, фарингеална и езофагеална (Фиг. 9.22). *Оралната фаза*, по време на която се формира хранителният болус, е напълно волева и може да бъде прекъсната по всяко време. Другите две фази обаче са неволеви. Оралната фаза започва, когато върхът на езика отдели хранителния болус от останалата в устната кухина храна. Първо върхът на езика, после и по-задната част на езика натискат болуса към твърдото небце. С тези действия езикът придвижва болуса нагоре и назад в устната кухина. Когато последният достигне до предните небни дъги на фаринкса, той стимулира разположените там тактилни рецептори и от този момент започва фарингеалната фаза на гълтателния рефлекс. Веднъж започнала, *фарингеалната фаза* не може да бъде спряна. Тя протича за по-малко от 1s, през което време се случват следните събития: 1. Мекото небце се повдига нагоре и палатофарингеалните дъги се доближават една до друга. По този начин се предотвратява навлизането на храна към назофаринкса; 2. Гласните връзки се приближават, ларинксът се повдига напред и нагоре, а епиглотисът се наклонява надолу. Това не позволява навлизането на храната в трахеята и спомага за отваряне на горния езофагеален сфинктер (ГЕС). Съкращава се горният констриктор на фаринкса, който вкарва болуса дълбоко във фаринкса; 3. ГЕС се отпуска и пропуска хранителния болус. Фарингеалната фаза не винаги е свързана с поглъщането на храна и служи за изчистване на орофаринкса от секретираната слюнка. По време на тази фаза се потиска дишането.

В сравнение с изключително сложната фаринге-



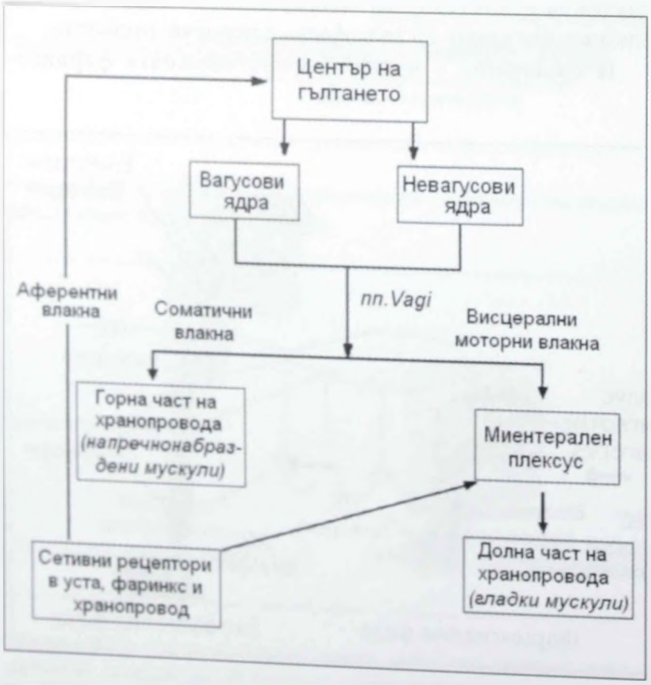
Фигура 9.22. Фази на гълтането. ГЕС - горен езофагеален сфинктер; ДЕС - долен езофагеален сфинктер.

ална фаза, *езофагеалната фаза* е твърде проста. Тя започва от момента на преминаване на хранителния болус през ГЕС. Осъществява се от перисталтичното съкращение на мускулатурата на хранопровода, което придвижва болуса от фаринкса до стомаха. По време на езофагеалната фаза на гълтането, мускулатурата на долния езофагеален сфинктер се отпуска и храната от хранопровода навлиза в стомаха. Това се осъществява по рефлексен път с участието на n. vagus. Цялата езофагеална фаза продължава по-малко от 10 s, а скоростта на разпространение на перисталтичната вълна е 2 до 4 cm/s (Фиг. 9.23).

В горната една трета мускулната стена на хранопровода е изграден от напречнонабраздена мускулатура. Долната трета на стената е изградена от гладкомускулна тъкан. Средната част съдържа и от двата вида влакна. Езофагеалната мускулатура се инервират от n. vagus. Между гълтанията, хранопроводът обикновено не се съкращава. В тези периоди долният езофагеален сфинктер е затворен и не позволява на стомашното съдържимо да се връща обратно в хранопровода.

Фарингеалната и езофагеалната фаза на гълтането се регулират от *център на гълтането* (централен генератор), локализиран в продълговатия мозък. В нервната мрежа на централния генератор участват две групи неврони. Едната група е локализирана в дорзалната част на ствола и съдържа неврони, които дават началото и организират последователността на двигателния модел на гълтането. Другата група е локализирана във вентролатералната част на продълговатия мозък и съдържа превключващи неврони, които разпределят сигнала до различните групи мотоневрони, участващи в гълтането.

Трудното преглъщане на течности или на по-твърда храна, парене, регургитация и атипична болка в



Фигура 9.23. Схема на нервните мрежи, които контролират двигателната активност на хранопровода.

гръдния кош могат да бъдат симптоми за нарушение в гълтането или в двигателната активност на хранопровода. Примери за такива нарушения са: дисфагия, трансезофагеален рефлукс и ахалазия.

Дисфагията се изразява в неефективно гълтане, което може да се дължи на нарушение в центъра на гълтането или може да е резултат от некоординирано съкращение на долния езофагеален сфинктер. Дисфагията предизвиква връщане на храната към устата и повръщане. Понякога тя се съпровожда от усещане за болка.

Трансезофагеалният рефлукс може да се дължи на отслабен мускул на долния езофагеален сфинктер или на спонтанно отпускане на мускулатурата на сфинктера при т.н. диафрагмална херния. Дисфункцията на сфинктера създава условия за проникване на кисело стомашно съдържимо в хранопровода и развитие на възпалителни изменения в долната му част.

Ахалазията се демонстрира с пълна липса на езофагеална перисталтика. В допълнение тонусът на долния езофагеален сфинктер по време на покой е силно повишен. Поради тази причина той не се отваря ефективно и не позволява на храната да постъпва в стомаха. Причината е загуба на неврони от ентералната нервна система в областта на долния езофагеален сфинктер. Лечението цели да се намали тонусът на сфинктера.

Двигателна активност на стомаха. Стомахът е резервоар, който може да складира относително голямо количество храна - до 2 литра, без това да доведе до покачване на налягането вътре в него. Причината е, че с навлизането на храната в стомаха, мускулният тонус на фундуса и тялото на стомаха намалява. Явлението се нарича *рецептивно отпускане*. То се осъществява чрез ваго-вагален рефлекс, който се активира от разтягането на хранопровода по време на езофагеалната фаза на гълтането.

След фазата на рецептивно отпускане, която позволява значително „складиране" на храна в стомаха, започва фазата на мускулните контракции (Фиг. 9.24 А). Те се предизвикват от наличната храна, която разпъва стомашната стена и активира стомашната перисталтика.

Доминиращият пейсмейкър на стомаха е в миентералния плексус, с локализация в средната част на тялото на стомаха. В него се генерират бавни вълни с честота 3/min, които се разпространяват в посока към пилора. Те предизвикват ефективни контракции със същата посока на разпространение, без да се генерират акционни потенциали.

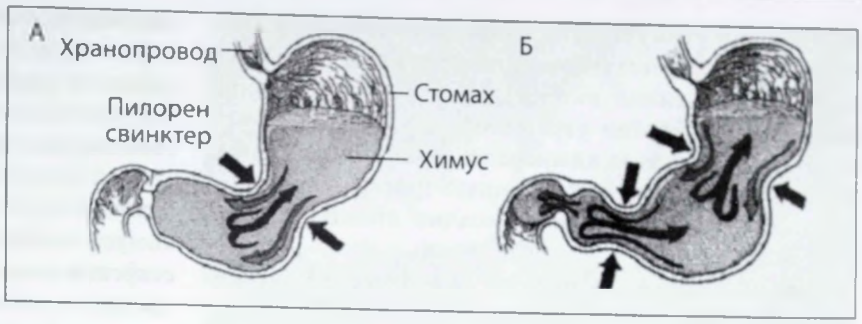
За разлика от фундуса и тялото на стомаха, които имат тънка мускулна стена, извършваща само слаби мускулни контракции, дебелата мускулатура на антрума на стомаха извършва силни мускулни съкращения. Те са краткотрайни и мощни, и осъществяват механично раздробяване, и размесване на храната със стомашния сок. Тези съкращения превръщат стомашното съдържимо в полутечна маса, наречена *химус*. Когато мощната перисталтична вълна се разпространи и достигне до пилора, сфинктерът на пилора се отваря и малко количество от стомашното съдържимо, с размер на хранителните частици под 2 мм, преминава в ампулата на дуоденума. Следва бърза контракция на крайната част на антрума (*ретропулсия*), която връща химуса в обратна посока (Фиг. 9.24 Б). Ретропулсията ефективно размесва и раздробява стомашното съдържимо.

Различните видове храни напускат стомаха за различно време. Нормалният престой на храната е около два часа като най-дълго престоява храната, богата на мазнини.

Изпразването на стомаха се регулира много прецизно така, че от една страна дуоденумът да може да

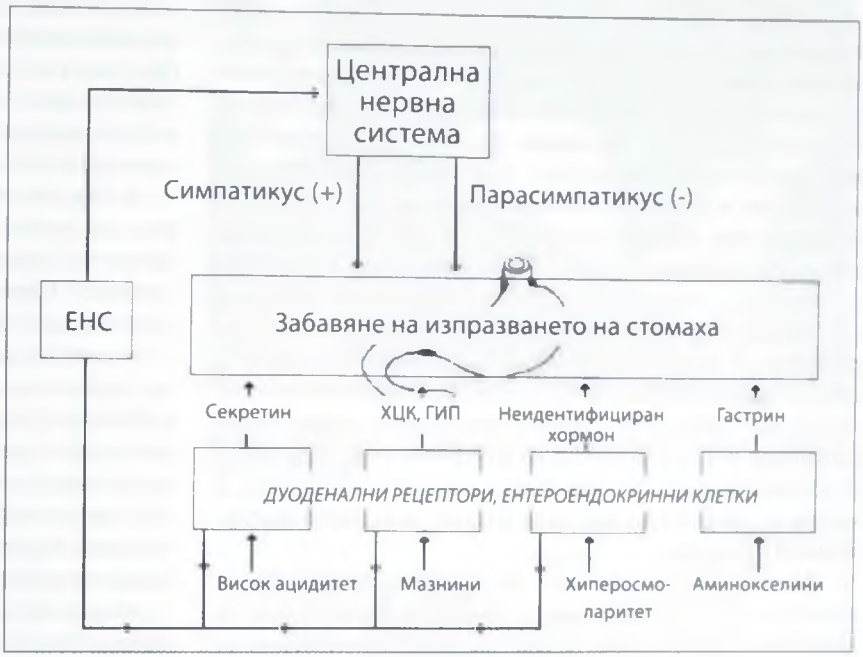
"обработи" постъпващото стомашно съдържимо и от друга - да не се позволи връщане на дуоденално съдържимо обратно в стомаха.

Стомашната лигавица е устойчива на киселина, но тя може да бъде увредена от жлъчната секреция. Дуоденалната лигавица има обратните свойства. Ако стомахът се изпразва твърде бързо, ниското pH на химуса може да предизвика дуоденална язва, а връщането на дуоденално съдържимо - стомашна язва.



Фигура 9.24. Постпрандиална двигателна активност на стомаха. Външните стрелки показват мястото на мускулната контракция на тялото на стомаха (А) и на антрума (Б).

Изпразването на стомаха се контролира от разнообразни нервни и хуморални механизми, които се активират от различни физикохимични съставки на дуоденалното съдържимо: висока осмотична концентрация, висока концентрация на протони, наличие на пептиди, аминокиселини, мастни киселини и моноглицериди. Лигавицата на проксималната част на тънкото черво притежава рецептори, които се възбуждат от посочените погоре стимули и включват механизми, които водят до забавяне на изпразването на стомаха. Така например високата концентрация на H^+ в дуоденума предизвиква освобождаване на *секретин* от ентероендокринни клетки на дуоденума, а той потиска двигателната активност на стомаха и увеличава тонуса на пилорния сфинктер. Наличието в тънкото черво на продукти, получени от разграждането на мазнините, също предизвиква забавено изпразване на стомаха и това става с участието на *холецистокинин* и *гастро-инхибиращ пептид*. Присъствието на пептиди и аминокиселини в дуоденума предизвиква освобождаването на *гастрин* от G-клетките, локализирани в антрума и дуоденума. Гастринът от една страна увеличава силата на антралните контракции, а от друга съкращението на пилора. Нето ефектът от тези две дейности обикновено е забавяне на изпразването на стомаха. Хиперосмотичната концентрация на съдържимото предизвиква освобождаване на *неидентифициран хормон*, който води до потискане на изпразването на стомаха. Навлизането на стомашно съдържимо в дуоденума възбужда сетивни рецептори, които реагират на разтягането и предизвикват по рефлексен път потискане на двигателната активност на стомаха и забавяне на изпразването му.



Фигура 9.25. Схема на основните механизми, които регулират изпразването на стомаха. ЕНС - ентерална нервна система; ХЦК - холецистокинин; ГИП - гастро-инхибиращ пептид.

Така различни хуморални фактори и ентерогастрални рефлекси контролират заедно изпразването на стомаха. Те се активират, когато в дуоденума има твърде много химус или той е твърде „необработен". Тези механизми осигурят условия за ефективно разграждане и резорбция на химуса, който постъпва от стомаха в тънкото черво. Основните механизми, които осъществяват тази регулация са показани на фигура 9.25.

Мотилитетът на стомаха се регулира и от вегетативната нервна ситема. Симпатикусът намалява честотата и силата на контракциите на стомашната стена. Парасимпатикусът има обратен ефект. Гастропарезата и синдромът на бързото изпразване на стомаха (дъмпинг синдром) са някои от нарушенията в мотилитета на стомаха.

Гастропареза представлява много бавно изпразване на стомаха и характерните й симптоми са гадене и повръщане. Причините за това състояние могат да бъдат различни: обструкция на пилора и дуоденума (тумори и язва на дуоденума); нарушения в контрактилитета на антрума, които не позволяват придвижването на стомашното съдържимо към пилорния сфинктер и др.

Дъмпинг синдромът (бързото изпразване на стомаха) най-често се развива при хора, претърпели операция на стомаха и се дължи на бързо транспортиране на несмляно стомашно съдържимо в тънкото черво. Най-честите симптоми са коремни спазми, гадене и хипогликемия.

Повръщане. Повръщането е комплексна двигателна реакция, чрез която стомашното, а понякога и дуоденалното съдържимо се извеждат през устата във външната среда. Повръщането е рефлексна реакция, която се регулира от *център на повръщането*, разположен в продълговатия мозък. Тя може да се предизвика

от различни стимули като: силно разтягане на стомаха и дуоденума; механично дразнене на задната част на фаринкса; силно възбуждане на вестибуларните рецептори; болезнено увреждане на уро-гениталната система; дразнене на химиорецептори разположени в дуоденума или в хеморецепторната тригерираща зона, локализирана в четвъртото мозъчно стомахче и др. (Фиг. 9.26).

При възбуждане на центъра за повръщане винаги се развива една и съща двигателна реакция. Тя започва с перисталтично съкращение от средата на тънкото черво, което се разпространява в орална посока. Тази перисталтика води до отваряне на пилорния сфинктер, отпускане на стомашната мускулатура и придвижване на дуоденално съдържимо към стомаха. Следва форсирано вдишване, при което диафрагмата слиза надолу към коремната кухина и увеличава налягането в нея. Последва форсирано съкращение на коремната мускулатура, при което налягането в коремната кухина допълнително рязко се покачва и предизвиква придвижване на стомашно съдържимо към хранопровода. Долният езофагеален сфинктер се отпуска, долната част на стомаха се съкращава и стомашното съдържимо изпълва хранопровода. Коремната и дихателната мускулатура се отпускат, а последващите перисталтични съкращения на стомаха водят до рефлексно отваряне на горния езофагеален сфинктер и изпразване на хранопровода във фаринкса и устната кухина. В тази фаза дишането се потиска, с което се предотвратява попадане на повърнато съдържимо в трахеята.

Двигателна активност на тънкото черво. Непосредствено след нахранване настъпва увеличение на мотилитета на тънкото черво и това се предизвика от включването на *гастро-ентерален рефлекс*. Той се активира от разтягането на стената на стомаха и се осъществява с участието на вегетативната нервна система.

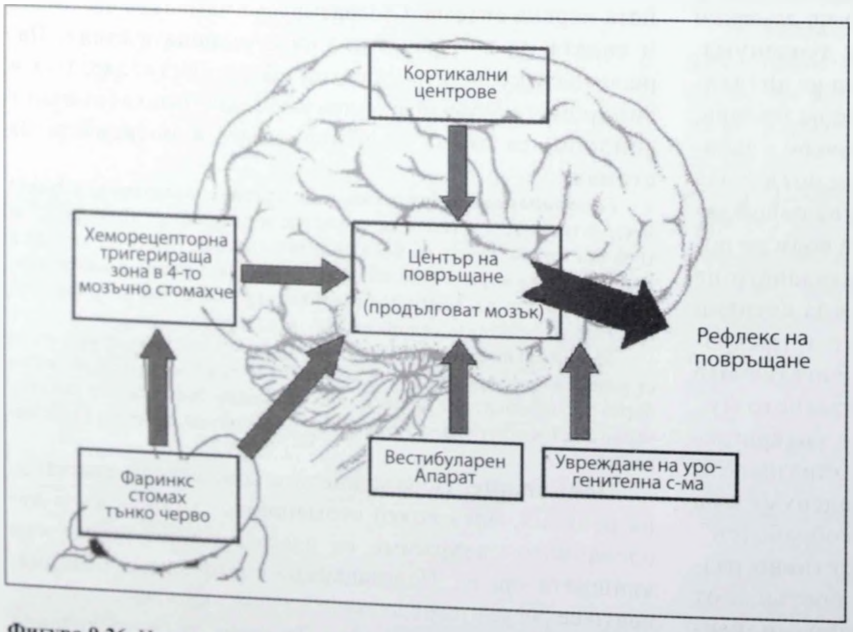
Основната функция на тънкото черво е да продължи разграждането на химуса, който постъпва от стомаха, да резорбира от него важните за организма хранителни вещества, соли и вода, и да придвижи остатъците към дебелото черво. За осъществяването на тази функция, тънкото черво извършва различни координирани двигателни реакции.

Най-типични са сегментиращите движения (Фиг. 9.18). Те осъществяват размесване на тънкочревния химус с панкреатичната, жлъчната и интестиналната секреция и по този начин усилват храносмилателните процеси в тънкото черво. Сегментиращите движения създават условия за максимален контакт между химуса и тънкочревната мукоза и улесняват процесите на резорбция на хранителните вещества. Те придвижват незначително химуса по хода на тънкото черво. Това се осъществява от перисталтичните движения (Фиг. 9.20). Придвижването на химуса по хода на тънкото черво създава условия, както за резорбция на веществата в подисталните му отдели, така и за „избутване" на несмлените частици и чревните бактерии към дебелото черво.

В тънкото черво се наблюдава и трети вид движения, наречени *махаловидни движения*. Те се предизвикват от съкращаването на външния надлъжен мускулен слой. При този вид контракции настъпва промяна в дължината на червото.

Мускулните контракции на тънкото черво варират по сила и тип, и това зависи от вида на храната. Така например химус със средни размери на хранителните частиците предизвиква непрекъснати контракции в продължение на няколко часа. Пасажът на храната по хода на тънките черва също има различна продължителност. Храна, богата на мазнини, се придвижва по-бавно от храна, богата на фибри.

Нормално илеоцекалният сфинктер е затворен. Перисталтичните съкращения на крайната част на илеума водят до отпускане на сфинктера и позволяват преминаването на малки количества от тънкочревния химус в сляпото черво. Разтягането му от своя страна, предизвиква съкращение на сфинктера. Тонусът на сфинктера се регулира от вътрешни (ентерална нервна система) и външни механизми (вегетативна нервна система).



Фигура 9.26. Някои аспекти от регулацията на рефлекса на повръщане.

След като по-голямата част от храната напусне тънкото черво в него започва двигателна активност, описана по-горе като мигриращ миоелектричен комплекс.

Съкратителната активност на различните части на тънкото черво може да бъде повлияна чрез рефлекси, които започват от различни части на стомашно-чревния тракт. Например силата на сегментиращите движения в илеума може да нарастне по време на периода на изпразване на стомаха и това се нарича *гастро-илиачен рефлекс*. Силното разтягания на червото, увреждането на чревната стена или различни бактериални инфекции могат да предизвикат пълно потискане на мотилитета на органа и този рефлекс се описва като задръжен *интестино-интестинален рефлекс*.

Съкратителна активност проявява и muscularis mucosae. Участъци от този слой се съкращават нерегулярно, средно 3 пъти в минута. Тези контракции размесват химуса, променят релефа на мукозата и по този начин създават мак-

симален контакт между химуса и лигавицата. Вилите на тънкото черво също се съкращават нерегулярно, като ту се скъсяват, ту се удължават. Тези „издояващи" контракции изпразват централния лимфен съд на чревната власинка и увеличават интестиналния лимфен поток. Те се регулират от субмукозния плексус.

Двигателна активност на дебелото черво. Основната функция на дебелото черво е да резорбира вода и електролити от химуса и да формира и складира фекални маси. Проксималната част на дебелото черво изпълнява главно резорбиращи функции, а дисталната - складиращи. Тъй като и двете функции не изискват интензивна двигателна активност, нормалният мотилитет на дебелото черво е много забавен, но наподобява сегментиращите и перисталтичните движения на тънкото черво.

Мускулната стена на дебелото черво се различава от тънкочревната по структурата на външния надлъжен мускулен слой. Последният е изграден от три дебели мускулни ленти (тении), между които мускулната стена е много тънка. Тази особеност на дебелото черво е причина сегментиращи контракции на мускулната стена на червото да предизвикват силно стеснение на лумена на червото в участъците на контракциите и раздуване подобно на сакове (*хаустри*) на сегментите, които в момента не се съкращават. Затова сегментирането на колона се нарича още *хаустриране* (Фиг. 9.27).

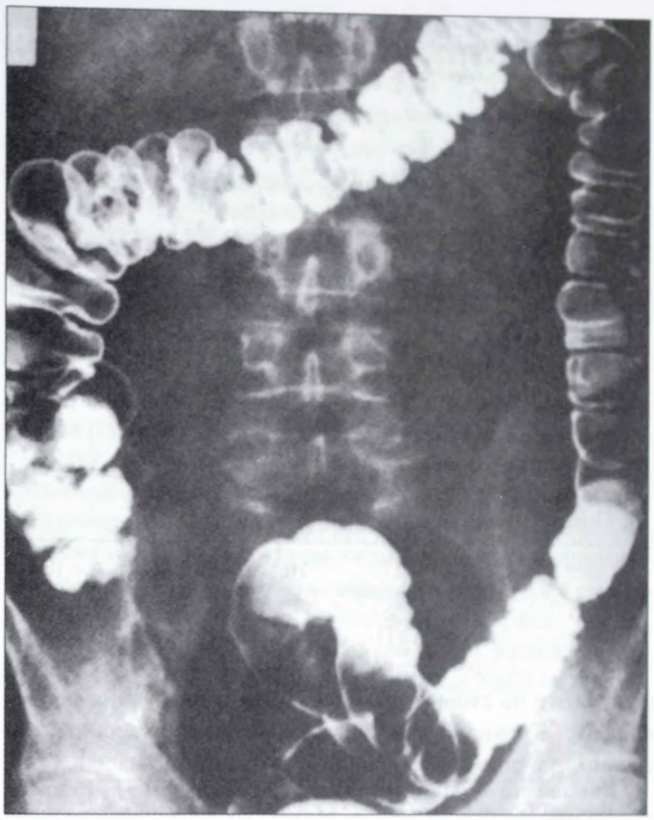
По-голямото количество от водата в химуса, който постъпва през илеоцекалната клапа, се резорбира още в проксималната част на дебелото черво. Това се дължи на антиперисталтичните и хаустриращите движения, които тази част от червото извършва. Антиперисталтичните движения придвижват съдържимото обратно към илеоцекалната клапа и по този начин удължават неговия престой в проксималния колон. Хаустриращите съкращения предизвикват размесване и преобръщане на цялата фекална материя и създават условия за оптимален контакт между нея и лигавицата на червото. Това улеснява резорбцията на вода и соли, и води до сгъстяване на фекалните маси. Освен това хаустрирането осъществява и бавно придвижване на съдържимото в дистална посока.

Непрекъснатата резорбция на вода по хода на червото води до формиране първо на кашести, а след това на твърди фекални маси (Фиг. 9.28), което още повече забавя тяхното придвижване.

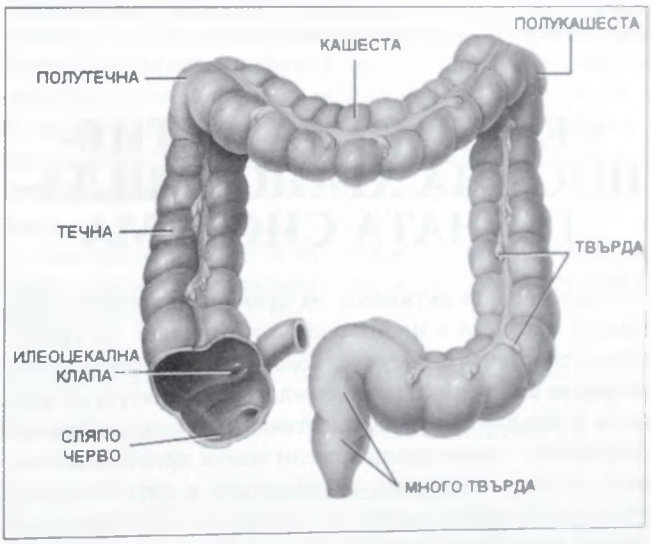
Преместване на фекалните маси на голямо разстояние се осъществява от силни, подобни на перисталтичните движения – „*mass movements*", които започват от началната част на дебелото черво и се разпространяват в посока към ректума. За разлика от перисталтичните движения при тънкото черво, този вид двигателна активност се характеризира с голяма продължителност на единичната контракция на съкратения сегмент. Тези движения се появяват няколко пъти в денонощието (от 1 до 3) и придвижват съдържимото на голямо разстояние.

През по-голямата част от времето ректумът е празен. Когато 25% от неговия обем се изпълни с фекални маси се появява позив за дефекация.

Дефекация. Тя е комплексна двигателна реакция, която включва неволеви (рефлекс за дефекация) и волеви механизми. Интегративният център се намира в сакралните сегменти на гръбначния мозък. Той може да бъде повлиян от по-високо стоящи структури в ЦНС.

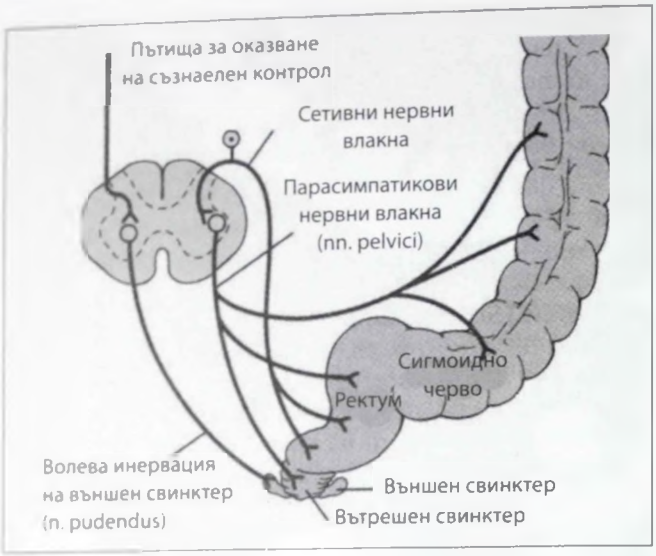


Фигура 9.27. Рентгенография на дебело черво. Виждат се типичните хаустрации.



Фигура 9.28. Резорбираща и складираща функция на дебелото черво. По хода на червото е означена консистенцията на фекалните маси.

Силните контракции на низходящото и сигмоидното ободно черво са част от този рефлекс. Разтягането на правото черво води до неговото рефлексно съкращение, съпроводено с рефлексно отпускане на ануса и вътрешния анален сфинктер (Фиг. 9.29). Ако дефекацията е желана (възможна), настъпва отпускане на външния анален сфинктер с последващо дълбоко поемане на въздух, контракция на мускулите на коремната стена, отпускане на



Фигура 9.29. Нервни механизми на регулация на дефекацията.

мускулите на стената на малкия таз и евакуация на фекалните. Клекналото положение на тялото улеснява дефекацията като намалява ъгъла между ректума и ануса.

Конгенитален мегаколон (Болест на Hirschsprung). Недовършената миграция на клетките от нервния гребен до дебелото черво води до развитието на болестта на Hirschsprung. Обикновено е засегнатата долната част на дебелото черво и ректума, но в някои случаи това може да бъде цялото дебело черво и дори част от тънкото черво. Липсата на миентерален и субмукозен плексус в засегнатите части води до силни нарушения в двигателната активност и невъзможност за придвижване на фекалните маси към ануса.

СЕКРЕТОРНА АКТИВНОСТ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Секреторната активност на храносмилателната система се изразява в производство и отделяне на храносмилателни ензими, мукус, вода, електролити и други вещества в лумена на храносмилателния тракт и на хормони в кръвта. Тя се осъществява от специализирани екзокринни жлези, разположени извън храносмилателната система, от жлези, разположени в лигавицата на стомашно-чревния тракт, от клетки на повърхностния епител на лигавицата и от ентероендокринни клетки.

Чрез секрецията на различни вещества, соли и вода, храносмилателната система извършва три основни функции: смилателна, защитна и регулаторна.

Смилателната функция се осъществява от храносмилателните ензими, които хидролизират постъпилите в храносмилателния тракт белтъци, мазнини и въглехидрати и ги превръщат в нискомолекулни съединения. За извършването на тези процеси е необходима подходяща среда, която да улеснява дифузията на ензимите до субстрата и да създава оптимално pH за тяхната ензимна активност. Тази среда се създава от едновременната секреция на вода и електролити в лумена на стомашно-чревния тракт.

Защитната функция се осъществява чрез секрецията на мукус, вода и електролити. Мукусът е слузен секрет, който покрива цялата лигавица на храносмилателния тракт. Със своята устойчивост на храносмилателните ензими той предпазва лигавицата от химичните им въздействия. Мукусът притежава адхезионни и амфотерни свойства, които му позволяват да слепва бактериите и да буферира водородните катиони.

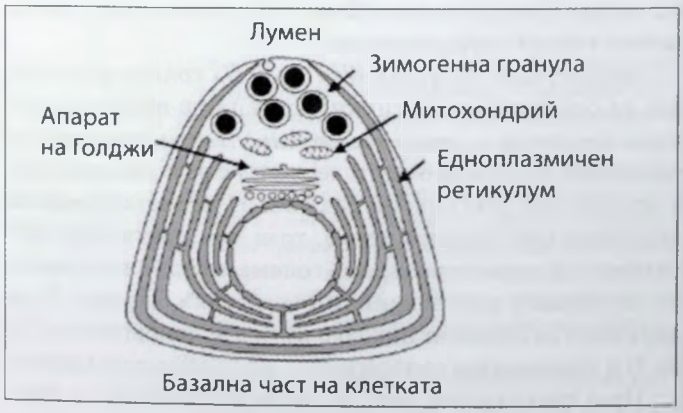
Секрецията на голямо количество електролити и вода в лумена на стомашно-чревния тракт е друг защитен механизъм. Бързото отделяне на голям обем секрет за кратко време предизвиква силно разреждане, неутрализиране и бързо изхвърляне на попаднали в храносмилателната система токсини и бактерии.

Ентералните хормони осъществяват *регулаторна функция* като регулират секреторната и двигателната активност на храносмилателната система.

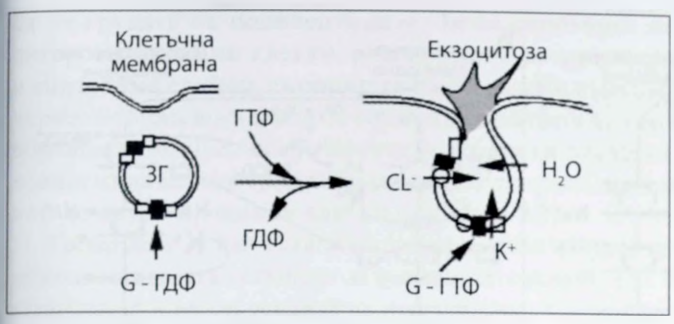
Механизми на секреция в храносмилателната система

Секреция на специфични ефективни субстанции. Секреторните клетки произвеждат различни специфични за тях ефективни субстанции (белтъци, проензими, мукус, хормони и др.). Тези субстанции се синтезират в ендоплазматичния ретикулум на клетката и от там се транспортират до апарата на Голджи, където се модифицират и включват в секреторни везикули (зимогенни гранули). Зимогенните гранули се съхраняват в апикалната част на клетката (Фиг. 9.30).

При сигнал за секреция настъпва процес на сливане на секреторните везикули (зимогенните гранули) с *порозомите*, които представляват специфични, мембранно-свързани структури. Процесът на сливане с порозомите става с участието на Ca^{2+} йони и специализирани белтъци, локализирани в мембраната на клетката и мембраната на зимогенната гранула. Следва раздуване на гранулите, увеличаване на налягането вътре в тях и изгонване на съдържанието им във външната среда (екзоцитоза). Раздуването на зимогенните гранули настъпва в резултат на отваряне на калиеви, хлорни и аквапорин 1 каналчета, локализирани в мембраната на гранулата и навлизане на йони и вода вътре в нея (Фиг. 9.31). Чрез регулацията на процеса на раздуване



Фигура 9.30. Схема на вътреклетъчна организация на панкреатична жлезна клетка. Вижда се как ендоплазматичният ретикулум се разполага от базалната до апикалната част на клетката и е в близост до зимогенните гранули.



Фигура 9.31. Модел, който описва ролята на свързания със зимогенната мембрана G-протеин в регулацията на процеса на раздуване на гранулите. Активирането на G-протеинът чрез изместване на ГДФ (гуанозин дифосфат) от ГТФ (гуанозин трифосфат) води до отваряне на свързаните с него K^+, Cl^- и аквапорин 1 каналчета. ЗГ - зимогенна гранула.

много прецизно се регулира количеството на отделения секрет.

Секреция на електролити и вода. Секрецията на електролити и вода е основен процес, чрез който храносмилателната система осъществява своите функции. Този процес се извършва по два начина - *трансцелуларно* и *парацелуларно*. В първия случай йоните и водните молекули преминават през самите епителни клетки, а във втория - през плътните връзки между клетките.

Секреция на NaCl. Секрецията на електролити и вода се активира главно от транспорта на Cl^-. Съвременният модел, който обяснява хлорната секрецията е двустъпален. Първото стъпало е навлизане на Cl^- в клетката през базолатералната мембрана, второто е излизане на Cl^- през апикалната мембрана. Хлорът навлиза в клетката по електронеутрален начин, чрез троен ($1Na^+ : 1K^+ : 2Cl^-$) котранспортен преносител. Навлезлите в клетката K^+ и Na^+ йони се рециклират през калиеви каналчета и чрез Na^+/K^+ помпа (Фиг. 9.32А), а Cl^- излиза през апикалната мембрана на клетката по електрохимичен градиент. По-голямата част от него преминава през хлорни каналчета тип - *регулатор на трансмембранната проводимост при кистичната фиброза* (РТПКФ). Съществуват и втори клас хлорни каналчета, наречени *калций активирани хлорни каналчета* (КАХК).

Секрецията на Cl^- се активира от медиаторите *ацетилхолин* и *вазоактивен интестинален полипептид* (ВИП). ВИП активира РТПКФ каналчетата посредством цАМФ. Ацетилхолинът активира хлорните каналчета от вида КАХК, както и базалните калиеви каналчета чрез увеличаване на цитозолната концентрация на Ca^{2+} (Фиг. 9.32Б).

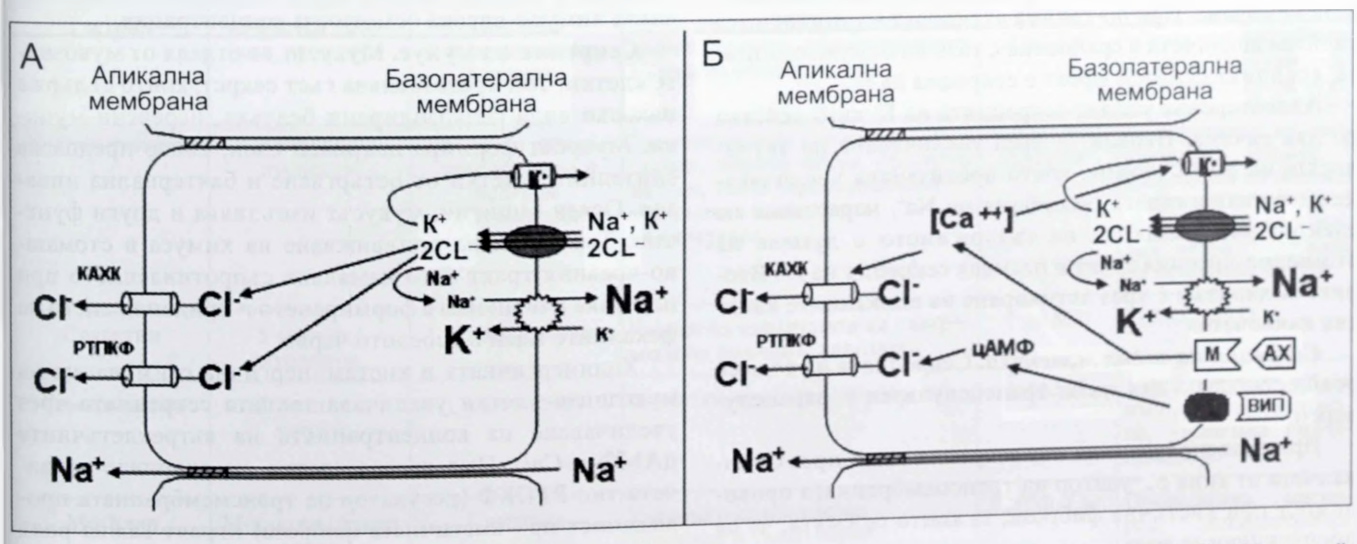
Хистаминът, който се освобождава от мастоцитите в храносмилателната система (Фиг. 9.14) в отговор на антигенна стимулация, също увеличава хлорната секреция чрез калциево-зависим механизъм.

Различни бактерии, експресиращи ентеротоксини, попаднали в стомашно-чревния тракт предизвикат увеличение на хлорната секреция като при повечето от тях това става посредством механизмите на вътреклетъчния цАМФ (Escherichia coli, Vibrio cholerae и др.).

Секрецията на Cl^- се съпровожда от парацелуларна секреция на Na^+ по електричен градиент. Крайният резултат е увеличена концентрацията на NaCl в лумена на храносмилателния тракт (Фиг. 9.32).

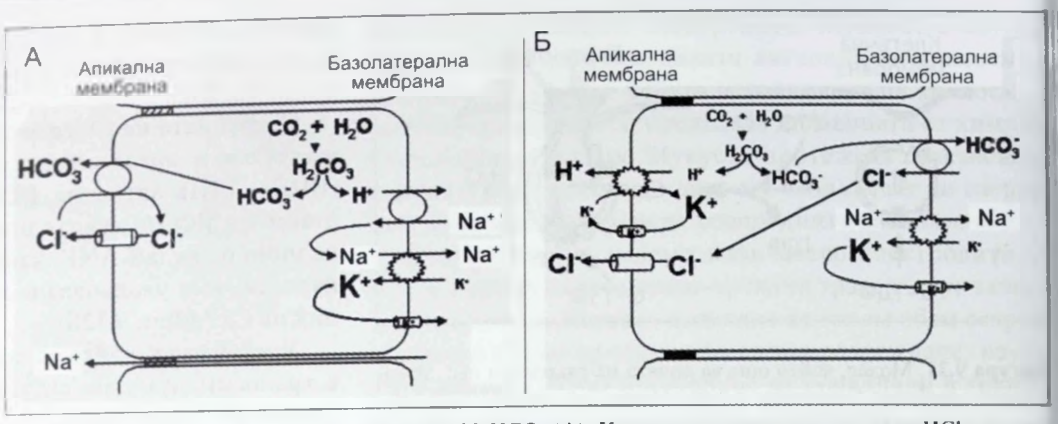
Секреция на $NaHCO_3$. Секрецията на HCO_3^- в лумена на стомашно-чревния тракт се осъществява чрез апикално разположен електронеутрален, анионен обменник (Cl^-/HCO_3^-) (Фиг. 9.33 А). Образуването на HCO_3^- става вътре в клетката от CO_2 и H_2O с участието на карбоанхидразата. HCO_3^- напуска клетката заменяйки се с Cl^-, който след това отново се връща в лумена през апикални Cl^- каналчета. H^+ излиза през базолатералната мембрана чрез H^+/Na^+ обменник, а градиентът на навлизащия Na^+ се поддържа от Na^+/K^+ помпа. Базолатералните K^+ каналчета позволяват рециркулирането на K^+ чрез Na^+/K^+ помпа и помагат за поддържане на стойността на мембранния потенциал.

Секрецията на Na^+ в лумена на стомашно-чревния тракт става парацелуларно, по електричен градиент (Фиг. 9.33А).

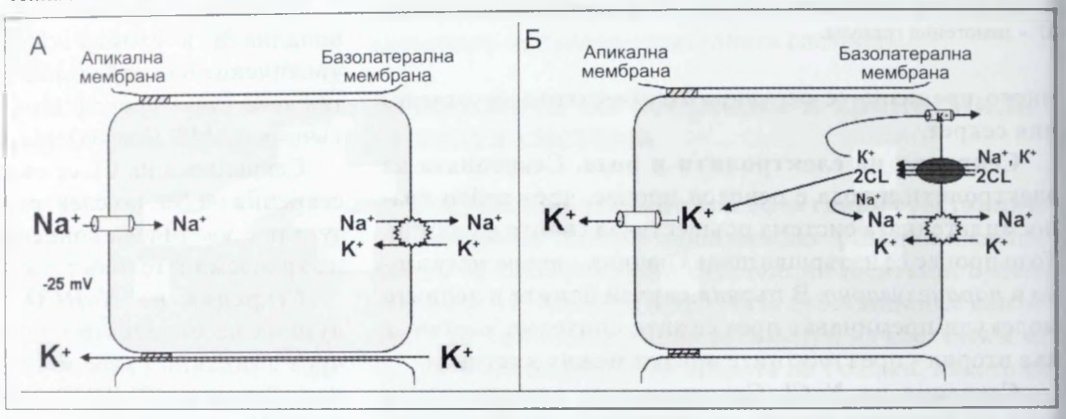


Фигура 9.32. Клетъчен модел за секреция на Cl^- (А); Клетъчен модел за регулация на Cl^- каналчета и K^+ каналчета (Б). КАХК - калций активирани хлорни каналчета; РТПКФ - регулатор на трансмембранната проводимост при кистичната фиброза. ВИП – вазоактивен интестинален полипептид; АХ – ацетилхолин; М означава M_3 - холинорецептор.

Секреция на HCl. Солната киселина се секретира от пристенните клетки на стомашните жлези и то само, ако те са активирани. Секрецията на H^+ се осъществява от H^+/K^+ помпа (протонна помпа), която е разположена в апикалната мембрана на клетките. Помпата изнася един H^+ в лумена на стомаха и вкарва един K^+ вътре в клетката. K^+ се рециклира обратно в лумена на стомаха през апикални калиеви каналчета. Производството на H^+ става вътре в клетката от CO_2 и H_2O, и ензимът карбоанхидраза. HCO_3^- напуска клетката чрез Cl^-/HCO_3^- обменник, локализиран по базолатералната мембрана на клетката, а вътреклетъчният Cl^- напуска клетката през апикални хлорни каналчета (Фиг. 9.33Б).



Фигура 9.33. Клетъчен модел за секреция на $NaHCO_3$ (А); Клетъчен модел за секреция на HCl от пристенна клетка на стомашна жлеза (Б).



Фигура 9.34. Клетъчен модел за секреция на K^+. А - Механизъм на пасивна секреция; Б - Механизъм на активна секреция.

Секреция на K^+. Секрецията на K^+ се осъществява по два начина – пасивно и активно (Фиг. 9.34). При пасивната секреция K^+ преминава парацелуларно, тегленият електроотрицателния потенциал (от -15 до -25 mV) на съдържимото в чревния лумен.

Моделът за активна секреция на K^+ е подобен на този за секреция на Cl^-. K^+ йони навлизат в клетката чрез троен котранспортен преносител ($1Na^+ : 1K^+ : 2Cl^-$) и чрез Na^+/K^+ помпа. Веднъж навлезли в клетката K^+ йони могат да я напуснат през калиевите каналчета на апикалната мембрана или през калиевите каналчета на базолатералната мембрана. При по-голяма активност на апикалните калиеви каналчета в сравнение с тази на базолатералните, крайният сумарен ефект е секреция на K^+.

Алдостеронът усилва секрецията на K^+ като действа по два начина. Първият е чрез увеличаване на активността на Na^+/K^+ помпа, което предизвиква увеличаване на електрогенната резорбция на Na^+, нарастване на електоотрицателността на съдържимото в лумена на стомашно-чревния тракт и пасивна секреция на K^+. Вторият механизъм е чрез активиране на апикалните калиеви каналчета.

Секреция на водни молекули. Секрецията на вода се осъществява по два пътя: трансцелуларен и парацелуларен.

При трансцелуларния път секреция става през Cl^- каналчета от типа регулатор на трансмембранната проводимост при кистична фиброза, за които се смята, че са пропускливи за вода.

Парацелуларният транспорт на вода се осъществява през плътните връзки между епителните клетки. За този транспорт основни фактори са проницаемост на плътните връзки и наличие на осмотичен градиент в посока към лумена на храносмилателния тракт. Проницаемостта на връзките е най-висока в областта на дуоденума, намалява в аборална посока и става най-ниска в дебелото черво. Вторият фактор, осмотичният фактор, зависи от количеството на секретираните в лумена на стомашно-чревния тракт електролити (NaCl и $NaHCO_3$).

Сам по себе си богатият на осмотични частици (хиперосмотичен) химус също е причина за секреция на вода. Този механизъм на секреция е характерен за проксималната част на тънкото черво, в която от стомаха навлиза химус с висока осмотична концентрация.

Секреция на мукус. Мукусът се отделя от мукозните клетки. Той представлява гъст секрет, който съдържа няколко вида гликозилирани белтъка, наречени муцини. Мукусът формира покривен слой, който предпазва епителните клетки от остъргване и бактериална инвазия. Освен защитни, мукусът изпълнява и други функции. Той улеснява придвижване на химуса в стомашно-чревния тракт като намалява съпротивлението при плъзгане и подпомага формирането и придвижването на фекалните маси в дебелото черво.

Холинергичната и хистаминергична стимулация на мукозните клетки увеличава тяхната секрецията чрез увеличаване на концентрацията на вътреклетъчните цАМФ и Ca^{2+}. Има доказателства, че хлорните каналчета тип РТПКФ (регулатор на трансмембранната проводимост при кистичната фиброза) играят важна роля в регулирането на слузната секреция в дебелото черво.

Секреция на стомашно-чревни хормони. Ендокринният контрол на храносмилателните функции се осъществява от стомашно-чревните хормони, които

са от групата на полипептидите. Те се скретират от ентероендокринни клетки, разположени разпръснато в епителния слой на лигавицата на стомаха и тънкото черво. Стомашно-чревните хормони попадат в кръвообращението, чрез което достигат до други части на храносмилателния тракт: черен дроб, панкреас, мозък или до други прицелни клетки (Таблица 9.2).

Гастринът е най-главният физиологичен регулатор на солно-киселата секреция на стомашните жлези. Той е стимулатор и на секрецията на пепсиногена, а има и важно значение за трофиката на стомашната лигавица. Гастринът се секретира от G-клетките в стомашните жлези и в епителната обвивка на дуоденума. Мембранният рецептор за гастрин има афинитет и за холецистокинин и затова се означава като холецистокинин-Б рецептор (ХЦК-Б). Такива рецептори имат пристенните клетки в стомашните жлези, ентерохромафинподобните клетки, жлезните клетки на панкреаса и гладкомускулните клетки на стомаха. Наличието на пептиди и аминокиселини в състава на стомашното съдържимо предизвиква секреция на гастрин.

Ентерохромафиноподобните клетки са отделен тип невроендокринни клетки, които се намират непосредствено под ендотела на стомашните жлези. Те са най-многобройни в жлезите локализирани в тялото на стомаха, в които присъствието на пристенни клетки е най-голямо. Ентерохромафиноподобните клетки секретират хистамин, който се свързва с хистаминовите H_2 - мембранни рецепторите на пристенните клетки. Хистаминът силно стимулира секрецията на HCl.

Холецистокининът играе ключова роля в регулацията на смилателните функции на тънкото черво. Той се секретира от I-клетки, разположени в епителния слой на лигавицата на дуоденума и стимулира секрецията на панкреатичните смилателни ензими, както и на жлъчните киселини в жлъчните каналчета. Той предизвиква контракция на жлъчния мехур и отпускане на сфинктера на Оди. Холецистокининът се секретира и от неврони на ентералната нервна система, и от неврони в много места на мозъка. Той е един от най-разпространените невропептиди в ЦНС.

Рецепторите за холецистокинин са: ХЦК-А и ХЦК-Б. И двата вида рецептори са G-протеин свързани, като ХЦК-Б е и рецептор за гастрин.

Най-мощните стимули за отделянето на холецистокинин са частично разградените мазнини и белтъци в дуоденалното съдържимо.

Секретинът се отделя от S-клетки в дуоденума, в отговор на постъпил от стомаха кисел химус. Той стимулира секрецията на хидрогенкарбонат от клетките на каналчетата на панкреаса и от клетките на жлъчните каналчета. След неутрализиране на киселото съдържимо на дуоденума, отделянето на секретин се прекратява. Рецепторите за секретин са свързани с G-протеин.

Гастро-инхибиращият пептид (ГИП) се секретира от K-клетки, локализирани в лигавицата на дуоденума и началната част на йеюнума. Той намалява секрецията на солна киселина и потиска двигателната активност на стомаха. Гастро-инхибиращият пептид има и друга функция - да стимулира секрецията на инсулин при нарастване на концентрацията на глюкозата в дуоденума. Това негово участие обяснява защо нивото на инсулина в кръвта е по-високо, когато глюкозата се приема перорално, отколкото когато се вкарва интравенозно. По тази причина той се нарича още *глюкозозависим инсулинотропен полипептид*.

Соматостатинът се секретира от D-клетки в: антрум, панкреас, тънко черво и ентерална нервна система. Описани са пет вида рецептори за соматостатин

Таблица 9.2. Основни характеристики на по-важните стомашно-чревни хормони.

Хормон	Секреторни клетки, локализация	Стимули	Прицелни клетки	Механизми	Ефекти
Гастрин	G-клетки / стомах, дуоденум	Пептиди и аминокиселини в стомаха	Пристенни, ентерохромафинподобни клетки, гладкомускулни клетки на стомах	↑ИТФ, ДАГ, Ca^{2+}	↑HCl, ↑пепсиноген, усилва контракциите на стомаха, увеличава съкращението на пилора
Холецистокинин	I-клетки / дуоденум	Частично разградени мазнини и белтъци в дуоденума	Гладкомускулни клетки на: стомах, жлъчен мехур, сфинктер на Оди, тънко черво; ацинозни и клетки на каналчетата на панкреаса	↑ ИТФ, ДАГ, Ca^{2+}	↑ секрецията на панкреатични ензими, ↑ секрецията на жлъчни соли в жл. каналчета, ↑ контракцията на жлъчния мехур, отпускане на сфинктера на Оди
Секретин	S-клетки / дуоденум	↓ pH в дуоденума	Клетки на каналчетата на панкреаса и на жлъчните каналчета	↑ цАМФ	↑HCO_3, ↑H_2O
Соматостатин	D-клетки / антрум	↓ pH в стомах	G-клетки, пристенни клетки	↓ цАМФ	↓ HCl, ↓ пепсин, забавя изпразването на стомаха, увеличава пилорния тонус
Мотилин	M-клетки / тънко черво	Свързани с гладуване	Гладкомускулни клетки на стомах и тънко черво	↑ ИТФ, Ca^{2+}	Предизвиква мигриращ миоелектричен комплекс
Гастро-инхибиращ пептид	K-клетки / тънко черво	Мазнини и глюкоза в тънкото черво	Гладкомускулни клетки на стомах, пристенни клетки		↓ стомашна секреция, ↓ мотилитет на стомаха

и те всички са свързани с G-протеин. Клетъчните механизми, които той активира предизвикват потискане на аденилатциклазата. Соматостатинът намалява секрецията на солна киселина и пепсиноген, забавя изпразването на стомаха и намалява кръвния поток в тънкото черво. Той потиска и екзокринната панкреатична секреция чрез блокиране на ефектите на холецистокинина и секретина. Панкреатичният соматостатин паракринно потиска секрецията на инсулин и глюкагон, т.е. соматостатинът е хормонът, чиято функция е да потиска много други хормони. Крайният резултат от неговите ефекти е намалена резорбция на хранителни вещества.

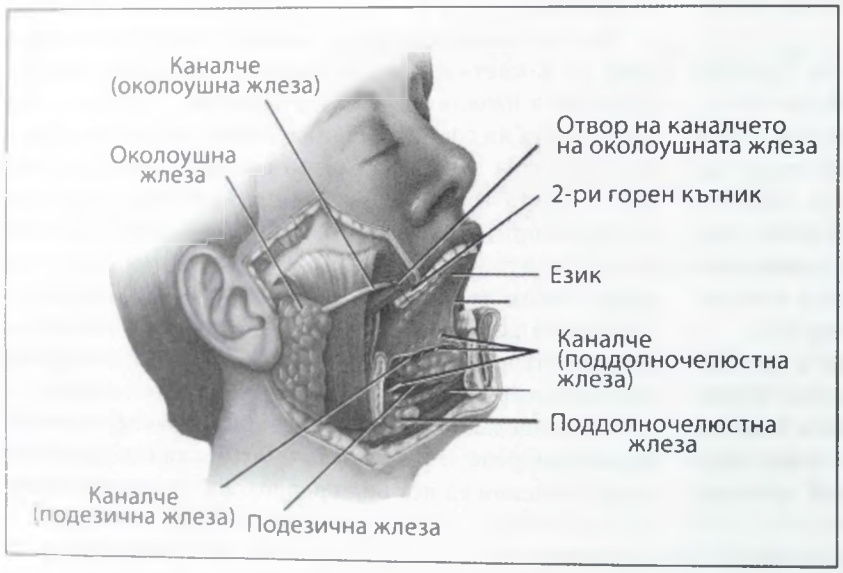
Мотилинът се произвежда от М-клетки, локализирани в лигавицата на проксималната част на тънкото черво. Той се секретира в кръвообращението в периодите на гладуване през интервали от 90 до 120 минути. Мотилинът предизвиква и контролира мигриращия миоелектричен комплекс. Регулацията на секрецията му остава все още неизяснена, макар че има доказателства, че алкалното pH в дуоденума предизвиква неговото освобождаването.

Секреция на храносмилателни сокове

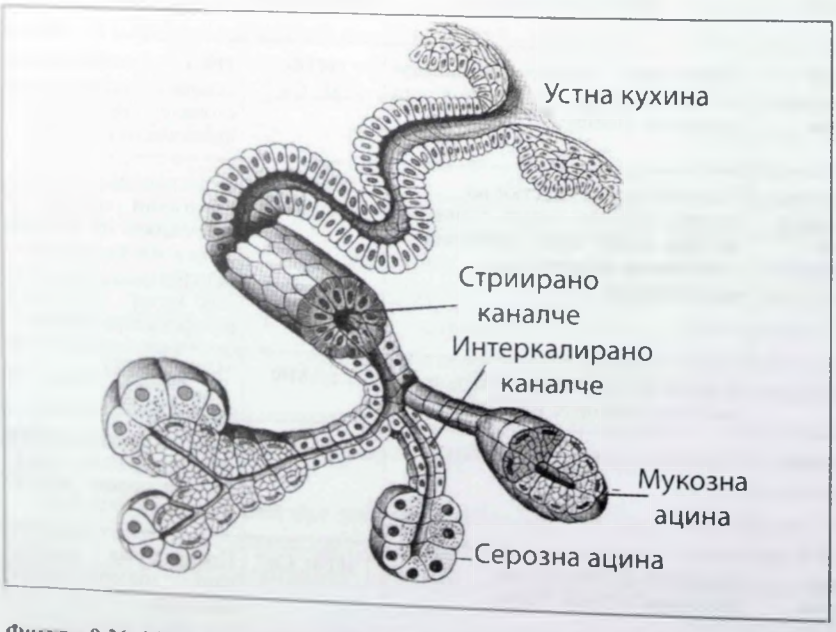
Отделяне на храносмилателни сокове се извършва по цялата дължина на стомашно-чревния тракт (Табл. 9.3). Техният обем и състав зависят от физикохимичната природа на приетата храна и варират в широки граници.

Таблица 9.3. Средна денонощна секреция на храносмилателни сокове и характеристика на тяхното pH.

ВИД НА СЕКРЕЦИЯТА	СРЕДНО КОЛИЧЕСТВО (ml/24h)	pH
Слюнна	1000	6,0 – 7,0
Стомашна	1500	1,0 – 3,5
Панкреатична	1000	8,0 – 8,3
Жлъчна	1000	7,8
Дуоденална	200	8,0 – 8,9
Тънкочревна	1800	7,5 – 8,0
Дебелочревна	200	7,5 – 8,0
ОБЩО	6700	



Фигура 9.35. Анатомия на големи слюнни жлези.



Фигура 9.36. Морфологична организация на главна слюнна жлеза. Представена е поддолночелюстната жлеза, която е изградена от серозни и мукозни ацини.

Слюнна секреция. След прием на храна или при мисълта за нея в устната кухина се отделя воднист секрет, който се нарича *слюнка.* Този секрет се образува от слюнните жлези, но цялата слюнка съдържа още гингивална течност, микроорганизми от зъбните плаки и остатъци от храна.

Функционална морфология на слюнните жлези. Основните производители на слюнката са главните и малките слюнни жлези.

Главните слюнни жлези са чифтните околоушна (gl. parotis), поддолночелюстна (gl. submandibularis) и подезична (gl. sublingualis) жлези (Фиг. 9.35). Околоушната жлеза отделя воднист (серозен) секрет, който съдържа α-*амилаза.* Подезичната жлеза произвежда богат на мукус секрет, а поддолночелюстната жлеза е смесен тип и произвежда мукозно-серозен секрет. Тези жлези произвеждат 90% от слюнната секреция.

Останалите 10% се произвеждат от *малките слюнни жлези*, разположени по лигавицата на устната кухина и езика. Малките слюнни жлези са от смесен серозно-мукозен тип с преобладаване на мукозни ацинарни клетки. Изключение правят лингвалните жлези на von Ebner,

които са само серозни и жлезите по небцето, които са само мукозни. Независимо от малкото количество секрет, което произвеждат, тези жлези имат важно значение за поддържане на слузното покритие на устната лигавица, тъй като те секретират слюнка и при отсъствие на дразнители в устната кухина.

Главните слюнни жлези са сложни тубуло-алвеоларни жлези. Те са изградени от ацини групирани в малки жлезисти делчета. Луменът на всяка ацина е свързан с интеркалирано каналче, което се изпразва в стриирано каналче (Фиг. 9.36). Стриираните каналчета се дренира в главно каналче, свързващо жлезата с устната кухина (Фиг. 9.35).

Ацините са основните секреторни единици на главните слюнни жлези (Фиг. 9.37). Те са изградени от 15 до 100 серозни и/или мукозни жлезисти клетки. По външната част на ацината са разположени миоепителни клетки. При вагусова стимулация, миоепителните клетки, които имат M_3-холинорецептори се съкращават и предизвикват изхвърляне на секрета от ацините.

Механизми на секреция на слюнка. Един от моделите, които обясняват механизма на секреция на електролити и вода от ацинарната клетка е представен на фигура 9.38А. Според него, водеща роля при секрецията на електролити има трансцелуларната секрецията на Cl^- йони, която протича на два етапа. По време на първия етап Cl^- йони навлизат в клетката чрез ($1Na^+$:$1K^+$:$2Cl^-$) симпортен механизъм, локализиран базолатерално. При втория етап Cl^- йони преминават в лумена на ацините по концентрационен градиент през апикални Cl^- каналчета. През Cl^- каналчета преминават и образуваните в клетката HCO_3^- аниони.

Увеличената концентрация на аниони в лумена на ацините създава електричен градиент, който е причина за парацелуларна секреция на Na^+ и K^+ йони. Секретираните в лумена йони предизвикват осмотично теглене на вода, а крайният резултат е секреция на нормотонична течност, която има електролитен състав близък до този на плазмата. Секрецията на протеини става по механизма на екзоцитоза. Така формираният секрет се нарича *първична слюнка.*

От лумена на ацините първичната слюнка попада в късите интеркалиращи каналчета, а от тях в стриираните каналчета (Фиг.9.36). Преминавайки през последните, които са изградени от друг вид епителни клетки, богати на митохондрии, първичната слюнка се модифицира в резултат на селективната резорбция на Na^+ и Cl^-, и по-слабо изразената секреция на K^+ и HCO_3^- (Фиг. 9.38Б). Тъй като епителът на каналчетата е слабо проницаем за вода, водните молекули остават в каналчето в резултат, на което секретът преминаващ през слюнните каналчета се превръща в хипотонична течност, наречена *крайна слюнка.* Съставът на крайната слюнка[1] силно зависи от дебита на първичната слюнка. При малък дебит тя е по-хипотонична, а при голям дебит е близка по състав до първичната слюнка.

Главните слюнни жлези са забележителни с това, че при максимална активност произвеждат секрет, който отнесен спрямо един грам тъканна маса представлява огромно количество (1 ml/g/min).

Състав и функции на слюнката. В здравия индивид дневната продукция на слюнка е в границите от 0,5 до 1,5 l. Тя съдържа протеини, глюкопротеини, електролити и други нискомолекулни органични съединения (1%) и вода (99%) (Табл. 9.4).

От протеините най-важният и най-характерният е *α-амилазата* (птиалина). Другите протеини са: липаза, лактоферин, имуноглобулини и широк спектър от пептиди, които включват хистатини, дефензини, цистини, лизозим, пероксидаза, статерин и цял клас съединения, наречени богати на пролин белтъци (БПБ). Концентрацията на тези вещества в слюнния секрет зависи от вида на слюнните жлези, от вида на храната, от часа в денонощието, от възрастта, пола и здравния статус на индивида.

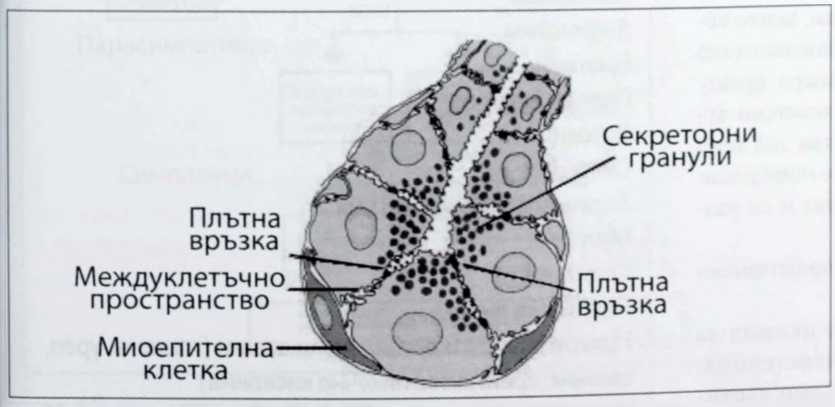
Птиалинът (α-амилазата) е ензимът, който катализира хидролизата на скорбялата и гликогена. В секрета на околушната жлеза α-амилазата представлява една трета от общото съдържание на белтъци. Нарастването на дебита на секрета води до нарастване на концентрацията на ензима.

Лингвалната липаза е друг ензим, който хидролизира мазнините. Тя се секретира от серозните клетки на жлезите на von Ebner, разположени по дорзалната повърхност на езика.

Лактоферинът е протеин, който има антибактериално действие, което се дължи на способността му да свързва свободното Fe, без което микроорганизмите не могат да се размножават.

Имуноглобулините имат антибактериално, антимикотично и антивирусно действие. Главният им представител е имуноглобулин А (Ig A), който се секретира от плазматичните клетки, локализирани непосредствено до ацинарните клетки. Свързването на имуноглобулините с рецептори за Ig A, локализирани по базолатералните мембрани на жлезните клетки, води до активиране на тяхната трансцелуларна секретция.

Хистатините и *дефензините* са антибактериални пептиди. Хистатините са семейство от структорно свързани пептиди, които са фосфопротеини, богати на хистидин, аргинин и лизинови аминокиселинни остатъци. Най-ва-

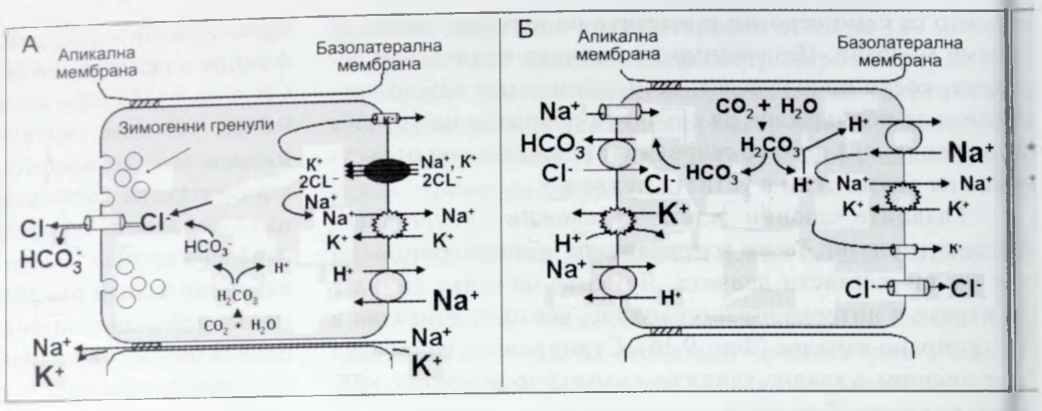


Фигура 9.37. Структура на серозна ацина. Вижда се апикалната локализация на секреторните (зимогенни) гранули.

1 Важно е да се каче и за pH и ефект състав от pH зависи минерализацията.

жните от тях са хистатин 1, 3 и 5. Хистатините имат афинитет към хидроксиапатита на зъбите и участват, заедно с други протеини, във формирането на протеинов слой около тях. Хистатин 5 има силен фунгициден ефект, специално върху Candida albicans.

Дефензините са антибактериални и антимикотични пептиди, които се секретират от клетките на слюнните каналчета и са част от вродения имунитет на организма.



Фигура 9.38. Модели на електролитен транспорт: А - на ацинарна клетка на слюнна жлеза; Б - на вн клетка на слюнно каналче.

Цистатините са няколко вида слюнни протеина, които са силни инхибитори на цистеиновите протеази. Главните източници на протеази в устната кухина са левкоцитите от гингивалния ексудат, зъбните плаки, микроорганизмите и епителните клетки. Цистатините показват силни антибактериални и антивирусни свойства. Те потискат репликацията на някои вируси, например на вируса на *херпес симплекс*.

Пероксидазата и *лизозимът* са ензими, които имат антибактериални свойства. Слюнната пероксидаза катализира формирането на бактерицидни компоненти като например *хипотиоцианат*. Лизозимът е антибактериален ензим, който катализира хидролизирането на полизахаридите в клетъчната мембрана на микроорганизмите. Той притежава и други антибактериални механизми - предизвиква агрегация на бактериите и активира автолизата им.

Статеринът е пептид, които съдържат фосфосерини, които са причина за големия му афинитет към хидроксиапатита и участието му в реминерализацията на зъбите. Хидроксиапатитът изгражда 95% от зъбния емайл.

Богатите на пролин белтъци (БПБ) се секретират от околоушната и поддолночелюстната жлеза. Освен на пролин те са богати на глицин и глутамат, и биват основни и кисели. Основните БПБ свързват попадналите в устната кухина танини и бактерии и допринасят за нейната защита.

Киселите БПБ, поради афинитета си към хидроксиапатита, заедно със статеринът и хистатините образуват протеинов слой около повърхността на зъбния емайл. Този слой осъществява поддържането на висока концентрация на йонизиран Ca^{2+} около емайла, необходим за непрекъснатата реминерализацията на зъбите.

Мукусът представлява група глюкопротеини, които секретирани в устната кухина, изграждат високоеластична покривка, функционираща като защитна бариера срещу бактериални инвазии и срещу механични, и химични агенти. Благодарение на адхезионните си свойства той предизвиква свързване и агрегиране на бактериите попаднали в устата, които в последствие попадат в стомаха и се разрушават от солната киселина.

Калликреинът е серинова протеаза, която предизвиква вазодилатация.

Разнообразните функции на слюнката се дължат на специфичния й състав и на течната й консистенция. Почистването на устната кухина от хранителни частици и бактерии, разтварянето на хранителните субстанции, формирането на болус, улесняването на дъвкането, гълтането и говоренето са примери за функции, които са свързани с течната характеристика на слюнката (Таблица 9.5, т. 1-4).

Слюнката притежава висок буферен капацитет, който се дължи на съдържащите се в нея хидроген-карбонати, фосфати и белтъци. Тя неутрализира хранителните киселини в устната кухина, както и стомашния сок проникнал в долната част на хранопровода, и намалява ерозията на зъбите. Високата концентрация на калциевите и фосфатни йони и близкото до неутрално pH, с които се характеризира слюнката, допринасят за поддържането на тези йони в свръх наситено състояние в сравнение с хидроксиапатитните кристали в зъбите и не позволява те да се деминерализират.

Слюнката участва и във вкусовото възприятие на храната, като улеснява дифузията на химичните вещества, които се съдържат в нея, влиза в химични реакции с тях и променя чувствителността на вкусовите рецептори.

Голямото количество слюнка, отделена при повръщане, защитава емайла на зъбите от попадналата в устната кухина солна киселина.

Таблица 9.4. Състав на слюнката - сух остатък.

Слюнна амилаза (α-амилаза, птиалин)
Лактоферин
Имуноглобулини
Хистатини
Дефензини
Цистини
Пероксидаза
Лизозим
Статерин
Богати на пролин белтъци
Мукус
Калликреин
Лингвална липаза
Нискомолекулни органични съставки (глюкоза, урея, амоняк, креатинин, пикочна киселина)
Неорганични съставки (Na^+, Cl^-, K^+, HCO_3^-, Ca^{2+}, Mg, F, J, Фосфати, Тиоцианат)

Регулация на слюнната секреция. Най-много слюнка се секретира по време и непосредствено след хранене. Производството на тази слюнка се осъществява по рефлексен път с участието на вегетативната нервна система (Фиг. 9.39). Този секрет се нарича „*стимулирана слюнка*" и той е необходим за сдъвкването на храната, формирането и гълтането на хапката, смилането на полизахаридите (α-амилаза), смилането на мазнините (лингвална липаза), както и за вкусовото възприятие на храната.

Преди хранене също се отделя слюнка, което се предизвиква от условни дразнители (наличие на храна, миризма на храна и др.) и се осъществява чрез условни рефлексни механизми.

Таблица 9.5. Функции на слюнката.

1. Изчиства механично от храна и бактерии
2. Улеснява говора, дъвкането и гълтането
3. Разтваря хранителни съставки и улеснява тяхното вкусово възприятие
4. Участва във формирането и преглъщането на хранителния болус
5. Покрива повърхността на устната кухина с мукус и я предпазва от увреждане и изсъхване
6. Оказва антимикробно действие
7. Неутрализира и разрежда хранителните остатъци в устната кухина (орален клирънс.)
8. Изчиства хранопровода и буферира стомашния сок
9. Осъществява начално ензимно разграждане на скорбяла и липиди
10. Защитава зъбите, като участва в обменни процеси със зъбния емайл и предотвратява деминерализацията

Секрецията на слюнка по време на хранене се осъществява по безусловни рефлексни механизми, които се включват в резултат на възбуждане на различни сетивни рецептори, включително химиорецептори във вкусовите луковици и механорецептори в периодонталния лигамент. По влакната на черепномозъчните нерви - V, VII, IX и X тази сетивна информация достига до *центъра на слюноотделянето (nuclei salivatorii)* в продълговатия мозък, който изпраща сигнали по парасимпатиковите влакна на VII и IX черепномозъчни нерви, и отделно по симпатикови влакна до слюнните жлези (Фиг. 9.39).

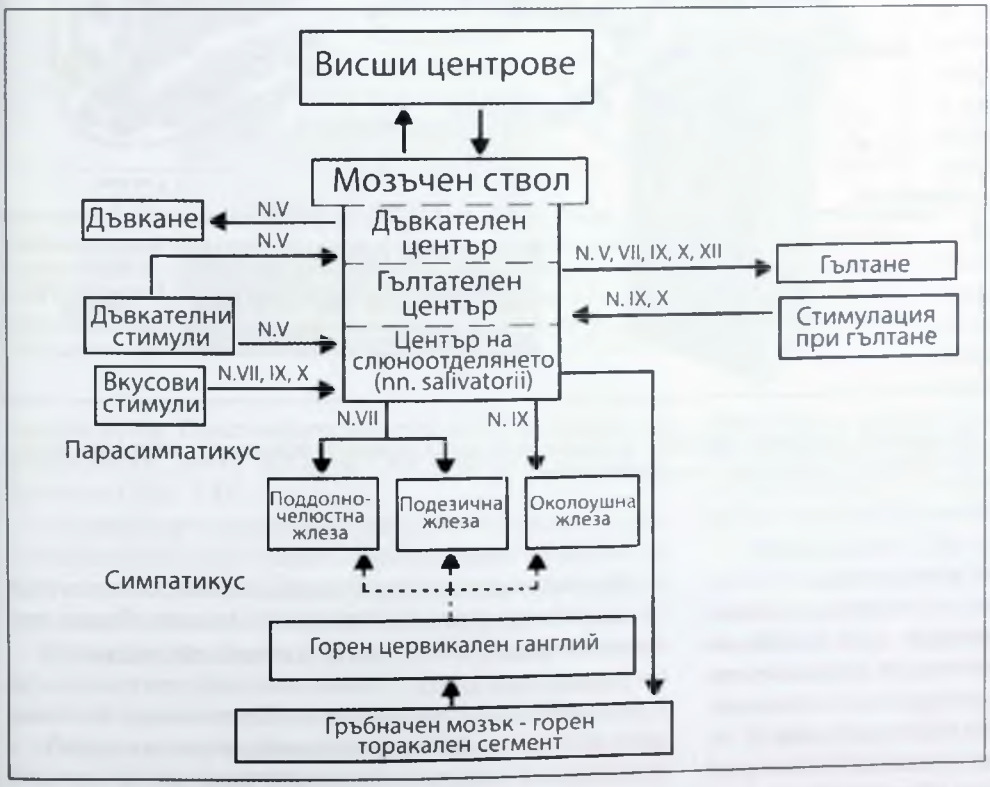
Освобождаването на ацетилхолин и норадреналин от постганглийните парасимпатикови и симпатикови влакна предизвиква секреция и отделяне на слюнка (Фиг. 9.40). (Холинергичните рецептори на ацинарните клетки са от типа M_3, а адренергичните - от типа α и β).

По време на покой, в периодите между храненията, също се отделя слюнка, която се нарича „*слюнка при покой*". Тя няма смилателна функция, но е много необходима за защитата на лигавицата на устата от бактерии, вируси и гъбички, както и за подържането на нейната влажност, и гладкост. Последните две условия са важни за нормалната артикулация. Този вид слюнка има два компонента. Единият се дължи на спонтанната секреция на малките слюнни жлези, а другият е рефлексен отговор на стимулация, предизвикана от съхнето на устната лигавицата и от механичното й дразнене от движението на езика, и долната челюст.

Секреция на стомашен сок. Клетките на стомашната лигавица произвеждат няколко специфични секреторни продукта най-специфиният, от които е солната киселина.

Секреторни клетки и секреторни жлези. Стомашната лигавица е покрита със слой от цилиндрични епителни клетки, наречени още клетки на повърхностния епител. Те произвеждат мукус и богат на HCO_3^- воднист секрет, които формират дебел слой от алкална слуз. Този слой предпазва стомашната лигавица от киселинни, механични, термични и ензимни въздействия. По стомашната лигавица се виждат многобройни хлътвания на повърхностния епител, които се наричат стомашни ямки. В същност те са отвори на каналчета, в които се изпразват една или повече стомашни жлези (Фиг. 9.41).

Стомашните жлези са прости или разклонени тубулни жлези. Те се формират от стомашния епител и



Фигура 9.39. Схема на главните компоненти, които участват в регулацията на слюнните жлези. Nn. salivatorii – саливаторни ядра. Парасимпатиковата инервация на малките слюнни жлези се осъществява от n. facialis (не е показано на фигурата).

имат клетъчен състав и морфология, специализирана за различните части на стомаха. В кардията жлезите притежават силно разклонени тубули и секретират главно мукус. В пилорната част те са с нагънати краища и притежават мукозни, ентероендокринни и малък брой пристенни клетки. Жлезите на фундуса и тялото на стомаха представляват прости или разклонени каналчета. Те са изградени от четири основни вида клетки: главни, пристенни (париетални), мукозни и ендокринни, и се наричат *собствени стомашни жлези* (Фиг. 9.42).

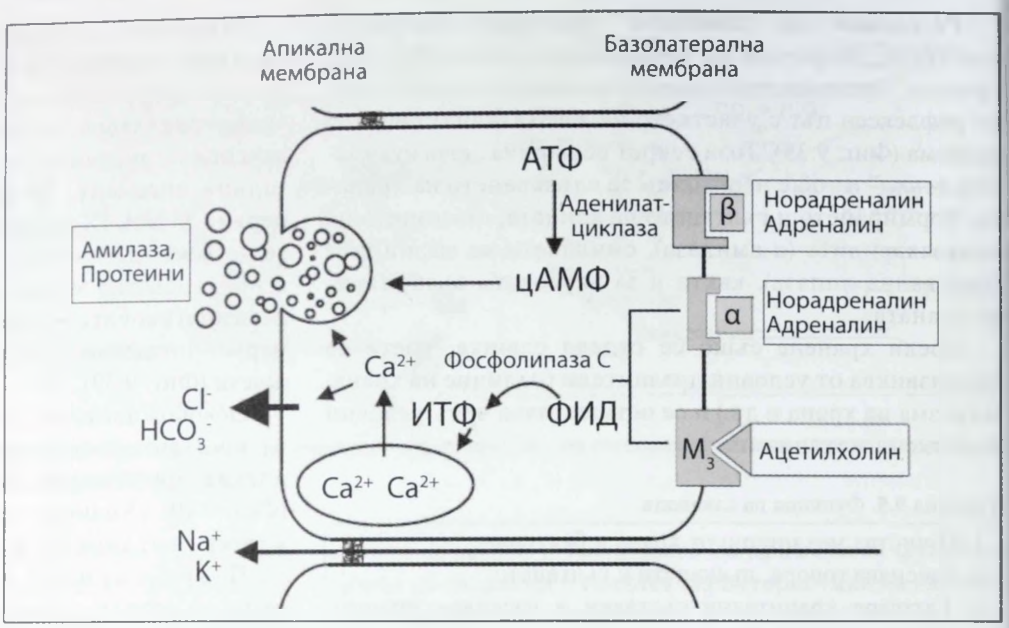
Главните клетки са най-многобройните. Те се намират в тялото на жлезата и произвеждат *пепсиногени*, които са проензими на пепсините.

Пристенните (париетални) клетки се срещат най-често в шийката на жлезата. Те секретират *солна киселина* (HCl) и *вътрешен фактор на Castle*.

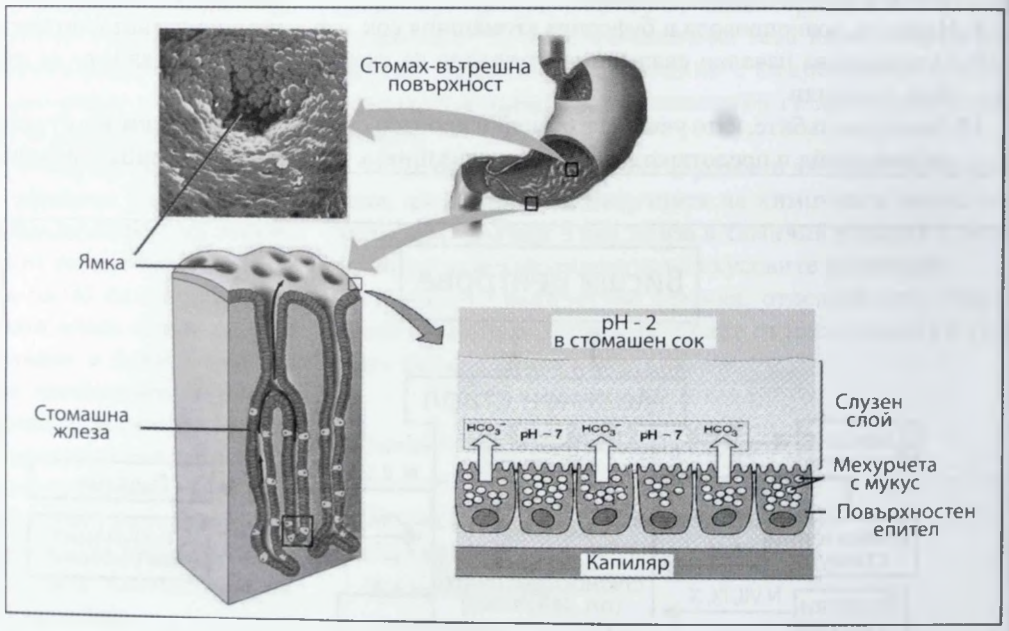
Мукозните клетки се откриват между пристенните клетки в шийката на жлезата.

Ентероендокринните клетки се локализират главно в средната трета на жлезата. Това са гастрин-произвеждащи клетки (G-клетки) и соматостатин-произвеждащи клетки (D-клетки).

Състав на стомашен сок. Клетките на стомашните жлези секретират около 400 - 500 ml стомашен сок при всяко хранене, което средно прави около 1500 ml дневно. Стомашният сок съдържа: ензими, солна киселина, вътрешен фактор, хидрогенкарбонатни аниони, калиеви и натриеви катиони, мукус и вода.



Фигура 9.40. Жлезна клетка на слюнна жлеза - клетъчни механизми за регулиране на секреция на протеини и слюнна течност. Активирането на M_3- холинергични и на α-адренергични рецептори предизвиква производство на втори посредник, освобождаване на Ca^{2+} от вътреклетъчните депа, отваряне на Cl^- каналчета и секреция на слюнна течност. Активирането на β-адренергичните рецептори води до производство на цАМФ и екзоцитоза на секреторните гранули. Последната протича и с участието на Ca^{2+} йони. ИТФ – инозитолтрифосфат; ФИД – фосфатидилинозитолдифосфат.



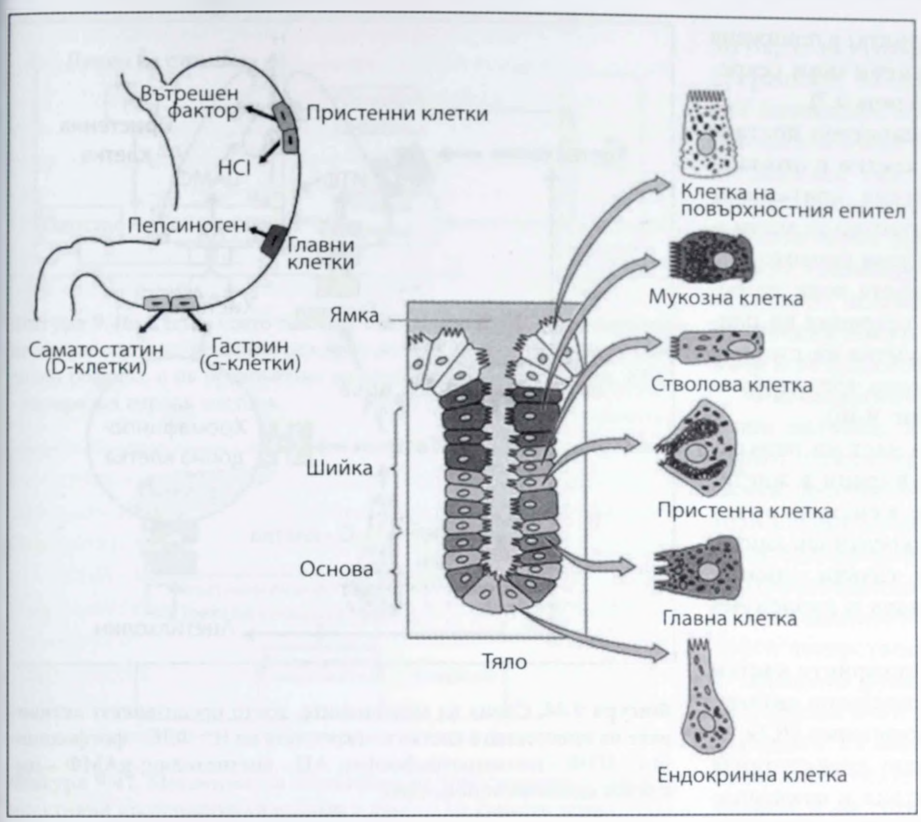
Фигура 9.41. Стомашна лигавица - повърхностен епител, стомашни жлези и pH стойности в лумена на стомаха, и на повърхността на лигавицата.

Ензими. Стомашните ензими са пепсини и липаза. *Пепсините*, които общо се означават като пепсин, са група ендопептидази. Те се синтезират като неактивни проензими, наречени *пепсиногени*, които попаднали извън клетките и подложени на въздействието на солната киселина се превръщат в пепсини. Пепсините са максимално активни при pH от 1,8 до 3,5. Те се инактивират обратимо при pH около 5 и необратимо при pH от 7 до 8.

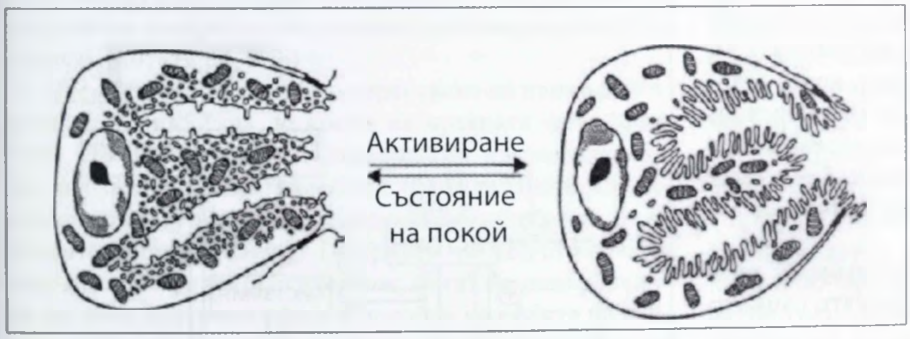
Другият ензим, *стомашната липаза*, се сектетира от жлезите на фундуса. Този ензим има по-голямо значение за храносмилателните функции на кърмачето.

Солна киселина. Стомахът е забележителен със секрецията на *солна киселина*. Тя активира пепсиногена като го превръщат в пепсин, убива микробите в стомашното съдържимо с изключение на Helicobacter pylori и денатурира белтъците в приетата храна.

Солната киселина е продукт на пристенните клетки и нейното количество директно зависи от



Фигура 9.42. Стомашна жлеза - видове клетки.



Фигура 9.43. Пристенна клетка. В състояние на покой (ляво) морфологията на клетката се характеризира с присъствието в цитоплазмата на огромен брой тубуловезикулни структури с локализирани по мембраните им протонни помпи. При активно състояние (дясно) в клетката настъпват процеси на сливане на тубуловезикулните структури с апикалната част на клетъчната мембрана. В резултат на това площта на клетъчната мембрана нараства от 50 до 100 пъти и в нея се включват протонните помпи, както и K^+, и Cl^- каналчета.

техния броя. Пристенните клетки имат специфична морфология, която по време на секреция силно се променя (Фиг. 9.43).

Активираните пристенни клетки произвеждат секрет с концентрация на H^+ около 3 милиона пъти по-висока от тази на кръвта. Съвременният клетъчен модел, който обяснява секрецията на HCl е представен на фигура 9.33 Б.

Вътрешният фактор на Castle е гликопротеин, който се секретира от пристенните клетки на стомашните жлези. Той има значение за резорбцията на витамин B_{12}.

Регулация на секрецията на HCl и пепсиногени. Нивото на секреция на солна киселина в периодите между храненията е много ниско, нарича се „основно" ниво и показва денонощно колебание (най-ниско е сутрин, най-високо е вечер). По време на хранене обаче, секрецията на солна киселина нараства няколко пъти. Регулацията на тази секреция се характеризира с три отделни фази (мозъчна, стомашна и чревна) и тяхното название съответства на мястото на действие на стимулите, които я предизвикват (Фиг. 9.45).

Мозъчна (цефална) фаза. Тази фаза започва още при вида и миризмата на храна или в резултат на вкусови и тактилни дразнения по време на дъвкане и гълтане. Възбуждането, предизвикано от тези стимулите, активира преганглийни неврони на n. vagus, които активират неврони на ентералната нервна система на стомаха. Ентералните неврони се явяват постганглийни неврони на n. vagus. Отделеният от тях ацетилхолин води до директно активиране на пристенните клетки, както и до индиректно активиране на същите чрез възбуждане на хромафинподобни клетки, и G-клетки (Фиг. 9.44). По време на тази фаза се отделят 30% от общото количество солна киселина.

Стомашна фаза. По време на тази фаза настъпва ново увеличение на секрецията на солна киселина - до 60% от общото количество. Тя се предизвиква от постъпилата в стомаха храна, която разтяга стомашната лигавица и активира ваго-вагални рефлекси, както и локални рефлекси с участието на ентералната нервна система. Тези рефлекси стимулират пристенните клетки по начина, по който това става при мозъчната фаза.

Присъствието на частично разградени белтъци и/или на аминокиселини в стомашното съдържимо директно стимулира G-клетките в стомашните жлези, и секретираният от тях гастрин по кръвен път стимулира пристенните клетки. Няма данни въглехидрати и мазнини да участват в регулацията на секрецията на солна киселина. Вино, бира и кофеин стимулират G-клетките, а по този начин и секрецията на HCl.

Чревна фаза. Присъствието на аминокиселини и частично разградени пептиди в дуоденума стимулира освобождаването на гастрин от G-клетките в дуоденума. Отделената по време на тази фаза солна киселина, представлява 5% до 10 % от общото количество киселина, която се секретира по време на хранене.

Секрецията на HCl се регулира по механизма на отрицателната обратна връзка (Фиг. 9.45). Ниското pH на стомашното съдържимо стимулира D-клетките в стомашните жлези, а отделеният от тях соматостатин потиска секрецията на HCl от пристенните клетки и секрецията

на гастрин от G-клетките. Крайният резултат е понижена секреция на солна киселина и пепсиногени (виж секреция на стомашно-чревни хормони и таблица 9.2).

Регулацията на секрецията на пепсиногени повтаря тази на секрецията на HCl. Главните клетки в стомашните жлези, които секретират пепсиногени, притежават M_3 рецептори и ХЦК-А рецептори, съответно за ацетилхолин и за гастрин. Активирането на тези рецептори с посредничеството на инозитолтрифосфата води до освобождаване на вътреклетъчен Ca^{2+} и секреция на пепсиногени. Самата солна киселина в лумена на стомаха също стимулира секреция на пепсиногени чрез възбуждане на локален ентерален рефлекс (Фиг. 9.46).

Панкреатичен сок. Екзокринната част на панкреаса е изградена от серозни ацини групирани в жлезисти делчета секретът, на които попада в система от каналчета, които се дренират в общ панкреатичен канал. (Виж функционална морфология на главни слюнни жлези.) Панкреатичният канал се отваря в дуоденума заедно с общия жлъчен канал.

Състав на панкреатичния сок. Ацинарните клетки на панкреаса секретират голям брой смилателни ензими, около 20, а клетките на каналчетата секретират HCO_3^- и H_2O. Панкреатичните ензими разграждат хранителните вещества (мазнини, полизахариди, белтъци и нуклеинови киселини) съответно до мастни киселини, монозахариди, аминикиселини и нуклеотиди (Таблица 9.6).

Протеолитичните ензими се секретират в неактивна форма и се активират в дуоденума под влиянието на други ензими или автокаталитично. За активацията им ключово значение играе *ентерокиназата*, която е локализирана по апикалната мембрана на тънкочревните епителни клетки. Тя е протеолитичен ензим, който превръща трипсиногена в активен трипсин. Трипсинът от своя страна активира другите панкреатични, неактивирани ензими (Фиг. 9.47).

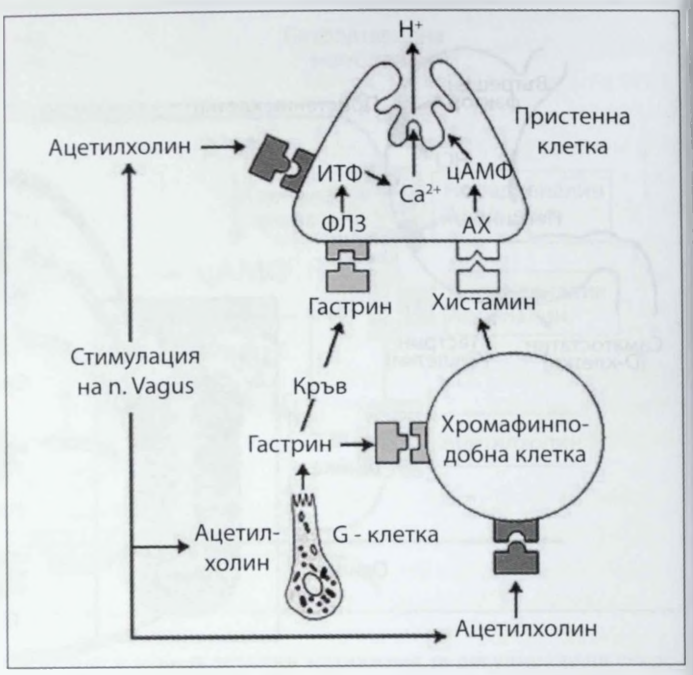
Непротеолитичните ензими, секретирани от панкреаса - амилаза и липаза, се секретират като напълно активни ензими.

Панкреатичният сок е богат и на HCO_3^-, и на Ca^{2+} йони. HCO_3^- неутрализира киселата реакция на стомашното съдържимо, което навлиза в дуоденума, и създава нормални условия за функциониране на панкреатичните ензими. Високото ниво на Ca^{2+} вероятно се дължи на участието му в секрецията на зимогенните гранули.

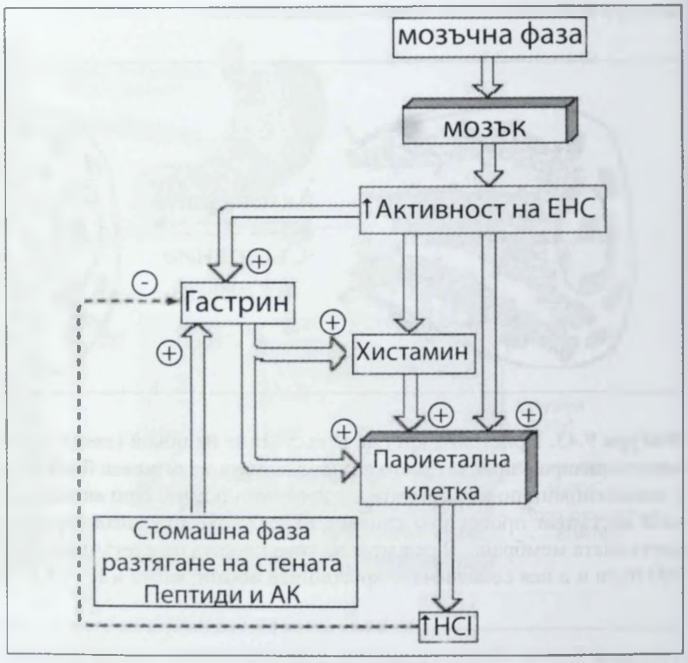
Регулация на панкреатичната секреция. Секрецията на екзокринната функция на панкреаса се регулира чрез нервни и ендокринни механизми. На гладно количеството на секретирания панкреатичен сок е ниско и се нарича основно ниво на секреция. По време и непосредствено след приема на храна, панкреатичната секреция нараства до нива, които са от 5 до 20 пъти по-високи от основното ниво.

Фазовият характер на отделяне на панкреатичен сок наподобява този на секрецията на стомашен сок и протича като мозъчна, стомашна и чревна фаза.

Мозъчна (цефална) фаза. Панкреасът, подобно на стомаха, се инервира от n. vagus и стимулите, които възбуждат вагуса, и предизвикват мозъчната фаза в секрецията на стомашен сок, водят и до освобождаване на ацетилхолин от крайните вагусови окончания в панкреаса. Ацетилхолинът предизвиква умерена секреция на неактивни протеази и смилателни ензими в ацините и каналчетата на панкреаса. Малко количество от този секрет достига до дуоденума поради слабата секреция на електролити и вода. По време на тази фаза се отделя 20 - 25% от общото количество секретиран панкреатичен сок.

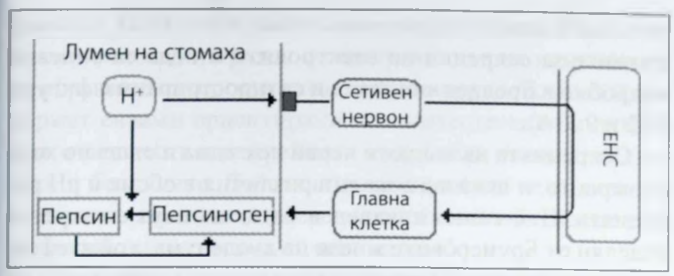


Фигура 9.44. Схема на механизмите, които предизвикват активиране на пристенната клетка и секрецията на H^+. ФЛС - фосфолипаза С; ИТФ - инозитолтрифосфат; АЦ - ацетилхолин; цАМФ - цикличен аденозинмонофосфат.

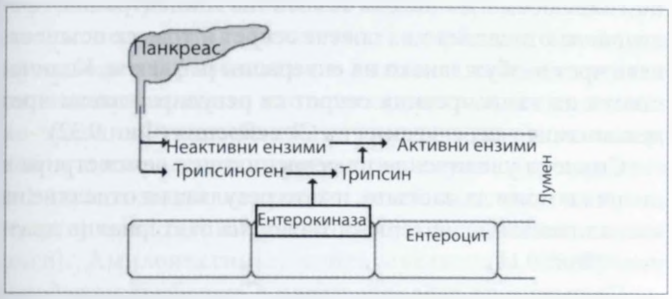


Фигура 9.45. Механизми на регулация на секрецията на HCl - мозъчна и стомашна фаза. Прекъснатата линия и отрицателният знак (-) показват, че нарастването на концентрацията на HCl предизвиква потискане на секрецията на гастрин. ЕНС - ентерална нервна система.

Стомашна фаза. По време на тази фаза, постъпилата в стомаха храна със своя обем и химичен състав,



Фигура 9.46. Схема, която показва значението на H^+ за активиране на секрецията на пепсиногени чрез възбуждане на локален ентерален рефлекс и на превръщане на пепсиногените в пепсини. ЕНС - ентерална нервна система.



Фигура 9.47. Механизми за активиране на трипсиногена и другите неактивни протеолитични ензими в лумена на тънкото черво.

предизвиква активирането на ваго-вагални рефлекси и отделяне на нови порции ацетилхолин. Този рефлексен механизъм повишава секрецията на панкреатичен сок с още 5 - 10% (Фиг. 9.48).

Чревна фаза. Най-силно нарастване на панкреатичната секреция става по време на чревната фаза (Фиг. 9.48). Присъствието на дълговерижни мастни киселини, пептиди и аминокиселини (фенилаланин, валин, метионин) в дуоденума предизвиква отделянето на холецистокинин (Табл. 9.2). По кръвен път той стимулира секрецията на панкреатичен сок, богат на панкреатични ензими. Неговият ефект е подобен на ефекта на ацетилхолина, но по-силен и предизвиква отделянето на 60 - 70% от общата секреция на панкреатични ензими в периода след нахранване.

Високата концентрация на H^+ (pH < 4,5) в дуоденалното съдържимо предизвиква отделянето на секретин (Табл. 9.2), който стимулира секрецията на HCO_3^- и H_2O от клетките на панкреатичните каналчета. Ролята на секретина може да се оприличи с тази на пожарникар, който бързо гаси огъня, тъй като бързото отделяне на панкреатичен сок под въздействието на секретина води до бързо неутрализиране на киселия химус, след което секрецията на секретин рязко спира. Холецистокининът потенцира ефекта на секретина върху клетките на панкреатичните каналчета (Фиг. 9.48).

Жълчен сок (жълчка). Жълчката е чернодробен секрет, който участва в храносмилателните процеси в тънкото черво. Дневното ѝ количество е около 1000 ml. Между храненията, когато сфинктерът на Оди е съкратен, около половината от това количество се складира в жълчния мехур, където тя се концентрира от 10 до 20 пъти и се подкиселява (Табл. 9.7)

Физикохимична характеристика на чернодробната жълчка. Жълчката има жълтозелен цвят и съдържа органични и неорганични съставки (Табл. 9.7). Освен посочените в таблицата постоянни съставки, в този секрет попадат и много съединения с ендогенен произход като естрогени, прогестерон, тестостерон, кортикостероиди и витамини, както и различни екзогенни съединения (ксенобиотици) като антибиотици и други лекарствени средства.

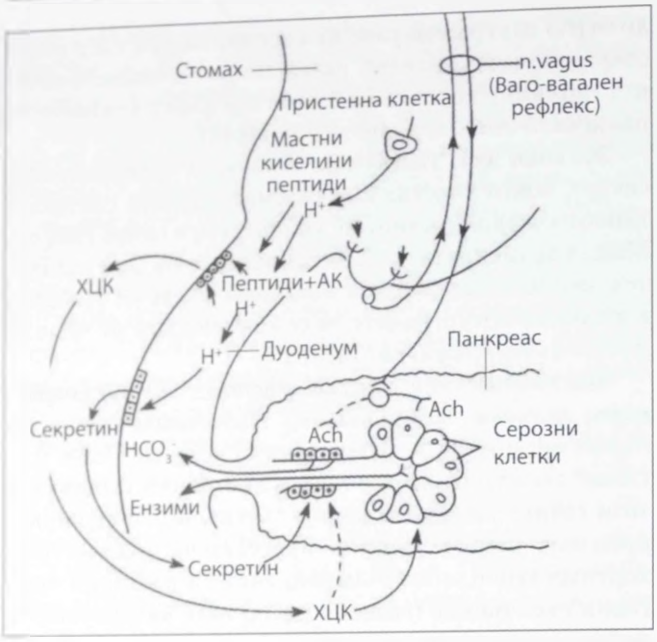
Основни функции на жълчката. Жълчката действа като биологичен детергент, който емулгира и разтваря липидите. Тя действа върху фосфолипидите и белтъците на клетъчните мембрани на бактериите в лумена на червата и по този начин участва във физикохимичната защитна система на организма. Жълчката е и екскреторна течност, чрез която във външната среда се отстраняват вещества, които не могат да бъдат отстранени чрез урината по причина, че са неразтворими или защото са свързани с белтък.

Механизми на секреция и регулация на жълчната секреция. Секрецията на жълчка протича на два етапа. Първият е образуване на първоначален секрет, който е резултат от метаболитната функция на хепатоцитите, и който съдържа жълчни киселини, холестерол, и други органични съставки. Този секрет попада в жълчните каналчета, разположени между хепатоцитите, които се оттичат в жълчната каналчеста система на черния дроб, която завършва с общ чернодробен канал. Вторият етап е увеличаване на обема и йонния състав на жълчния сок при преминаването му по жълчните канали, което става чрез допълнителна секреция на H_2O, Na^+ и HCO_3^- от клетките на жълчните канали, наречени *холангиоцити*.

Холецистокининът стимулира секрецията на жълчни соли от хепатоцитите, а секретинът стимулира секрецията на електролити и вода от клетките на жълчните канали.

Таблица 9.6. Някои от панкреатичните ензими и техните ефекти.

ЕНЗИМИ	СУБСТРАТ	ЕФЕКТ
Трипсин, химотрипсин, Еластаза	Белтъци	Разграждат пептидните връзки и формират малки полипептиди
Карбоксипептидаза	Белтъци	Отцепва крайни аминокиселини откъм карбоксилния край на белтъците
Липаза	Мазнини	Разграждат триглицеридите до мастни киселини и моноглицериди
Амилаза	Полизахариди	Разграждат полизахаридите до глюкоза и малтоза
Нуклеази	Нуклеинови киселини	Разграждат нуклеиновите киселини до нуклеотиди



Фигура 9.48. Регулация на панкреатичната секреция - стомашна и чревна фаза.

Изпразване на жлъчния мехур. Изпразване на жлъчния мехур започва едновременно със започване на храносмилателните процеси в горната част на стомашно-чревния тракт и силно се стимулира, когато химус, богат на мазнини постъпи в дуоденума. Мехурът се изпразва в резултат на ритмични контракции на мускулната му стена, но ефективното му изпразване изисква и отпускане на сфинктера на Оди. Най-мощният стимул, който предизвиква съкращението на мехура и отпускането на сфинктера е холецистокининът. Жлъчният мехур се съкращава, макар и по-слабо под влиянието на ацетилхолина, освободен от крайните окончания на n. vagus.

Секреция на тънкото черво. Всеки ден в лумена на тънкото черво се секретират около 2000 ml слабо алкална течност (Табл. 9.3), която създава течна среда подходяща за протичане на ензимните процеси и предпазва чревната лигавица от механични и химични увреждания. Основният състав на тънкочревния секрет е вода, електролити, голямо количество мукус и части от олющени ентероцити, които съдържат смилателни ензими. От електролитите в най-голямо количество са Na^+, Cl^- и HCO_3^-. (Механизмите за секреция на електролити и вода са описани подробно в предходния текст и са илюстрирани с фигури 9.32 и 9.33А).

Таблица. 9.7. Физикохимична характеристика на чернодробна и мехурна жлъчка.

Основни съставки	Чернодробна mmol/l	Мехурна mmol/l
Na^+	145	220
K^+	4	14
Cl^-	90	15
HCO_3^-	40	31
Ca^{2+}	1,2 - 3,2	19
	mg/ml	**mg/ml**
Жлъчни соли	3 - 45	32
Холестерол	1 - 3,2	6,3
Фосфолипиди	1,4 - 8,1	34
Билирубин	1 - 2	3
Белтъци	2 - 20	4,5
pH	7,5 - 8,0	6

Секрецията на тънкото черво не е една и съща по хода на червото, и показва локални различия в обема и pH реакцията. Най-силно алкален и богат на слуз е секретът отделян от Брунеровите жлези на дуоденума, който ефективно предпазва дуоденалната лигавица от действието на киселия стомашен сок (Табл. 9.3).

Регулация на секрецията на тънкото черво. Количеството на тънкочревния секрет зависи от количеството и осмотичната концентрация на химуса в него. Химус, с по-голем обем и по-висока осмотична концентрация, предизвиква отделянето на повече секрет и това се осъществява чрез възбуждането на ентерални рефлекси. Количеството на тънкочревния секрет се регулира главно чрез механизмите за регулация на Cl^- секреция (Фиг. 9.32).

Силното увеличение на секрецията се демонстрира с диария и може да настъпи, и като резултат на отделяне на възпалителни медиатори в отговор на бактериално дразнене (Фиг. 9.14).

Секреция на дебелото черво. Секрецията на дебелото черво (Табл. 9.3) е много по-малка по обем в сравнение със секрецията на тънкото черво. Тя се стимулира от механичното дразнене на мукозата и в резултат на парасимпатикова стимулация. Секретът на дебелото черво е богат на мукус и K^+. Калиевият катион се секретира пасивно и активно и това става главно в дисталната част на колона (виж секреция на електролити и Фиг. 9.34). В колона се секретира още HCO_3^- и вода.

СМИЛАНЕ И РЕЗОРБЦИЯ В ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Храносмилателната система е вратата, през която в човешкото тяло влизат основните хранителни вещества, витамините, минералите и водата. В лумена на стомашно-чревния тракт, главно в тънкото черво, хранителните вещества претърпяват разграждане (хидролиза) до нискомолекулни съединения и този процес се нарича смилане на хранителните вещества. От лумена, продуктите на разградените хранителни вещества, витамините, минералите и водата се транспортират през епителните клетки на стомашно-чревната лигавица до междуклетъчната течност, а от там попадат в кръвта и лимфата. Този процес се нарича резорбция.

Смилане на хранителните вещества

Смилането на хранителните вещества протича с участието на голям брой храносмилателни ензими (Таблица 9.8). Това са ензимите на слюнката, които атакуват въглехидратите и мазнините, на стомашните жлези, които действат на белтъците и мазнините, и панкреатичните ензими, които разграждат въглехидратите, белтъците, мазнините, и нуклеиновите киселини. Окончателното

смилане на хранителните вещества протича в т.н. *четковиден слой*, изграден от микровилите на апикалните мембрани на ентероцитите в тънкото черво. Този слой съдържат ензими ориентирани към интестиналния лумен, които осъществяват крайната хидролиза на въглехидратите и белтъците. Действието на ензимите се подпомага от солната киселина, отделена от стомашните жлези и от жлъчката, секретирана от черния дроб.

Олющените ентероцити, около 17 милиарда клетки дневно, също участват в смилателните процеси, освобождавайки вътрешните си ензими в лумена на тънкото черво.

Смилане на въглехидрати. В храносмилателната система с храната постъпват полизахариди, дизахариди и монозахариди. Гликогенът, скорбялата и нейните производни (амилопектин и амилоза) са единствените полизахариди, които напълно се разграждат в стомашно-чревния тракт. Гликогенът е разклонен полимер, който е изграден от глюкозни молекули свързани чрез α-1,4 гликозидни връзки (в линейната част на молекулата) и α-1,6 гликозидни връзки (в страничните вериги). Амилопектинът, който съставлява 80-90% от приетата скорбяла е подобен на гликогена, но има по-малко разклонения, а амилозата е линеен полимер. С храната приемаме още дизахариди - лактоза и захароза (сукроза) и монозахариди - фруктоза и глюкоза.

В устната кухина скорбялата се атакува от *слюнната α-амилаза* (Фиг. 9.49, Табл. 9.8), която има pH оптимум 6,7. По тази причина, при попадане на храната в стомаха, действието на амилазата се потиска от ниското pH на стомашния сок.

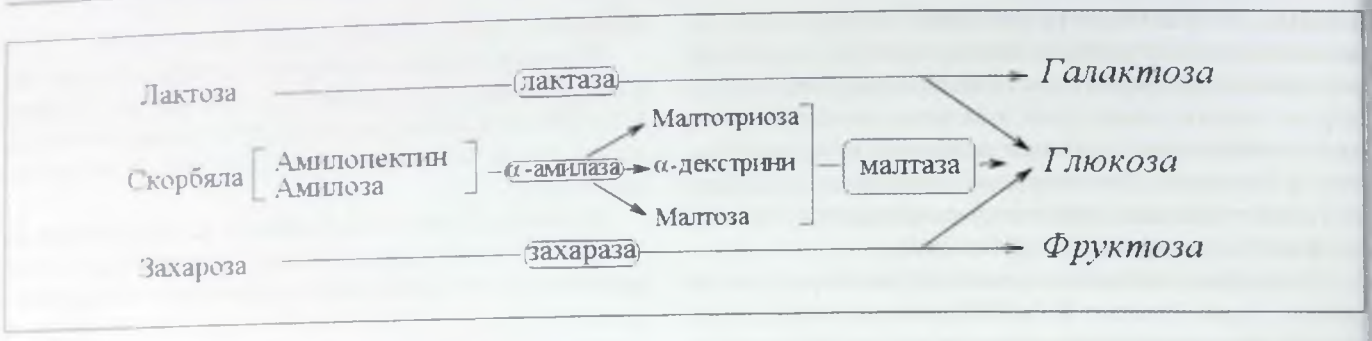
В тънкото черво полизахаридите се хидролизират от *панкреатичната α-амилаза*. Както слюнната, така и панкреатичната α-амилаза хидролизират само гликозидните връзки от типа α-1,4 и не повлияват връзките от тип α-1,6 и тези от типа α-1,4 с локализация в края на молекулата или непосредствено до мястото на разклоненията. По тази причина крайните продукти на α-амилазата са олигозахариди. Това са дизахаридът малтоза, тризахаридът малтотриоза, някои по-големи полимери с α-1,4 гликозидни връзки и α-декстрини, които са полимери на глюкозата, и които съдържат около 8 глюкозни молекули свързани чрез α-1,6 връзки.

В четковидния слой на тънкото черво олигозахаридите се атакуват от *олигозахаридазите*. Някои от тях имат повече от един субстрат. *Захаразата (сукразата)* хидролизира захарозата до глюкоза и фруктоза, *лактазата* хидролизира лактозата до глюкоза и галактоза, а *малтазата* разгражда малтозата до две молекули глюкоза.

Така пълното разграждане на въглехидратите до

Таблица 9.8. Смилане на хранителните вещества. Вид и място на действие на храносмилателните ензими. Терминът малки полипептиди се използва за полипептидите изградени от 5 до 7 аминокиселини.

	Въглехидрати	Белтъци	Нуклеинови киселини	Мазнини
Уста, фаринкс, хранопровод	Полизахариди → Слюнна амилаза → Малтоза; Дизахариди			Лингвална липаза
Стомах		Белтъци → Пепсин → Малки полипептиди		Стомашна липаза → Мастни киселини, моноацилглицероли
Лумен на тънко черво	Полизахариди → Панкреатична амилаза → Малтоза и др. Дизахариди	Полипептиди → Панкреатичен трипсин и химотрипсин → Малки полипептиди → Панкреатична карбоксипептидаза → Аминокиселини	ДНК и РНК → Панкреатични нуклеази → Нуклеотиди	Мастни капки (триацилглицероли, фосфолипиди, естери на холестерола) → Жлъчни соли → Емулгиране → Панкреатични липаза, фосфолипаза A_2, холестеролестераза → Смесени мицели (моноглицерол, холестерол, свободни мастни киселини, лизофосфатиди)
Епител на тънко черво (четковиден слой)	Дизахаридази (лактаза, малтаза) → Монозахариди	Олиго-, дипептиди, аминокиселини → Дипептидази, карбоксипептидази, аминопептидази → Аминокиселини	Нуклеотидази → Нуклеозиди → Нуклеозидази, фосфатази → Рибоза, дезоксирибоза, фосфатен йон	



Фигура 9.49. Механизми на смилане на поли- и дизахариди.

монозахариди става на два етапа: в лумена на стомашно-чревния тракт и в четковидния слой на ентероцитите на тънкото черво.

Целулозата е полимер изграден от глюкозни полимери, свързани чрез β-1,4 връзки, които амилазата на слюнката и панкреаса не могат да хидролизират. Преминали в дебелото черво, целулозните молекули частично се разграждат от бактериалната флора на дебелото черво.

Дефицитът на една или повече ологозахаридази може да предизвика диария и подуване на корема. Диарията е следствие от увеличаване на обема на тънкочревното съдържимо, което се предизвиква от осмотично активните олигозахариди, които остават в лумена, защото не могат да бъдат разградени и резорбирани. В дебелото черво бактериите разграждат някои от тях като по този начин още повече увеличават осмотично активните частици и задръжката на вода в лумена на червото. Подуването на корема се дължи на призводството на CO_2 и водород от дизахаридните остатъци, намиращи се в долната, част на илеума, и в колона.

Смилане на белтъци и нуклеинови киселини. Смилането на белтъците започва в стомаха в резултат на ензимната активност на *пепсините*. Като всички храносмилателни ензими, които разграждат белтъци, пепсините се секретират като проензими (пепсиногени), които в лумена на стомаха се активират от солната киселина и се превръщат в активни ензими. Главните клетки на стомашните жлези секретират пепсиногени, които имунохистохимично се делят на пепсиноген I и пепсиноген II. Пепсиноген I се секретира от жлезите в тялото на стомаха, а пепсиноген II се открива само в пилорната част на стомаха. Пепсините хидролизират пептидните връзки, в които участват аминокиселините фенилаланин и тирозин, в резултат на което се образуват разнообразни по вид малки полипептиди. Пепсините са най-активни при pH от 1,8 до 3,5 и тяхната активност силно намалява, когато стомашното съдържимо се смеси в дуоденума с алкалния панкреатичен секрет.

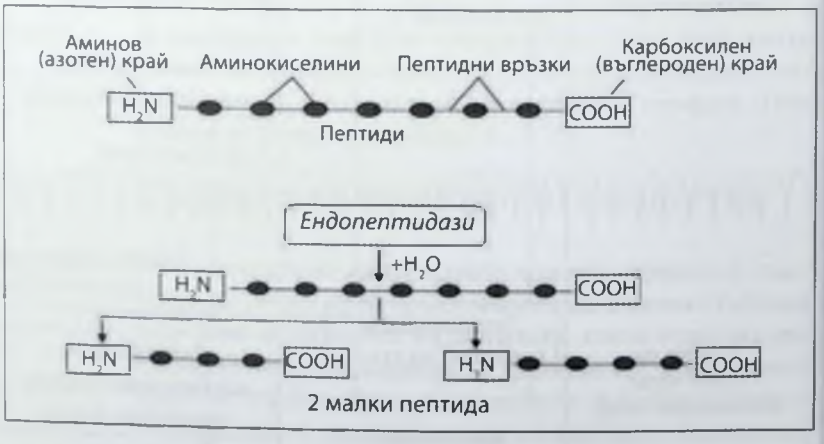
В стомаха се открива и ензимът *желатиназа*. Ензимната му активност предизвиква втечняване на желатина.

В тънкото черво малките полипептиди биват атакувани от силните протеолитични ензими на панкреаса и на тънкочревната мукоза. *Трипсинът, химотрипсинът* и *еластазата* са ендопептидази, които хидролизират вътрешните пептидни връзки (Фиг. 9.50). Панкреатичните *карбоксипептидази* са екзопептидази, които отцепват отделни аминокиселини от карбоксилния край на полипептидите (Фиг. 9.51). В резултат на действието на тези ензими в лумена на тънкото черво се образуват олигопептиди, дипептиди и свободни аминокиселини.

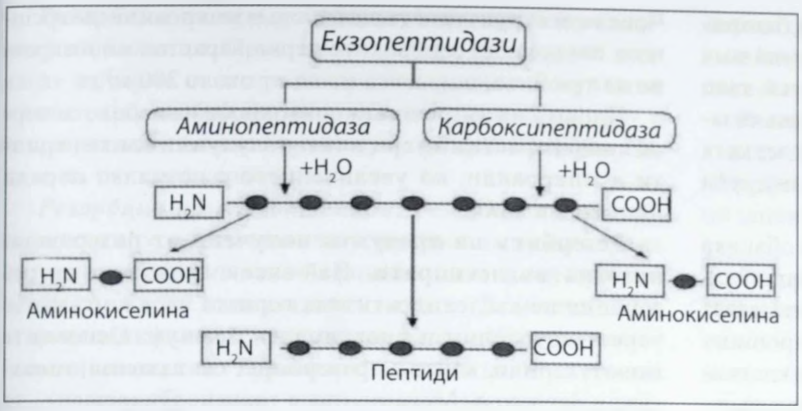
В четковидния слой на тънкото черво продължава отцепването на аминокиселини от локализираните там *аминопептидази, карбоксипептидази* и *дипептидази*. Някои ди- и трипептиди се транспортират вътре в клетката, където се хидролизират от *вътреклетъчните пептидази*. Така разграждането на белтъците до аминокиселини става на три места: в тънкочревния лумен, в четковидния слой и в цитоплазмата на ентероцитите.

Нуклеиновите киселини, ДНК и РНК, се разграждат в тънкото черво от панкреатичните *нуклеази* до нуклеотиди. *Нуклеотидазите* разцепват нуклеотидите до нуклеозиди и фосфорна киселина, и това протича в четковидния слой на тънкочревните ентероцити. След това *нуклеозидазите* и *фосфатазите*, отново в четковидния слой, довършват разграждането до рибоза, дезоксирибоза и фосфатен йон (Табл. 9.8).

Смилане на мазнини. Мазнините, които приемаме с храната се атакуват още в устната кухина от *лингвалната липаза*. Този ензим се секретира от жлезите на Ebner, разположени по дорзалната повърхност на езика като продължава да действа и на храната преминала в стомаха. Лингвалната липаза разгражда до 30% от консумираните мазнини и нейното значение е много голямо при липса на панкреатична липаза. Жлезите на стомаха също секретират *стомашна липаза*, значението й обаче не е голямо.



Фигура 9.50. Пептидна верига и механизъм на действие на ендопептидазите.



Фигура 9.51. Механизъм на действие на екзопептидазите.

Тъй като са воднонеразтворими, мазнините попаднали в стомаха агрегират в големи мастни капки, които „изплуват" в горната част на стомаха. Разграждането на тези мастни капки протича много бавно, тъй като те имат относително малка повърхност, а липолитичните ензими действат на повърхността на капките, защото са водноразтворими. Процесът на хидролиза на мазнините се ускорява в резултат на силните контракции на долната част на стомаха и тези на тънкото черво, които предизвикват механично разкъсване на големите мастни капки на по-малки капчици с диаметър около 1mm. Този процес се нарича *емулгиране на мазнините*. Фосфолипидите и жлъчните соли в жлъчния секрет, и фосфолипидите в храната не позволяват обратното сливане на малките капчици в големи, и допринасят мазнините да останат дълготрайно в емулгирано състояние, което е предпоставка за бързото им разграждане (Фиг. 9.52).

"Истинското" разграждане на мазнините започва в дуоденума, където се секретира най-важният ензим - *панкреатичната липаза*. Този ензим хидролизира 1- и 3- връзките на триглицеридите, но хидролизата на 2-връзката става много бавно, затова основните продукти от действието на ензима са свободни мастни киселини и 2-моноглицериди (Фиг. 9.53). Активността на липазата се увеличава от *колипазата*, която също се секретира от панкреаса. Самата колипаза се активира от трипсина в лумена на дуоденума. Тя действа като с единия си край се свързва с повърхността на мастната капка, а с другия с липазата и по този начин закотвя водноразтворимата липаза към повърхността на мастната капка.

Приетият с храната холестерол е главно под фомата на холестеролови естери, които се хидролизират от панкреатичната *холестеролестераза* до холестерол и свободни мастни киселини.

Фосфолипидите се разграждат от *панкреатичната фосфолипаза A_2* до лизофосфатиди и мастни киселини. Фосфолипаза A_2 се секретира от панкреаса като проензим и за активирането си изисква Ca^{2+} йони. Клетките на Панет, локализирани в Либеркюновите крипти също секретират фосфолипаза A_2.

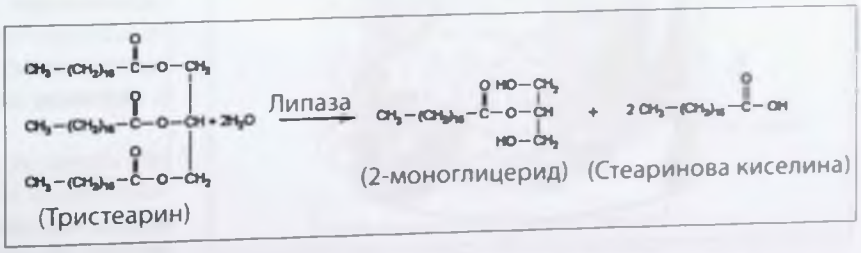
Резорбция в храносмилателната система

Процесът на резорбция на вещества и йони протича главно в червата, чийто епител притежава специализирани транспортни механизми.

Както при секрецията, така и при резорбцията пътищата за движение на молекули, и йони са два: трансцелуларен и парацелуларен. Водните молекули преминават и по двата начина, но за големите органични молекули плътните връзки между ентероцитите са непроницаеми. По тази причина те преминават трансцелуларно, като първо навлизат в клетката през апикалната й част, след което я напускат през базолатералната й част. Тъй като двойният фосфолипиден слой на клетъчната мембрана в голяма степен е непропусклив за водноразтворими молекули, транспортът на тези молекули през клетъчната мембрана става с помощта на мембранни транспортни белтъци.

Транспортните механизми на апикалната мембрана се различават от тези на базолатералната мембрана. Те се осъществяват от фиксирани в мембраната интегрални белтъци (белтъци преносители), които са уникални за този вид епителни клетки. Подобни има само в тубулите на бъбрека. Базолатералните им механизми са

Фигура 9.52. Емулгиране на мазнини от жлъчни соли и фосфолипиди. Структурно представяне на молекула на жлъчна сол. Способността си да емулгират жлъчните соли дължат на това, че молекулите им имат две части: хидрофобна (мастноразтворима) и хидрофилна (водноразтворима).



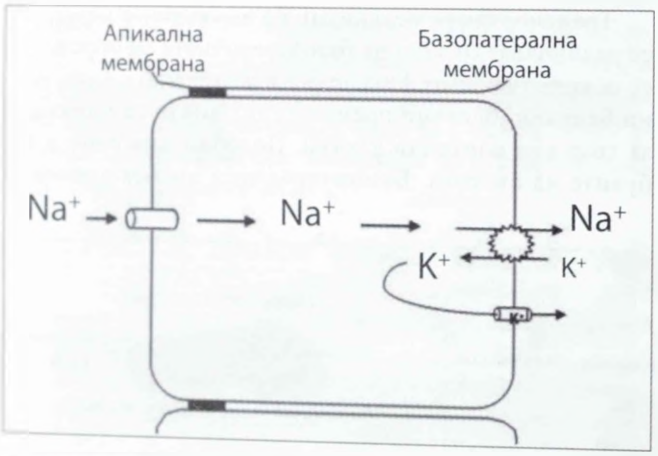
Фигура 9.53. Механизъм на смилане на триглицеридите. МК - мастни киселини.

сходни с тези на другите неендотелни клетки, например локализираната там Na^+/K^+ помпа. Тази помпа има голямо значение за процесите на резорбция, тъй като поддържа висок електрохимичен градиент за навлизащите през апикалната мембрана Na^+ йони, а клетката използва енергията на този поток за пренос и на други йони и молекули (Фиг. 9.54).

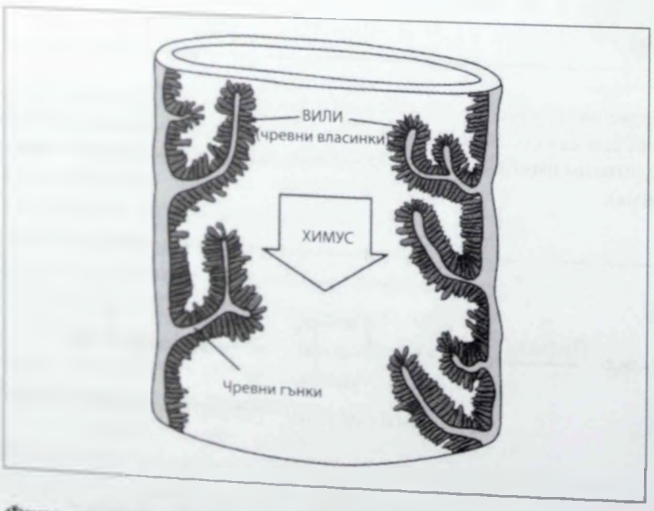
Трябва да се има предвид още, че епителната обвивка на стомашно-чревния тракт е изградена от функционално различни клетки, които от своя страна притежават различни транспортни механизми. Освен това проницаемостта на плътните връзки между ендотелните клетките по хода на стомашно-чревния тракт не е един и същ.

Енергийните потребности на чревната лигавица са много големи и това се дължи на високата активност на процесите на резорбция и секреция, на употребата на голямо количество енергия за синтеза на белтъци, както и за пролиферация на ентероцити.

Анатомична основа на резорбцията. В тънкото черво мукозата образува кръгови гънки, повърхността на които допълнително се увеличава от формирането на миниатюрни източвания, наречени чревни власинки или вили (Фиг. 9.55). Между власинките се намират отворите на Либеркюновите крипти. Криптите и вилите са покрити с цилиндричен епител, апикалната повърхност, на който притежава субмикроскопични микровили.



Фигура 9.54. Ентероцит - модел на универсален механизъм за резорбция, който използва енергията на Na^+ поток.



Фигура 9.55. Вътрешна повърхност на тънко черво.

Чрез тези структури: гънки, вили и микровили, вътрешната повърхност на тънкото черво нараства многократно на три нива, и достига площ от около 200 $м^2$.

Площта на вътрешната повърхност на дебелото черво също нараства на три нива: полулунни гънки, крипти и микровили, но увеличението е по-малко поради липсата на вили.

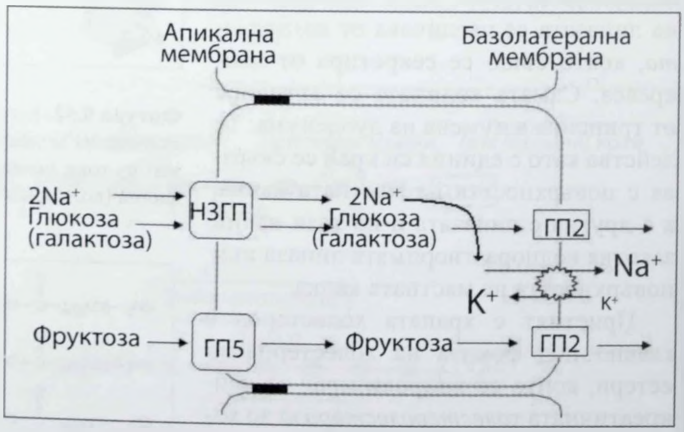
Резорбция на продукти получени от разграждането на въглехидрати. Най-висок капацитет за резорбция на въглехидрати има горната част на тънкото черво – дуоденум и проксимален йеюнум. Основните монозахариди, които се резорбират са: глюкоза, галактоза и фруктоза. Механизмът е трансцелуларен.

Резорбция на глюкоза и галактоза. Глюкозата и галактозата активно се резорбират през апикалната част на клетъчната мембрана, чрез транспортен белтък, наречен *Na^+-зависим глюкозен преносител*. Транспортният белтък пренася два Na^+ йона и една молекула глюкоза или галактоза и използва енергията на Na^+ градиент (Фиг. 9.56). Този градиент се създава от Na^+/K^+ помпата, локализирана по базолатералната мембана на клетката. Навлезлите в клетката глюкозни и галактозни молекули се транспортират чрез механизма на улеснената дифузия през базолатералната част на мембраната до междуклетъчното пространство, откъдето попадат в кръвообращението. Транспортният белтък отговорен за извеждането на глюкозата и галактозата от клетката се нарича *глюкозен преносител 2*. Максималният транспорт на глюкоза в тънкото черво е 120 g/h.

Резорбцията на фруктозата се осъществява по механизма на улеснената дифузия с помощта на апикално разположен транспортен белтък, наречен *глюкозен преносител 5*. Този преносител е силно специфичен за фруктозата и не се повлиява от другите монозахариди. Фруктозата напуска ентероцита по същия механизъм, по който го напускат глюкозата и галактозата - с участието на *глюкозен преносител 2* (Фиг. 9.56).

Пентозите се резорбират чрез проста дифузия.

Въглехидратите, които не се резорбират в тънкото черво достигат до дебелото черво, където бактериалната флора ги метаболизира до късоверижни мастни киселини, които се резорбират от ентероцитите на колона. Лигавицата на дебелото черво не резорбира монозахариди.



Фигура 9.56. Механизми за транспорт на глюкоза (галактоза) и фруктоза през ентероцит. НЗГП - Na^+-зависим глюкозен преносител; ГП 5 – апикален преносител за фруктоза; ГП 2 - глюкозен преносител 2.

Резорбция на продукти получени от разграждането на белтъци. Приетите с храната белтъци се подлагат на серия от хидролизиращи процеси. Резултатът е смес от аминикиселини и олигопептиди (ди-, три- и тетрапептиди), които бързо се резорбират от ентероцитите на тънкото черво.

Резорбция на олигопептиди. Резорбцията на олигопептиди се осъществява от мембранна транспортна система, която има висок афинитет към ди- и трипептидите и нисък към тетрапептидите. Тази система е стереоспецифична и предпочита пептиди изградени от L-аминикиселини. Транспортът на пептиди се усилва от трансмембранната електрохимична потенциална разлика на H^+ катион, която се създава от Na^+/H^+ обменник, локализиран в апикалната мембрана на ентероцитите. Обменникът създава кисел микроклимат около повърхността на четковидния слой, който улеснява резорбцията на ди- и трипептидите (Фиг. 9.57).

Йеюнумът има най-голям капацитет за резорбция на олигопептиди. Повечето от пептидите, които навлизат в клетката се разграждат от вътреклетъчните пептидази до отделни аминокиселини, които от своя страна напускат клетката през базолатералната й мембрана и попадат в кръвообращението. Една част от ди- и трипептидите се транспортират през базолатералната мембрана чрез преносител за олигопептиди. Такива са например дипептидите, които съдържат пролин и които трудно се хидролизират. Природата на преносителя за тези пептиди не е добре изследвана.

Резорбция на аминокиселини. Аминокиселините се резорбират с помощта на специфични транспортни системи. От петте транспортни механизма, локализирани в четковидния слой на тънкото черво, три са Na^+ - зависими и два са Na^+ - независими (Табл. 9.9). Някои хидрофобни аминокиселини преминават трансцелуларно по механизма на простата дифузия.

Таблица 9.9. Механизми за транспорт на аминокиселини през четковидния слой на тънкото черво.

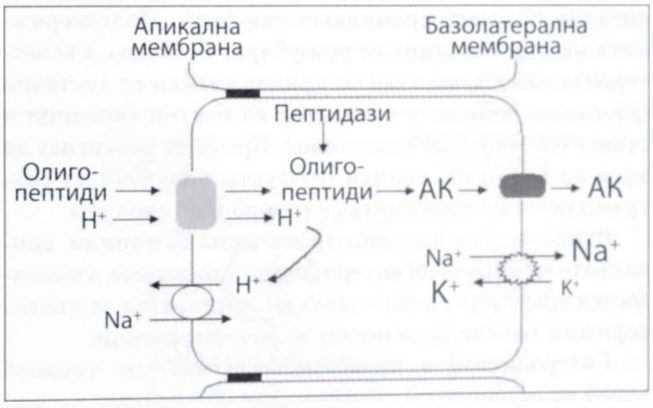
ВИД ТРАНСПОРТ	ПРЕДПОЧИТАН СУБСТРАТ
Na^+ - зависим транспорт	Неутрални аминокиселини Кисели аминокиселини Имино-киселини (пролин и хидроксипролин)
Na^+ - независим транспорт	Неутрални аминокиселини с хидрофобни странични вериги Основни аминокиселини

Базолатералният транспорт на аминокиселините също се осъществява чрез преносители някои, от които са Na^+ - зависими. Не са известни преносители на киселите аминокиселини: глутамин, глутамат и аспартат. Вероятни тези киселини директно се включват в метаболизма на клетките.

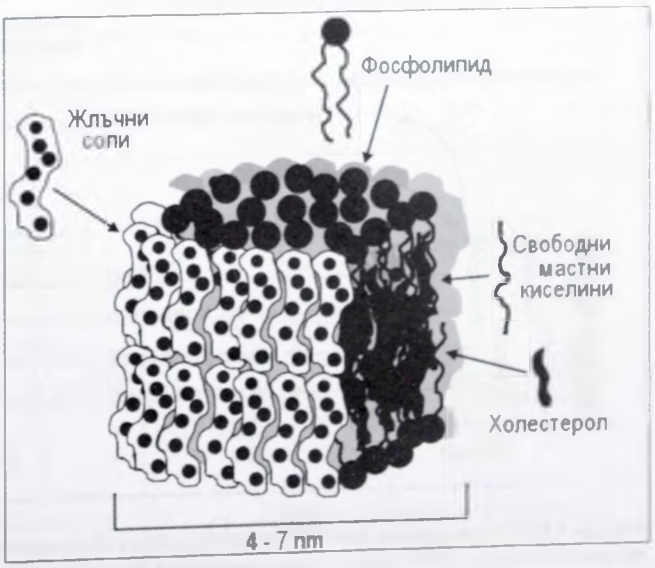
Резорбция на несмлени (интактни) белтъци. Резорбцията на интактни белтъци става чрез механизмите на ендоцитоза (апикално) и екзоцитоза (базолатерално) на мембраната на ентероцита. Капацитетът за резорбция на интактни белтъци е много по-голям при детето, отколкото при възрастния. Тези механизми позволяват на кърмачето да използва готовите антителата в майчиното мляко за имунната си защита в периода, докато започне само да произвежда антитела.

Резорбция на интактни белтъци осъществяват и М-клетките, разположени в ендотела на тънкото черво (Фиг. 9.12; Фиг. 9.13). Тези клетки транспортират белтъци (антигени) до lamina propria на чревната лигавица.

Резорбция на продукти получени от разграждането на мазнини. Освен че емулгират мазнините, жлъчните соли формират *смесени мицели* заедно с продуктите получени от хидролизата на мазнините. Самите мицели представляват цилиндрични агрегати с размери от 4 до 7 nm, които съдържат 20 - 30 липидни молекули (Фиг. 9.58). Във вътрешността на мицела се разполагат най-силно хидрофобните молекули: холестерол, дълговерижни мастни киселини и някои мастноразтворими витамини. По-периферно се нареждат молекулите на моноглицеридите и лизофосфатидите, които са ориентирани с хидрофобните си краища навътре. Най-повърхностно се разполагат жлъчните соли, които са обърнати с хидрофилните си части към водната фаза на химуса. По този начин целият мицел става водноразтворим и това го прави ефективен транспортен механизъм за водननеразтворими продукти.



Фигура 9.57. Механизъм за транспорт на олигопептиди. АК - аминокиселини.



Фигура 9.58. Смесен мицел.

За да формират мицели, жлъчните соли трябва да имат определена минимална концентрация, наречена *критична концентрация за формиране на мицели*. Нормално след контракцията на жлъчния мехур, концентрацията на жлъчните соли в дуоденума е по-голяма от необходимата за формиране на мицели.

Резорбцията на продуктите получени от разграждането на мазнините започва от мицелната фаза. Смесените мицели, които са водноразтворими и достатъчно малки, лесно дифундират между микровилите в четковидния слой. Те непрекъснато се разпадат и реформират. При разпадането си мицелите освобождават цялото си съдържимо от различни липидни молекули, затова и струпването на мицели непосредствено до апикалната част на ентероцитите създава условия за поддържане на много висока концентрация на продуктите, получени от разграждането на мазнините.

Транспорт през апикалната клетъчна мембрана. Попадналите в четковидния слой мастноразтворими моноглицериди, холестерол, лизофосфатиди, както и другите липидни продукти свободно дифундират през апикалната мембрана на ентероцитите (Фиг. 9.59). Киселата микросреда на четковидния слой усилва още повече дифузията, особено на мастните киселини, тъй като ги прави по-силно мастноразтворими. Мастните киселини с къса и средна по дължина въглеродна верига (до 12 атома) преминават най-бързо. Дълговерижните мастни киселини се резорбират по-бавно, а холестеролът най-бавно, така че придвижвайки се дистално (аборално) мицелите обедняват на мастни киселини и стават по-богати на холестерол. Преди да достигнат до края на йеюнума, всички продукти получени от разграждането на мазнините се резорбират напълно.

Въпреки, че е напълно проницаема за липиди, апикалната мембрана на ентероцитите притежава и специфичен транспортен Na^+ - зависим преносител за дълговерижни мастни киселини и за лизофосфатиди.

Ентероцитите в проксималната част на тънкото черво не резорбира жлъчните соли и те остават в чревния лумен, готови да образуват нови мицели.

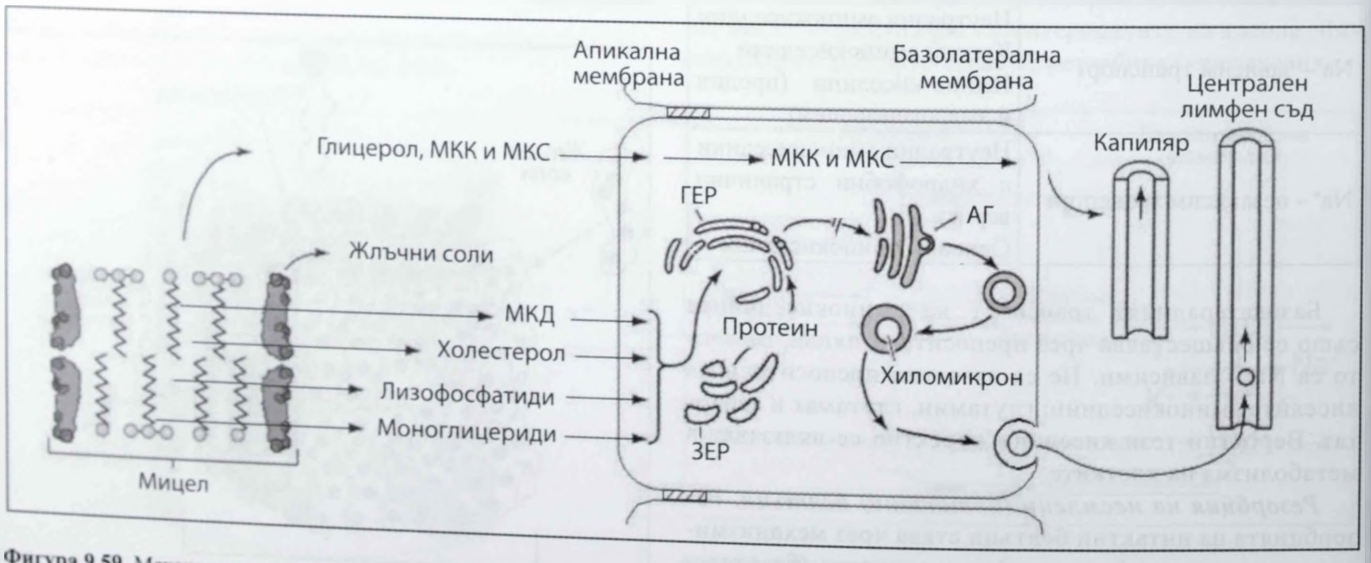
Цитоплазмен транспорт и вътреклетъчна ресинтеза на продуктите получени от хидролизата на мазнините. В цитоплазмата на ентероцитите се намират два вида белтъци, които пренасят навлезлите дълговерижни мастни киселини и холестерола до гладкия ендоплазматичен ретикулум на клетката, където протича процес на ресинтеза на триглицериди, холестеролови естери и фосфолипиди. По този начин транспортните белтъци не позволяват образуването на мастни капчици в цитоплазмата на клетката, а протичащата ресинтеза поддържа дифузията през апикалната мембрана.

Вътре в ретикулума протича формиране на *прехиломикрони*. Те представляват струпвания от ресинтезирани и ново синтезирани от ентероцита триглицериди и холестеролови естери, които отвън се покриват с обвивка от фосфолипиди и *аполипопротеини*. Прехиломикроните се транспортират до апарата на Голджи, където претърпяват известни промени и се превръщат в *хиломикрони*.

Транспорт през базолатералната клетъчна мембрана. Мастните киселини с къси и със средни по дължина вериги, които са по-силно водноразтворими от останалите липиди, преминават директно през клетката и попадат в междуклетъчното пространство, а от там в капилярите, и в порталното кръвообращение (Фиг. 9.59).

Хиломикроните напускат клетката чрез екзоцитоза и от междуклетъчното пространство попадат в централния лимфен съд на чревната вила. Твърде големият им размер (от 75 до 1200 nm) не позволява преминаването им през порите на капилярите, а само през стената на широко фенестрирания лимфен съд.

Резорбция на електролити. Епителният слой на лигавицата на червата е специализиран в транспорт на електролити. Неговите „поляризирани" клетки притежават голям брой транспортни белтъци, каналчета и помпи, които им позволяват ефективен пренос на голямо количество соли. Количеството и вида на елек-



Фигура 9.59. Механизми на трансцелуларна резорбция на продуктите, получени от разграждането на мазнините. ГЕР - гладък ендоплазматичен ретикулум; ЗЕР - зърнест ендоплазматичен ретикулум; АГ - апарат на Голджи; МКК - мастни киселини с къса въглеродна верига; МКС - мастни киселини със средна по дължина въглеродна верига; МКД - мастни киселини с дълга въглеродна верига.

тролитите в чревния лумен зависи от вида на приетата храна, но към тях се прибавят и електролитите от секретите на слюнните жлези, стомашните жлези, панкреаса и черния дроб. В следващия материал ще бъдат разгледани клетъчните механизмите за резорбцията на някои по-важни електролити.

Резорбция на натриеви йони. Резорбция на Na^+ йони се осъществява по цялата дължина на червата. Na^+ прониква през апикалната мембрана на ентероцита чрез различни механизми, но основната причина, която създава условия за движението му е Na^+/K^+ помпа, която поддържа неговия висок електрохимичен градиент (Фиг. 9.54).

В тънкото черво Na^+ йони навлизат през апикалната мембрана на ентероцитите чрез транспортните белтъци за глюкоза и галактоза (Фиг. 9.56), и за аминокиселини (Табл. 9.10). Максимално активиране на тези механизми и съответно максимална резорбция на Na^+ се наблюдава в постпрандиалния период, когато концентрацията на хранителните вещества в лумена на тънкото черво е най-висока. Тези механизми са електрогенни. Те предизвикват нарастване на електроотрицателността на съдържимото в чревния лумен, а това предизвиква резорбция на Cl^- йони.

Друг механизъм за резорбция на Na^+ е този, осъществяван чрез електронеутралният Na^+/H^+ обменник, локализиран по апикалните мембрани на ентероцитите на тънкото и дебелото черво (Фиг. 9.57). Този механизъм се стимулира при подкиселяване на клетката или алкализиране на съдържимото в чревния лумен.

Електрогенна Na^+ резорбция се осъществява и в дебелото черво през амилорид-чувствителни Na^+ - каналчета, разположени в апикалната мембрана на ентероцитите. Алдостеронът усилва този вид резорбция като увеличава навлизането на Na^+ през апикалната мембрана и активира Na^+/K^+ помпа.

Резорбция на хлорни йони. Резорбцията на Cl^- йони е пасивен процес, който се осъществява трансцелуларно и парацелуларно при наличие на електрохимичен градиент за Cl^-. И при двата случая, предхождащата електрогенна резорбция на Na^+ е тази, която създава условия за резорбция на Cl^- и този механизъм се нарича *потенциал-зависима Cl^- резорбция* (Фиг. 9.60).

Cl^- йони навлиза в клетката и чрез електронеутрален (Cl^-/HCO_3^-) антипортен обменник.

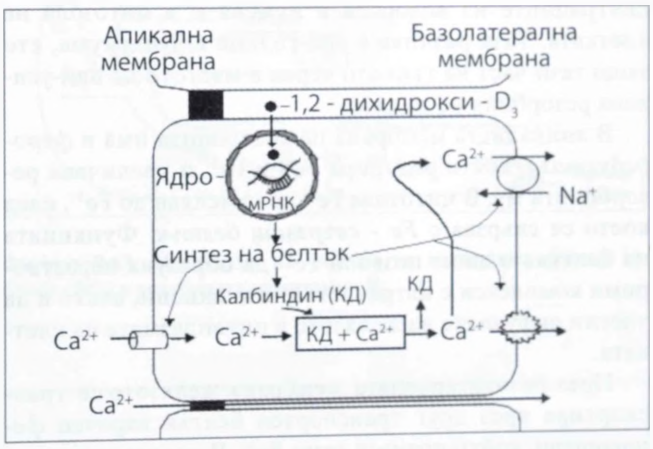
Резорбция на калиеви йони. Резорбцията на K^+ йони не изисква специален механизъм. Тя се осъществява парацелуларно при наличието на концентрационен градиент с посока от лумена към интерстициума на червата.

В дисталната част на дебелото черво се осъществява активна резорбция на калий с участието на H^+/K^+ помпа, локализирана в апикалната мембрана на ентероцитите.

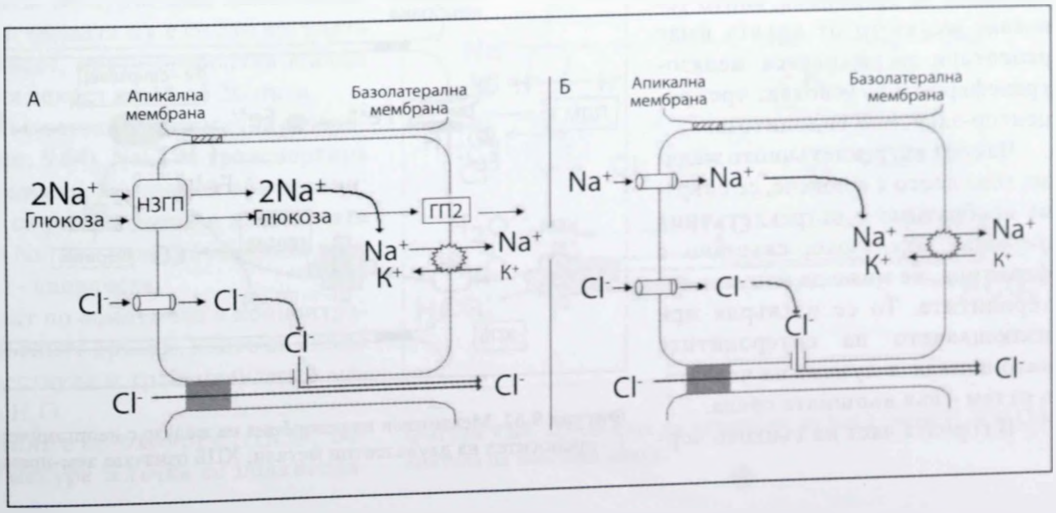
Резорбция на калциеви йони. Ca^{2+} йони в тънкото черво идват от стомашно-чревните секрети и от храната. Ca^{2+} се резорбира трансцелуларно и парацелуларно.

Трансцелуларната резорбция на Ca^{2+} се осъществява в дуоденума и се контролира от витамин D_3. Тя протича на три етапа: 1. Ca^{2+} навлиза по електрохимичен градиент в клетката през Ca^{2+} - каналчета ; 2. Вътре в клетката Ca^{2+} се свързва с белтъка *калбиндин*. Това свързване осигурява ниска вътреклетъчна концентрация на Ca^{2+} и съответно висок ектрохимичен градиент; 3. Ca^{2+} напуска клетката с участието на калциева помпа и Na^+/Ca^{2+} обменник, локализирани по базолатералната мембрана на ентероцитите (Фиг. 9. 61).

Активната форма на витамин D (1,25 - дихидрооксихолекалциферол) стимулира и трите стъпала на резорбция на Ca^{2+} йон, но най-силно повлиява синтезата на калбиндина.



Фигура 9.61. Механизъм на трансцелуларна резорбция на Ca^{2+}.



Фигура 9.60. Клетъчен модел на резорбция на Cl^-. А - Ентероцитна клетка на тънко черво. Електродвижещата сила за резорбция на Cl^- се създава от електрогенната резорбцията на Na^+ и глюкоза; Б - Ентероцитна клетка на дебело черво. Електродвижещата сила за резорбция на Cl^- се създава чрез електрогенна резорбция на Na^+ през амелорид-чувствителни Na^+ - каналчета. НЗГП означава Na^+-зависим глюкозен преносител; ГП 2 означава глюкозен преносител *2*.

Една голяма част от Ca^{2+} се резорбира парацелуларно. Този механизъм се включва, когато концентрацията на калция в чревния лумен силно нарасне, най-често в резултат на резорбция на вода. Този механизъм не се регулира от витамин D.

Резорбция на желязо. Желязото е жизнено важен за метаболитната функция на организма елемент. Той участва в структурата на: глобиновите белтъци, които пренасят O_2; ензимите, които пренасят електрони и в цитохромите. Свободното желязо може да генерира свободни радикали, които увреждат клетката. Затова процесите на резорбция и натрупване на запаси от желязо в клетките на организма се регулират много прецизно.

От общото количество желязо, което постъпва в храносмилателната система, в тънкото черво се резорбират само около 20%. Ограничената резорбция се дължи на това, че Fe^{3+} формира неразтворими соли и съединения с хидроксилни, фосфатни и хидрогенкарбонатни аниони, с фитин, танини и др. Ниското pH на стомашния сок увеличава разтворимостта на тези съединения и увеличава резорбцията на желязо.

Много важно място в регулация на Fe - хомеостаза при човека е епителът на проксималната част на тънкото черво (Фиг. 9.62). Апикалната мембрана на тези ентероцити притежава *преносител на двувалентни метали 1*, който осъществява симпортен пренос на Fe^{2+} и H^+. Преносителят използва енергията на H^+ градиент, а големината на последния зависи от разликите в концентрациите на водорода в лумена и в цитозола на клетката. Тази разлика е най-голяма в дуоденума, ето защо тази част на тънкото черво е мястото на най-усилена резорбция на желязо.

В апикалната мембрана на ентероцита има и *феоредуктаза*, която редуцира Fe^{3+} в Fe^{2+} и увеличава резорбцията му. В цитозола Fe^{2+} се окислява до Fe^{3+}, след което се свързва с *Fe - свързващ белтък*. Функцията на белтъка е да не позволи Fe^{3+} да образува неразтворими комплекси с вътреклетъчните аниони, както и да улесни дифузията на желязото в цитоплазмата на клетката.

През базолатералната мембрана желязото се транспортира чрез друг транспортен белтък наречен *феропортин*, който пренася само Fe^{2+}. В кръвта желязото се свързва с друг транспортиращ белтък, наречен *трансферин*. Клетките на организма, които усвояват желязото от кръвта имат рецептори за комплекса желязо-трансферин и го усвояват чрез рецептор-зависима ендоцитоза.

Част от вътреклетъчното желязо, това което е в повече, се свързва необратимо с вътреклетъчния *феритин*. Желязото, свързано с феритина, не може да напуска ентероцитите. То се изхвърля при излющването на ентероцитите като попада в лумена на червата, а оттам - във външната среда.

В горната част на тънкото черво протича резорбция и на желязо с органичен произход (хемоглобин и миоглобин). То се резорбира като хем с участието на *хем-пренасящ белтък*. Вътре в ентероцита *хем-оксигеназата* отделя желязото от хема, след което в клетката протичат процесите, описани по-горе при резорбцията на желязо с неорганичен произход (Фиг. 9.62).

Резорбция на вода. Количеството течност, която храносмилателната система резорбира всеки ден е около 8 - 9 литра (2 литра приета течност плюс около 7 литра стомашно-чревна секреция). От нея в стомаха се резорбира незначително количество. Основното място за резорбция на H_2O са червата. 83-84% от нея се резорбират в тънкото черво, а останалото количество преминава през илеоцекалната клапа в дебелото черво. Там допълнително се резорбират още 16-17%. Във външната среда с фекалиите се губят само около 100 ml вода.

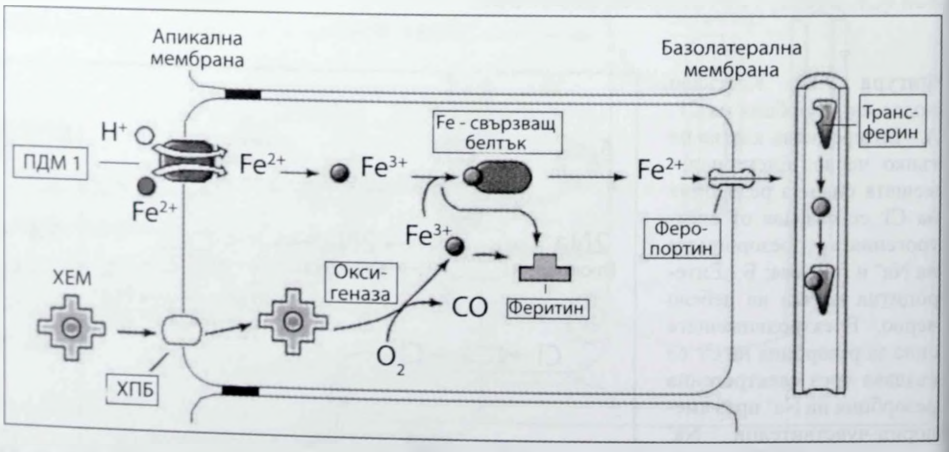
Резорбцията на H_2O е пасивен процес, при който водните молекули преминават през парацелуларни и/или трансцелуларни пътища в отговор на осмотичен градиент създаден от резорбцията на Na^+, Cl^- и други разтворими съставки.

Резорбция на водноразтворими витамини. Водноразтворимите витамини са група съединения, жизнено важни за функциониране на клетките, които организмът не може сам да синтезира (с няколко изключения). По тази причина храносмилателната система има изключително значение за поддържане и регулиране на количеството на тези съединения в организма. Повечето водноразтворими витамини се резорбират чрез специализирани транспортни системи, някои от които са Na^+- зависими, а други са Na^+ - независими (Табл. 9.10).

Тъй като 10% -15% от хората над 60 години страдат от недостиг на витамин B_{12} механизмите, чрез които този витамин се резорбира са разгледани по-подробно.

Резорбция на витамин B_{12} (кобаламин). По-голямата част от *витамин B_{12}*, който приемаме с храната, е свързан с белтъци. В стомаха пепсинът и ниското pH предизвикват освобождаването му от белтъците. Свободният витамин B_{12} се свързва с *хаптокорина (R-белтък)*, който е гликопротеин и се секретира от слюнните и стомашните жлези.

Пристенните клетки на стомашните жлези секре-



Фигура 9.62. Механизми на резорбция на желязо с неорганичен и органичен произход. ПДМ 1 - преносител на двувалентни метали; ХПБ означава хем-пренасящ белтък.

Таблица 9.10. Механизми и място на резорбция на водноразтворими витамини.

Витамини	Транспортен механизъм	Място на резорбция
Аскорбинова киселина (Витамин С)	Na^+- зависим транспорт	Дистална част на тънко черво
Биотин (Н)	Na^+- зависим транспорт	Проксимална част на тънко черво
Биотин, произведен от бактериите в дебелото черво	Na^+- зависим транспорт	Дебело черво
Фолиева киселина	Улеснена дифузия	Проксимална част на тънко черво
Никотинова киселина (B_3)	Na^+- зависим транспорт?	Тънко черво
Пантотенова киселина	Na^+- зависим транспорт	Тънко черво
Пантотенова киселина, произведена от бактериите в дебелото черво	Na^+- зависим транспорт	Дебело черво
Пиридоксин (B_6)	Na^+-независим транспорт?	Тънко черво
Рибофлавин (B_2)	Na^+-независим транспорт	Проксимална част на тънко черво
Тиамин (B_1)	Na^+-независим транспорт	Проксимална част на тънко черво
Витамин B_{12}	Рецептор-зависима ендоцитоза	Дистална част на тънко черво

тират т.н. *вътрешен фактор на Castle*, който е много важен за резорбцията на витамин B_{12}. Витамин B_{12} и вътрешният фактор не се свързват в кисела среда, затова те се придвижват разделени до дуоденума. Киселата среда обаче усилва свързването на витамин B_{12} с хаптокорина и когато комплексът витамин B_{12} – хаптокорин достигне дуоденума, панкреатичните протеази го разграждат.

Освободеният витамин B_{12} се свързва с вътрешния фактор и образува нов комплекс, който е високо устойчив на действието на ензимите в тънкото черво (Фиг. 9.63).

Следващата стъпка от процеса на резорбция е свързване на комплекса витамин B_{12} - вътрешен фактор със специализирани рецептори, разположени по апикалната мембрана на ентероцитите от крайната част на илеума. Това свързването изисква наличието на Ca^{2+} йони. В ентероцита комплексът попада по механизма на рецептор-зависимата ендоцитоза. Без да е свързан с витамин B_{12}, вътрешният фактор не се резорбира.

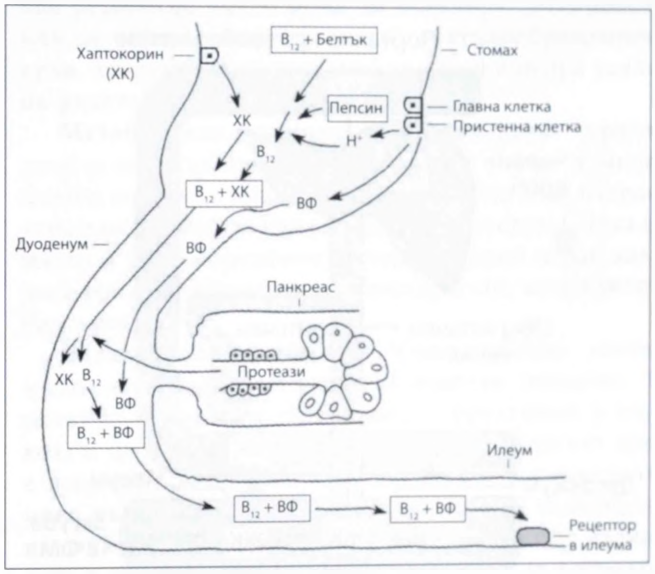
Вътре в лизозомите на ентероцитите настъпва освобождаване на витамин B_{12} от вътрешния фактор, след което витамин B_{12} се свързва с транспортен белтък, наречен *транскобаламин II* . Под тази форма, най-вероятно по механизма на екзоцитозата, той попада в междуклетъчното пространство, а от там в порталното кръвообращение и накрая се складира в черния дроб.

Резорбция в жлъчния мехур. В жлъчния мехур се складира жлъчката, секретирана от черния дроб в периодите между храненията. Мехурът има малък капацитет - 30 до 50 ml, но лигавицата му е силно нагъната и има висока пропускливост, което позволява висока концентрация на жлъчния секрет от 10 до 20 пъти.

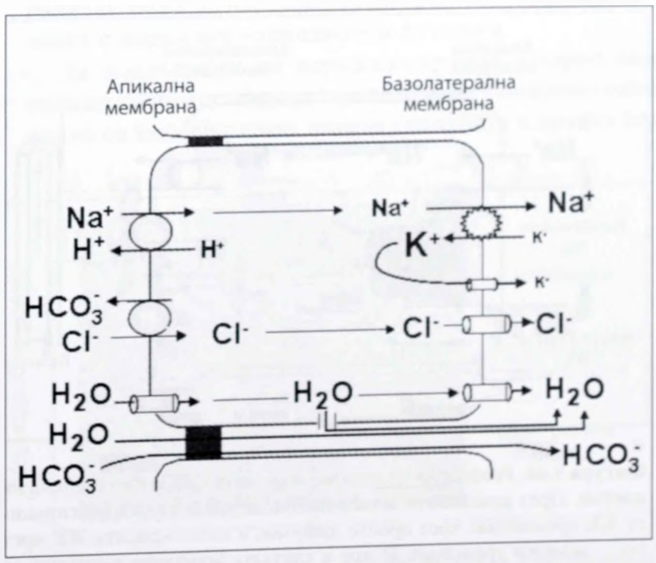
В жлъчния мехур се осъществява изотонична резорбция на NaCl и $NaHCO_3$ (Фиг. 9.64). NaCl се транспортира в епителната клетка чрез електронеутрални обменници: Na^+/H^+ и Cl^-/HCO_3^-, които са разположени в апикалните мембрани. Базолатерално Na^+ йон напуска клетката чрез Na^+/K^+ помпа, а Cl^- през Cl^-- каналчета.

H_2O и HCO_3^- преминават по осмотичен и концентрационен градиент през плътните връзки, които са силно проницаеми за тях. Съществува и трансцелуларен механизъм за резорбция на H_2O.

Тъй като Na^+/H^+ обменник е по-бърз от Cl^-/HCO_3^- обменник, складираната в мехура жлъчка се подкиселя-



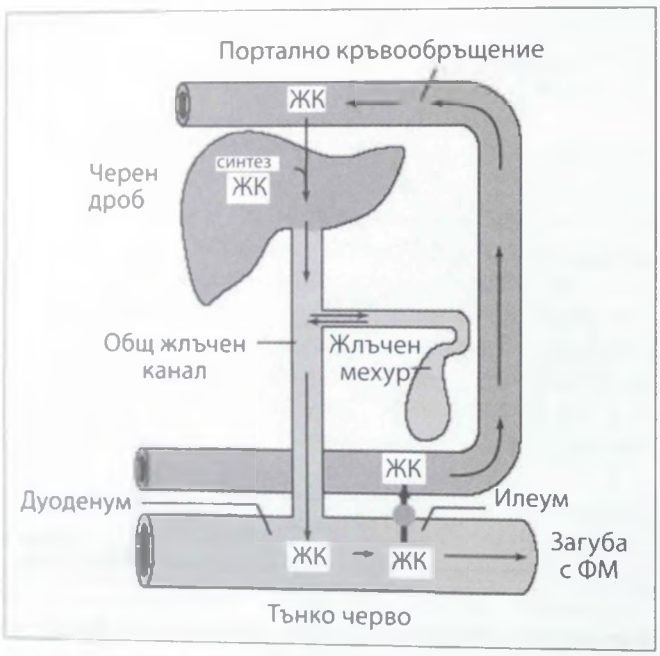
Фигура 9.63. Механизъм на участие на вътрешния фактор на Castle (ВФ) в резобцията на витамин B_{12}.



Фигура 9.64. Механизми на резорбция на NaCl, $NaHCO_3$ и H_2O в епитела на жлъчния мехур.

ва. Киселото pH на мехурната жлъчка увеличава разтворимостта на калциевите соли в нея и предотвратява образуването на жлъчни камъни.

Резорбция и ентерохепатална циркулация на жлъчни киселини. Резорбцията на жлъчните киселини става в дисталната част на тънкото черво, откъдето чрез порталното кръвообращение те достигат до черния дроб и отново чрез чернодробния секрет се връщат в лумена на стомашно-чревния тракт (Фиг. 9.65). Този кръговрат на (около 3 g) жлъчни киселини се нарича *ентерохепатална циркулация на жлъчните киселини* и се осъществява от 4 до 12 пъти на ден. Това значи, че за едно денонощие от черния дроб в лумена на храносмилателния тракт попадат от 12 и 36 g жлъчни киселини, от които само 600 mg се губят с фекалните маси. Загубата на жлъчни киселини непрекъснато се възстановява чрез синтеза на нови жлъчни киселини в клетките на черния дроб.



Фигура 9.65. Ентерохепатална циркулация на жлъчни киселини. ЖК – жлъчни киселини; ФМ – фекални маси.

Фигура 9.66. Резорбция на жлъчни киселини (ЖК) през епитела на илеума. През апикалната мембрана на ентероцита неконюгираните ЖК преминават чрез проста дифузия, а конюгираните ЖК чрез Na^+ - зависим транспорт. Вътре в клетката жлъчните киселини се свързват с белтък. Транспортът им през базолатералната мембрана най-вероятно се осъществява чрез анионен обменник.

Нормално в проксималната част на тънкото черво жлъчните киселини се намират в конюгирана форма с глицина и таурина. При придвижването си към дисталната част на тънкото черво, някои от чревните бактерии, чийто брой в тази част на тънкото черво е значителен, предизвикват деконюгиране и/или дехидроксилиране на част от жлъчните киселини. И двата вида жлъчни киселини (конюгирани и неконюгирани) се резорбират много ефективно чрез различни транспортни механизми, така че преди да стигне до цекума, чревният химусът вече почти не съдържа жлъчни киселини (Фиг. 9.66). Ако някакво количество жлъчни киселини достигне до дебелото черво, част от него се резорбира, а останалото се губи с изпражненията. Попадналите в кръвта жлъчни киселини се свързват с плазмени албумини, които ги пренасят до хепатоцитите.

ФИЗИОЛОГИЯ НА ЧЕРЕН ДРОБ

Черният дроб е най-големият орган в човешкия организъм с тегло около 1500 g (2% от телесното тегло). Той има стратегическо място в съдовата система и получава венозна кръв от вратната вена, която дренира стомаха, панкреаса, слезката, тънкото и дебелото черво. С тази си позиция, черният дроб играе ключова роля в усвояването на хранителните вещества, резорбирани от лумена на тънкото черво, в складирането на витамини и желязо, в „изчистването" на кръвта от вредни субстанции, бактерии и паразити, попаднали от храносмилателния тракт, в смилането на хранителните вещества (секреция на жлъчка), както и в извършването на много други функции, свързани с хомеостазата на вътрешната среда на организма.

Функционална морфология на черния дроб

Чернодробно делче. Най-малката функционално-морфологична единица на черния дроб е *чернодробното делче*. То има многоъгълна форма и размери в порядъка на няколко милиметра (Фиг. 9.67). В черния дроб се съдържат от 50000 до 100000 делчета.

Всяко едно от тях е изградено от огромен брой пластинки, наредени като спици около централната вена. Самите пластинки са изградени от един или два слоя хепатоцити, подредени подобно на тухлен зид (Фиг. 9.68). Между пластинките се формират тесни цепковидни пространства, наречени *синусоиди*, стените на които са покрити с ендотелни клетки. Между ендотела и хепатоцитите се формира перисинусоидно пространство, наречено *пространство на Disse*, което се дренира в лимфните съдове, разположени между делчетата. Апикалните мембрани на съседните хепатоцити формират мали *жлъчни каналчета*, които са напълно изолирани от екстрацелуларното пространство (Фиг. 9.69). Секретираната от хепатоцитите жлъчка попада в тази каналчеста система, от която се придвижва към по-широки канали, изградени от кубичен епител и разполо-

жени в *междуделчевите пространства*. В тези пространства вървят клончета на вратната вена, от които кръвта навлиза в чернодробните синусоиди, както и клончета на чернодробната артерия. Последните, чрез многобройните си разклонения, снабдяват с артериална кръв хепатоцитите и тъканите в пространствата между делчетата. Така смесената кръв, носена от вратната вена и от чернодробната артерия, преминава през чернодробните синусоиди и достига до централните вени, от които се оттича в чернодробните вени, и накрая чрез v. cava inferior попада в белодробния кръг на кръвообращението.

Чернодробни синусоиди. Синусоидите са мястото където става обмяната на различни вещества и соли между кръвта и хепатоцитите. Те са изградени от ендотелни клетки, между които са разпръснати *Купферови клетки* (Фиг. 9.69). Ендотелът на синусоидите е забележителен с изключително големите си пори (1μm в диаметър), които позволяват плазмените белтъци да преминават през тях. Купферовите клетки са част от ретикулоендотелната система на организма и като такива изпълняват важни защитни функции. В пространството на Disse се разполагат *клетките на Ito*, наречени още *звездовидни клетки*, които са място за складиране на мазнини и витамин А. В тях се провеждат голям брой растежни фактори и цитокини.

Хепатоцити. Хепатоцитите изграждат 80% от паренхима на черния дроб. Те представляват големи клетки с кръгли ядра и цитоплазма, изпълнена с огромен брой митохондрии, лизозоми и вакуоли, съдържащи различни ензими. Те притежават много добре развити ендоплазматичен ретикулум и апарат на Голджи. Хепатоцитите изграждат пластинките на делчето, като се свързват помежду си чрез плътни връзки и чрез жлебове, които залягат един към друг.

Базолатералните мембрани на хепатоцитите са разположени към синусоидите, а апикалните им мембрани към лумена на жлъчните каналчета. Самите жлъчни каналчета се формират от апикалните мембрани на съседни хепатоцити. И двата вида мембрани притежават многобройни микровили, но в структурно и функционално отношение те силно се различават.

Подреждането на хепатоцитите в пластинки, единият край, на които е в близост до периферията на делчето, а другият край до централната вена, е причина те да имат специфично микрообкръжение, което определя и тяхната функционална специализираност. Хепатоцитите, разположени близо до клончетата на вратната вена и чернодробната артерия, т.н. *перипортални хепатоцити*, се перфузират първи и до тях достига кръв с висока концентрация на хранителни вещества и кислород. В тези хепатоцити преобладават ензимни системи, които осъществяват окислително фосфорилиране, β - окисление, гликонеогенеза, синтеза на холестерол, производство на урея, секреция на жлъчка и др. Хепатоцитите, разположени в близост до централната вена, т.н. *перицентрални хепатоцити*, се перфузират с кръв, която вече е модифицирана от предходните хепатоцити. До тях достигат по-малко хранителни вещества и кислород. В тези клетки се извършват процеси на гликогеносинтеза, липонеогенеза, кетогенеза и др. Те осъществяват *биотрансфомация* на лекарствените средства и на други попаднали в организма вредни вещества (ксенибиотици). Средната продължителност на живот на хепатоцитите е около пет месеца.

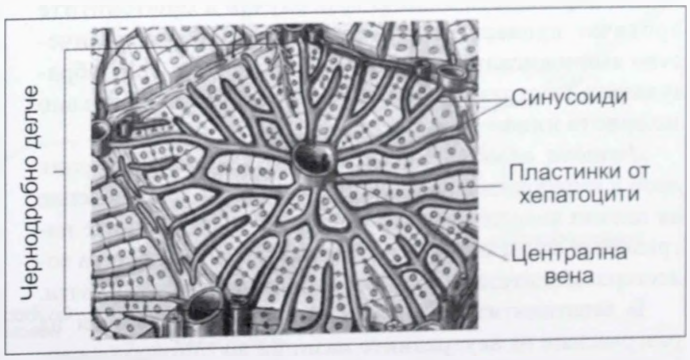
Функции на черния дроб

Резервоарна функция на черния дроб. Черният дроб получава около 300 ml/min кръв от чернодробната артерия и 1000 ml/min от вратната вена. Налягането на кръвта във вратната вена е около 10 mm Hg, а в чернодробните вени е около 0 mm Hg. Този малък пресорен градиент, ниското съпротивление, което чернодробните синусоиди оказват на преминаващата кръв и способността на черния дроб да се разширява, позволяват в неговите съдове да се събира голямо количество кръв. По този начин черният дроб изпълнява ролята на кръвен резервоар, който може да складира „излишната" или да набавя „недостигащата" за кръвообращението кръв, например при състояние на покой или при усилена физическа работа и кръвозагуба.

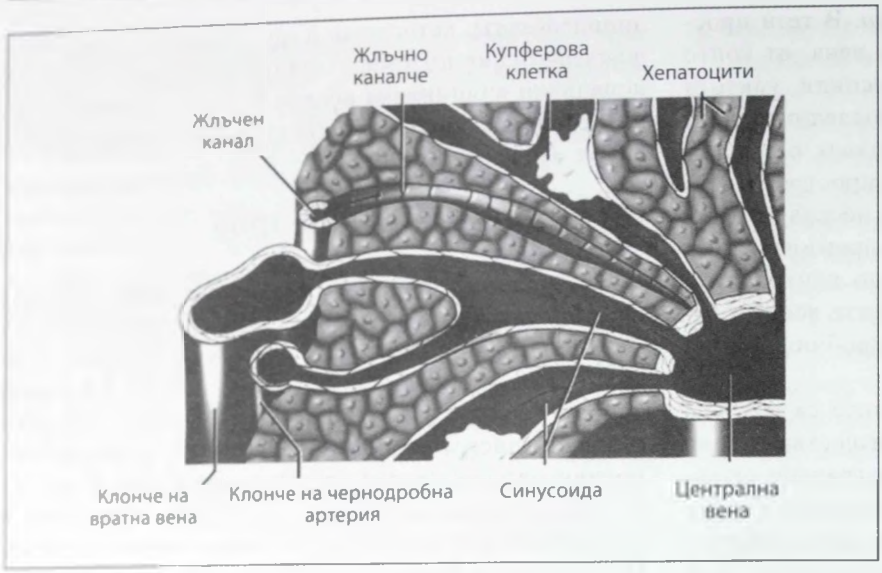
Метаболитна функция на черния дроб. Черният дроб е първият орган, чийто клетки влизат в много близък контакт с кръв, която в периодите след нахранване е много богата на хранителни вещества. С това си място в кръвообращението, черният дроб играе ключова роля в обмяната на въглехидратите, мазнините и белтъците.

Въглехидратна обмяна. Чернодробните клетки могат да складират големи количества гликоген. Те могат да превръщат галактозата и фруктозата в глюкоза и да осъществяват *гликонеогенеза*. Черният дроб е изключително важен за поддържане на нормалното ниво на кръвната захар. Способността за складиране на гликоген му позволява да „отнема" част от излишната в кръвта глюкоза или пък обратно - да я връща в кръвта, когато концентрацията й там започне да пада. По тази причина черният дроб се нарича *главен глюкостатичен орган*. При човек с намалени чернодробни функции, концентрацията на кръвната захар след нахранване може да нарасне два до три пъти, в сравнение с човек с нормални чернодробни функции.

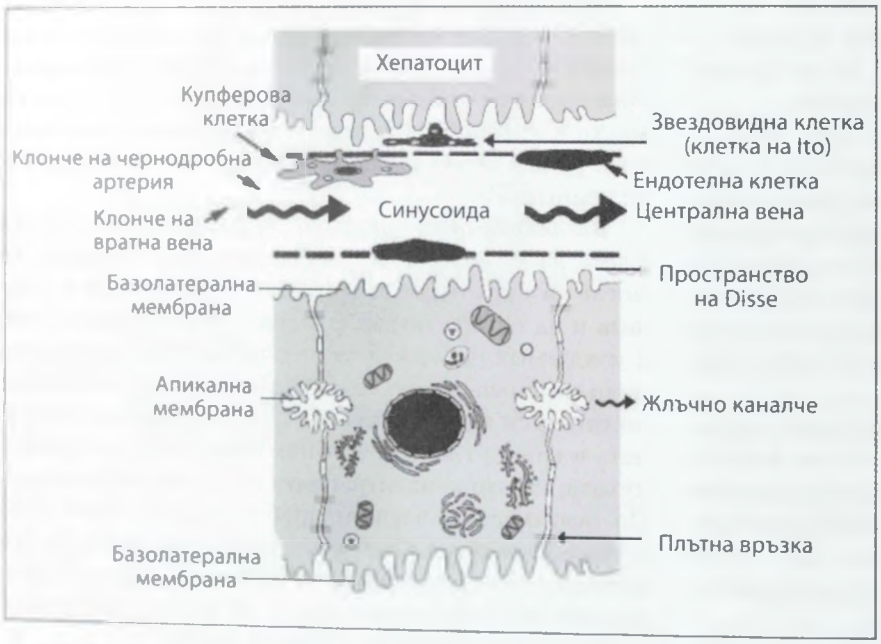
За поддържане на нормално кръвно захарно ниво голямо значение имат и процесите на гликонеогенеза, които се включват само, когато глюкозата в кръвта пад-



Фигура 9.67. Напречен срез на черен дроб. Вижда се едно чернодробно делче.



Фигура 9.68. Част от чернодробно делче. Показани са лимфен съд, кръвоносни съдове и жлъчен канал, разположени в междуделчевото пространство.



Фигура 9. 69. Схема, която показва клетките, които изграждат чернодробните синусоиди, някои от морфологичните особености на хепатоцитите и връзките между тях.

не под нормалното ниво. В този случай в хепатоцитите протичат процеси на превръщане на голямо количество аминокиселини и глицерол в глюкоза. Новообразуваната глюкоза постъпва в кръвта и покачва кръвно захарното ниво.

Липидна обмяна. Специфичното участие на черния дроб в метаболизма на липидите се свежда до: окисление на мастни киселини, за задоволяване на енергийните потребности на организма, синтеза на големи количества холестерол и синтеза на мазнини от белтъци и въглехидрати.

В хепатоцитите непрекъснато протичат процеси на разграждане на неутралните мазнини до глицерол и свободни мастни киселини, след което от мастните киселини чрез механизмите на β-окислението се получават двувъглеродни ацетилови радикали. От тях се образува ацетил-КоА, който се включва в цикъла на трикарбоксилните киселини, крайният ефект от който е доставяне на енергия за клетката.

От ацетил-КоА хепатоцитите образуват ацетоацетат, който чрез кръвта се транспортира до клетките на мускулите, мозъка и бъбреците, които го използват като енергиен източник. Черният дроб е единственият орган, който синтезира ацетоацетат без да го използва. При гладуване или при нерегулиран захарен диабет се натрупва излишък от ацетил-КоА, от който освен ацетоацетат в хепатоцитите се синтезира и β-хидроксимаслена киселина и ацетон. Тези три съединения се наричат *кетонови тела.*

Другата „съдба" на мастните киселини, попаднали в хепатоцитите, е превръщането им в триглицериди, които остават „на склад" вътре в клетката или я напускат и попадат в кръвообращението под формата на липопротеини.

В черния дроб се синтезират и големи количества холестерол, от който около 80% се използва за образуване на жлъчни киселини. Останалата част от холестерола се транспортира, като липопротеини до клетките на организма. По същия начин се транспортират и синтезираните в хепатоцитите фосфолипиди.

Само в черния дроб от въглехидратите и белтъците се синтезират мазнини, които като липопротеини се транспортират за складиране до мастната тъкан.

Белтъчна обмяна. В хепатоцитите се извършват много интензивни процеси на: дезаминиране на аминокиселините, синтеза на урея и други азотосъдържащи продукти, синтеза на плазмени белтъци и синтеза на много фактори на кръвосъсирването.

Аминокиселините, резорбирани от храносмилателния тракт, чрез порталното кръвообращение достигат до хепатоцитите и чрез механизмите на Na^+-зависим и Na^+-независим транспорт преминават през техните базолатерални мембрани. За разлика от въглехидратите, които могат да бъдат складирани, навлезлите аминокиселини веднага се подлагат на разграждане. Първият етап от този процес е тяхното дезаминиране. От получените продукти хепатоцитите синтезират нови аминокиселини и белтъци, а от образувания амоняк, заедно с амоняка резорбиран от червата, те синтезират урея и други съдържащи азот продукти. Уреята напуска хепатоцитите през мембранни каналчета от типа аквапорин 9. Попаднала в кръвта, уреята се екскретира от бъбреците чрез крайната урина.

Черният дроб е главното място за синтеза и секреция на глутатион. Този трипептид е изключително важен за протичане на детоксикационните процеси в хепатоцитите и представлява много важен антиоксидант.

Една от главните функции на черния дроб е да произвежда голям брой различни белтъци, които се експортират в кръвообращението. Това са плазмени белтъци (албумини, α - и β -глобулини), които създават и поддържат колоидоосмотичното налягане на кръвта; белтъци, които участват в кръвосъсирването и фибринолизата (фибриноген, протромбин, фактори VII, IX, X и др.); транспортни белтъци; липопротеини и много други. Дневното количеството на произведените белтъци се движи в границите от 15 до 50 g.

Други метаболитни функции. Черният дроб притежава свойството да складира витамини и притежава големи запаси от витамин A, витамин D и витамин B_{12}. Значителните количества от витамин A могат да стигнат за 10 месеца, на витамин D - за 3 или 4 месеца, а на витамин B_{12} - за една и повече години.

Като се свърза с феритина, в черния дроб се складира и голямо количество желязо, което при необходимост се освобождава от феритина и постъпва в кръвта.

Детоксикираща и инактивираща функция. Химическата лаборатория, каквато черният дроб представлява, извършва детоксикация и екскреция в жлъчката на много токсични вещества с ендогенен произход (хормони, билирубин, амоняк и др.), както и на много токсични вещества с екзогенен произход (лекарства, токсини, метанол и др.) (Фиг. 9.70). Детоксикиращата функция на черния дроб може да се опише като процес на биотрансформация на токсичните вещества, който се осъществява главно чрез механизмите на окисление, редукция, хидролиза и конюгация. С израстването на индивида ензимните системи за детоксикация увеличават своя капацитет. Съществува и силна индивидуална особеност в системите за биотрансформация, но принципно хората могат да бъдат разделени на две основни групи: бързи инактиватори и бавни инактиватори.

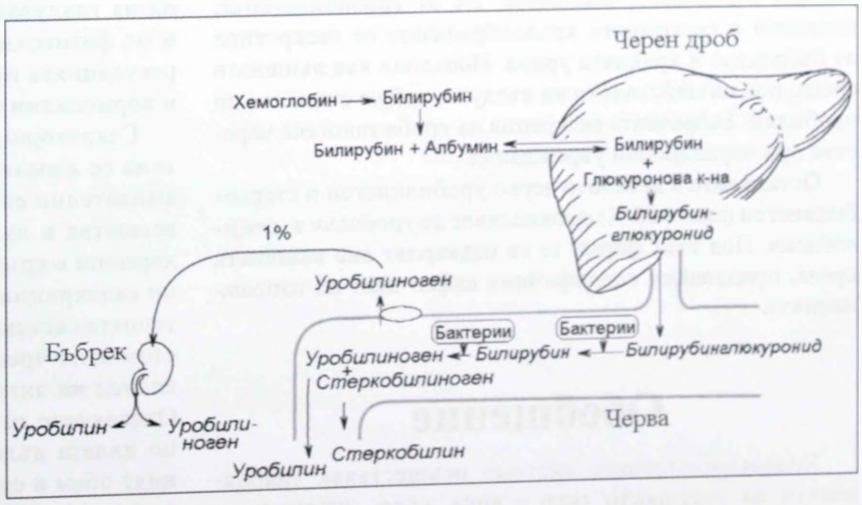
Със своя голям съдов капацитет и многобройни фагоцити (Купферови клетки), черният дроб представлява важен „филтър" на кръвообращението, който отстранява остарели еритроцити и чужди тела като бактерии, токсини и паразити. Купферовите клетки представляват 80% до 90% от фиксираните макрофаги на ретикулоендотелната система в човешкия организъм. Те фагоцитират бактериите за по-малко от 0,01s, което предполага, че при еднократно преминаване на кръвта през черния дроб, 99% от нея изцяло се изчиства от бактериите проникнали от стомашно-чревния тракт.

Черният дроб има капацитет да превръща важни хормони и витамини в по-активни форми. В хепатоцитите например се извършва началното хидроксилиране на витамин D и дейодинирането на тироксина до трийодтиронин.

Секреторна функция. Чрез механизмите на секреция, чернодробните клетки изчистват кръвта от много ендогенни и екзогенни отпадни продукти (билирубин, холестерол, хормони, лекарства и др.). Попаднали в жлъчния секрет, но преди това превърнати от хепатоцитите във водноразтворими съединения (Фиг. 9.70), тези вещества се изхвърлят с изпражненията във външната среда. Много от съставките на жлъчния секрет участват и в процесите на смилане на мазнините, описани в предходния раздел.

Секреция на жлъчни киселини Жлъчните киселини се образуват от холестирола в микрозомите на хепатоцитите. Основните жлъчни киселини са *холевата* и *хенодезоксихолевата к-на*. Пак в чернодробните клетки се конюгират с аминокиселините глицин и таурин като

Фигура 9.70. Схема на някои от механизмите на детоксикация и екскреция, протичащи в хепатоцитите. Ново синтезираните в хепатоцитите жлъчни киселини се наричат първични жлъчни киселини (жл. к-ни), а тези резорбирани от стомашно-чревния тракт и върнати до хепатоцитите, чрез ентерохепаталната циркулация, се наричат вторични жлъчни киселини. Показан е и процесът на конюгиране на водонеразтворимите вещества с глюкуроновата киселина и превръщането им във водноразтворими.



Фигура 9.71. Образуване и екскреция на билирубин.

съответно се образуват *гликоховлева* и *таурохолева киселина*, и *гликохенодезоксихолева*, и *таурохенодезоксихолева к-на*.

Конюгираните жлъчни киселини се секретират активно в жлъчните каналчета. В състава на жлъчния секрет те са под формата на соли с алкални и алкалоземни метали. Транспортният капацитет на апикалните мембрани на хепатоцитите за жлъчни киселини е изключително голям.

Обмяна и екскреция на билирубина. Освен от стомашно-чревния тракт, вратната вена внася в черния дроб и кръв дренирана от слезката, която е богата на продукти, получени от разграждането на остарелите еритроцити. Самият черен дроб (Купферовите клетки) е основно място за образуване на такива продукти. Един от тези продукти е хемоглобинът, който в ретикулоендотелните клетките се подлага на разграждане до глобин и хем. Хемът се превръща от *хем-оксигеназата* в *биливердин*, който *биливердинредуктазата* редуцира до *билирубин* (Фиг. 9.71). Така полученият билирубин е мастноразтворим и силно токсичен, и се нарича "*индиректен*" билирубин. Напускайки клетките на ретикулоендотелната система, той се свързва с плазмен албумин, чрез който се транспортира до хепатоцитите. Освободеният от албумина билирубин прониква в хепатоцитите с помощта на транспортен механизъм. Вътре в чернодробните клетки той се конюгира с глюкуроновата киселина, което става с участието на ензима *глюкуронилтрансфераза*. Новообразуваният *билирубинглюкуронид* е водноразтворим и се нарича "*директен*" билирубин. Той се секретира в жлъчните каналчета чрез първично активен транспортен механизъм и придава характерния жълто-зелен цвят на жлъчката. Дневно хепатоцитите секретират около 230 - 260 mg билирубинглюкуронид, от които около 85% се екскретират с изпражненията.

Бактериите от дисталната част на тънкото черво и от дебелото черво превръщат билирубинглюкуронида в неконюгиран билирубин, а той отново, под въздействието на бактериите, се превръща в безцветните *уробилиноген и стеркобилиноген*. Част от неконюгираният билирубин, уробилиногенът и стеркобилиногенът (общо 15%) се резорбират и чрез ентерохепаталната циркулация се връщат обратно в черния дроб, откъдето отново се секретират в жлъчните каналчета. 1% от уробилиногенът, попаднал в системното кръвообращение се екскретира от бъбреците в крайната урина. Попаднал във външната среда, под въздействието на въздуха, той се окислява до уробилин. Бъбречната екскреция на уробилиногена нараства при чернодробни увреждания.

Останалите в дебелото черво уробилиноген и стеркобилиноген (около 85 %) се окисляват до *уробилин* и *стеркобилин*. Под тази форма те се изхвърлят във външната среда, придавайки специфичния кафяв цвят на изпражненията.

Обобщение

Храносмилателната система осъществява снабдяването на човешкото тяло с вода, соли, витамини и хранителни вещества. Тя се състои от стомашно-чревен тракт, наподобяващ дълга нагъната тръба и допълнителни органи - зъби, език, слюнни жлези, панкреас, жлъчен мехур и черен дроб. В храносмилателната тръба протичат процеси на превръщане на консумираната храна в нискомолекулни съединения, които заедно с водата, солите и витамините се транспортират до вътрешната среда на организма и чрез кръвта се разнасят до всички клетки.

Основните дейности, чрез които системата осъществява тези процеси са: прием на храна; механично и химично разграждане на храната; придвижване на хранителното съдържимо по хода на храносмилателния тракт; секреция на ензими, мукус, вода и йони в лумена на тракта и на хормони в кръвта; резорбция на вода, йони, витамини и хранителни вещества, и дефекация.

Нервната регулация на функциите на храносмилателната система се осъществява от ЦНС и от ентералната нервна система. Ентералната нервна система контролира двигателните функции на храносмилателния тракт, локалния кръвен поток, транспорта през стомашно-чревната лигавица, секрецията на ентерални хормони, имунната функция, както и самото развитие на храносмилателната система. ЦНС, обаче е главният регулатор и координатор на функциите на храносмилателната система, включително и на ентералната нервна система.

Важна особеност на храносмилателната система е, че тя съдържа изключително сложна екосистема от микроорганизми. Повечето от бактериите в нея са коменсални и се намират в лумена на дебелото черво. Те разграждат различни видове стероли и стероиди, превръщат холиновата киселина в дезоксихолинова, разграждат токсините, произвеждат биотин, витамин К, стимулират имунната система, предизвикват ферментация на целулозата и др.

Двигателната активност на стомашно-чревния тракт се проявява, като няколко вида координирани движения на мускулната обвивка, чрез които става смесване и придвижване на стомашно-чревното съдържимо по време на процесите на разграждане, резорбция и секреция. Видът на тази активност зависи от това дали системата е в постпрандиален период или в период на гладуване, от вида на храносмилателния орган и от физикохимичната природа на приетата храна. В регулацията на мотилитета участват различни нервни и хормонални механизми.

Секреторната активност на храносмилателната система се изразява в производство и отделяне на храносмилателни ензими, мукус, вода, електролити и други вещества в лумена на храносмилателния тракт, и на хормони в кръвта. Тя се осъществява от специализирани екзокринни жлези разположени извън храносмилателната система, от жлези разположени в лигавицата на стомашно-чревния тракт, от клетки на повърхностния епител на лигавицата и от ентероендокринни клетки. Отделянето на храносмилателни секрети се извършва по цялата дължина на стомашно-чревния тракт. Техният обем и състав зависят от вида на приетата храна, а регулацията им се осъществява чрез нервни механизми и участието на голям брой ентерални хормони.

Приетата през устата храна се подлага на механично раздробяване и химично разграждане, наречено смилане. В смилането на хранителните вещества участват голям брой ензими. Това са ензимите на слюнката, които атакуват въглехидратите и мазнините; на стомашните жлези, които действат на белтъците и мазнините, и панкреатичните ензими, които разграждат въглехидратите, белтъците, мазнините и нуклеиновите киселини. Окончателното смилане на хранителните вещества протича в т.н. четковиден слой, изграден от микровилите на апикалните мембрани на ентероцитите в тънкото черво. Действието на ензимите се подпомага от солната киселина, отделена от стомашните жлези и от жлъчката, секретирана от черния дроб.

В лумена на тънкото черво разградените продукти, витамините, минералите и водата се транспортират през епителните клетки на стомашно-чревната лигавица до междуклетъчната течност и попадат в кръвта и лимфата. Този процес се нарича резорбция. Той протича главно в червата, епителът на които притежава специализирани транспортни механизми и има площ по голяма от 200 m^2. Транспортните процеси се осъществяват от фиксирани в мембраната интегрални белтъци, които са уникални за този вид епителни клетки. Най-висок капацитет за резорбция на хранителни вещества, вода и соли има проксималната част на тънкото черво. В дебелото черво се осъществява главно резорбция на вода и електролити.

Черният дроб, със своето стратегическо положение в сърдечно-съдовата система, играе ключова роля в усвояването на хранителните вещества, резорбирани от лумена на тънкото черво; в складирането на витамини и желязо; в „изчистването" на кръвта от вредни субстанции - бактерии и паразити, попаднали от храносмилателния тракт; в смилането на хранителните вещества, както и в извършването на много други функции, свързани с хомеостазата на вътрешната среда на организма.

Литература:

1. Л. Витанова, Р. Гърчев: Физиология на лицево-челюстната област. Издателство „Арсо", София 2001.
2. А. Ангелов, Е. Гачев, К. Данчева, Т. Николов, Л. Сираков: Биохимия за медици и стоматолози. Университетско издателство „Св. Климент Охридски", 1995 г.
3. A. Guyton, J. Hall: Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, 2006.
4. J. Kraehenbuhl, M. Corbett: Keeping the gut microflora at bay. Science, 3003:1624-1625, 2004.
5. M. Neutra, E. Pringault, J. Kraehenbuhl: Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. Annual Rev. Immunol, 14:275-300, 1996.
6. M. Hansen: The enteric nervous system II: Gastrointestinal functions. Pharmacology & Toxicology, 92:249-257, 2003.
7. C. Crosnier, D. Stamataki, J. Lewis: Organizing cells renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. Nature, 7:349-353, 2006.
8. P. Camborova, P. Hubka, I. Sulkova, I. Hulin: The Pacemaker Activity of Intestinal Cells of Cajal and Gastric Electrical Activity. Physiol. Res, 52:275-284, 2003.
9. J. Andre: Brain Stem Control of Swallowing: Neural Network and Cellular Mechanisms. Physiol Rev, 81:929-969, 2001.
10. B. Jena: Discovery of the Porosome: revealing the molecular mechanism of secretion and membrane fusion in cells. J. Cell. Mol. Med, 8:1-21, 2004.
11. R. Burgoyne, A. Morgan: Secretory Granule Exocytosis. Physiol Rev, 83:581-632, 2003.
12. K. Kunzelmann, M. Mall: Electrolyte Transport in the Mammalian Colon: Mechanisms and Implications for disease. Physiol Rev, 82:245-289, 2002.
13. H. Said: Recent Advances in Carrier-Mediated Intestinal Absorption of Water-Soluble Vitamins. Annual Rev Physiol, 66:419-446, 2004.
14. N. Andrews, P. Schmidt: Iron Homeostasis. Annual Rev Physiol, 69:69-85, 2007.

ОБМЯНА НА ВЕЩЕСТВАТА И ЕНЕРГИЯТА 10.

Обмяна на веществата

Обща характеристика

Метаболизмът включва всички химични и енергийни промени, които се осъществяват в живите организми. *Обмяната на веществата* може да се дефинира като съвкупността от химичните реакции, които поддържат основните жизнени процеси в организма. Две противоположно насочени групи от обменни процеси протичат непрекъснато като нормално между тях съществува равновесие (Фиг. 10.1).

От една страна това са процесите на *разграждане* (*катаболизъм*), при които се освобождава енергия, необходима за основните жизнени функции. Обикновено тази енергия се съхранява в клетките под формата на високоенергийни фосфатни връзки в съединенията *аденозинтрифосфат*, *креатинфосфат* в мускулите и в по-малка степен в някои други нуклеотиди като *гуанозинтрифосфат*, *цитозинтрифосфат*, *уридинтрифосфат*, *инозинтрифосфат* и *ацетилкоензим А*. Тази енергия по-нататък се използва за процесите на синтез в клетката. Освен това енергия е необходима за трансмембранен транспорт срещу електрохимичен градиент и за вътреклетъчен транспорт, за секреция чрез екзоцитоза и за съкращение. При пълното разграждане на основните хранителни вещества се образува вода, въглероден диоксид и азотсъдържащи крайни продукти от белтъците.

Другата група са процесите на *синтез* (*анаболизъм*), които протичат с разход на енергия и при които от прости елементи се образуват сложни високомолекулни съединения. Те са необходими като пластичен материал за растеж и обновяване на клетките или като регулаторни фактори (ензими, хормони и др.).

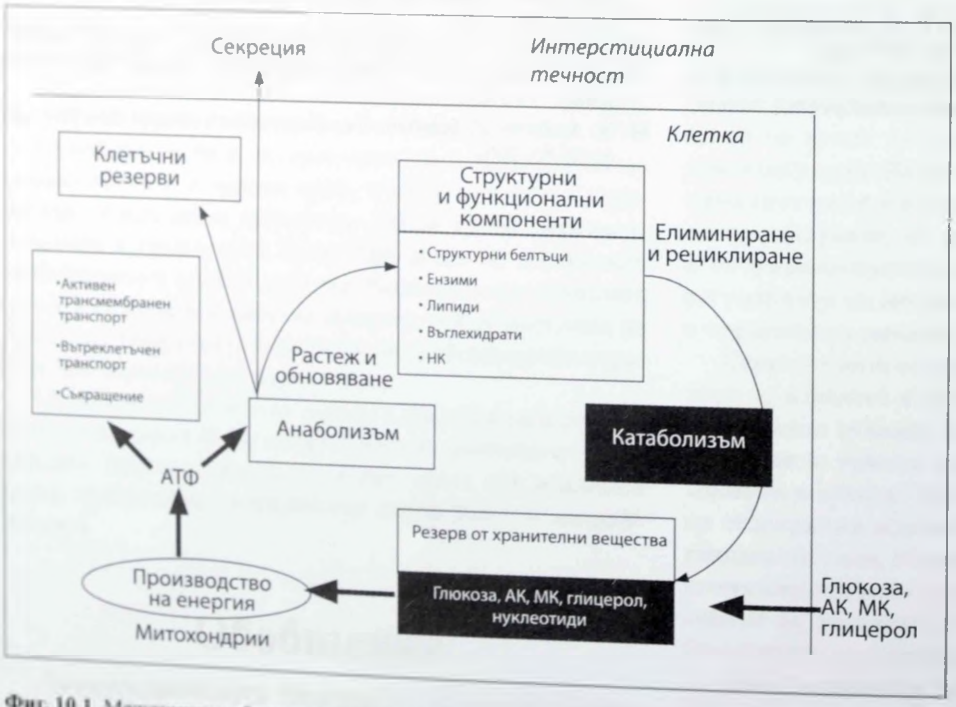
Важна особеност на обмяната на веществата в организма е възможността за взаимно превръщане на нискомолекулните съединения, които изграждат основните хранителни вещества. Това са *монозахарите* (най-вече *глюкозата*), *аминокиселините*, *мастните киселини* (МК) и *глицеролът*. По-голямата част от тези прости елементи могат да се синтезират в организма с изключение на 9 *аминокиселини* и *полиненаситените* МК, известни като *незаменими* (*есенциални*) *амино- и МК*.

Без едновременното постъпване на цялата гама от есенциални вещества нормалното протичане на обмяната на веществата е невъзможно.

Метаболизмът е зависим и от приема на витамини, които са органични съединения, необходими на организма в минимални количества. Те самите нямат енергийна стойност, но действат като ко-фактори или простетични групи на редица важни за обмяната ензими. Нормалното протичане на обмяната на веществата в организма е свързано и с адекватния прием на макро- и микроелементите (вж. Водно-солева обмяна).

Организмът приема хранителни вещества периодично, а изразходва енергия непрекъснато и с различна скорост. Следователно организмът трябва да има ефективни механизми за съхраняване на енергията. Обикновено около 75% от тези резерви се намират под формата на триацилглицероли в мастната тъкан, които при необходимост могат да осигурят енергия в продължение на 2 месеца. Белтъците представляват около 25% от запасите на организма от енергия, но на практика те изпълняват структурна или регулаторна функция и се използват като източник на енергия само след изчерпване на другите резерви при продължително гладуване. Гликогенът съставлява само 1% от общите резерви, като ¼ от него е в черния дроб, а останалото количество – в мускулите.

Регулацията на обменните процеси се осъществява с помощта на три групи механизми. При *субстратното регулиране* посоката и скоростта на биохимичната реакция зависи от съотношението



Фиг. 10.1. Междинната обмяна представлява баланс между две противоположно насочени групи от процеси – катаболизъм и анаболизъм. АК – аминокиселини; МК – мастни киселини; НК – нуклеинови киселини.

между концентрациите на субстрата и крайния продукт, тъй като повечето обменни процеси в организма са обратими. Вторият механизъм се изразява в *промяна на ензимната активност* чрез чисто биохимичните механизми на алостерично инхибиране или активиране. От физиологична гледна точка особено значение за регулацията на метаболизма имат *хормоните*, *паракринните регулатори* и *вегетативните нерви*, които във всеки момент модулират обменните процеси в посока на поддържане на постоянството на вътрешната телесна среда.

Нормалните вариации в обмяната на веществата са свързани с адаптивни промени по време на гладуване, физическо усилие, бременност и кърмене. Патологични промени в обмяната настъпват при приемане на хранителни вещества, несъответно на нуждите на организма; при ензимен дефект или дефицит и при нарушения в секрецията на хормоните, които участват в регулацията на обмяната на веществата.

Обмяна на въглехидратите

Въглехидратите са най-важният източник на енергия в организма, те осигуряват между 50 и 60% от общия енергоразход. Освен това въглехидратите участват и в изграждането на *гликопротеините* и *гликолипидите*, които са пластичен материал (базална мембрана, колаген, мукополизахариди) или имат важни регулаторни функции в организма (хормони, хормонни рецептори, антигени по повърхността на клетките).

Основните групи въглехидрати, приемани с храната, са *полизахариди* (скорбяла в растителните продукти, гликоген в животинските продукти и несмилаеми влакнини), *дизахариди* (захароза и лактоза) и *монозахаридът* фруктоза. В резултат на тяхното разграждане в храносмилателната система (вж. Храносмилане) се стига до *D-изомерите* на монозахарите *глюкоза*, *фруктоза* и *галактоза*. Глюкозата и галактозата се всмукват от епитела на тънкото черво чрез вторично-активен транспорт, зависим от натрия, а фруктозата – чрез улеснена дифузия. Попаднали в циркулацията, те достигат до всички клетки в нашия организъм.

Постъпването на глюкозата от екстрацелуларната среда в клетките става благодарение на значителен концентрационен градиент чрез *улеснена дифузия*. Тъй като глюкозата е хидрофилна и с по-голям размер от електролитите, тя може да премине през мембраната само с помощта на *преносител*. Описани са няколко транспортни молекули за глюкоза. Глюкозният преносител-1 (*ГЛП-1*) се експресира конститутивно и има значение за постоянния сравнително ограничен по обем приток на глюкоза към клетките. Експресията на ГЛП-1 се стимулира от гладуване, а се потиска от хипергликемия. В скелетните мускули, миокарда и мастната тъкан постъпването на глюкоза се осъществява от *ГЛП-4*, чиято функция зависи от инсулина. При ниски нива на инсулина ГЛП-4 остава в цитозола и глюкозата не може да постъпи в клетките, което води до развитието на хипергликемия. *ГЛП-2* се намира на базолатералната мембрана на клетките на тънкочревния и бъбречен епител, както и в β-клетките на Лангерхансовите острови. Неговото действие е независимо от инсулиновата секреция. *ГЛП-3* също е независим от инсулина и е високоефективен преносител на глюкоза към мозъчните клетки и плацентата.

При постъпването си в клетките глюкозата се превръща в *глюкозо-6-фосфат* благодарение на ензима *хексокиназа*, а в чернодробните клетки по-голямо физиологично значение има неговата изоформа *глюкокиназа*.

Кинетиката на ензимното действие на глюкокиназата се характеризира с нарастване на ефективността при повишаване на концентрацията на глюкозата във физиологично важния диапазон между 5 и 10 mmol/l, докато при ниски концентрации на глюкозата фосфорилирането й е минимално, т.е. концентрацията на глюкозата в значителна степен определя постъпването и фосфорилирането си в чернодробната клетка.

От физиологична гледна точка е важно, че инсулинът стимулира експресията на глюкокиназа, а при продължително гладуване и диабет производството на този ензим е намалено.

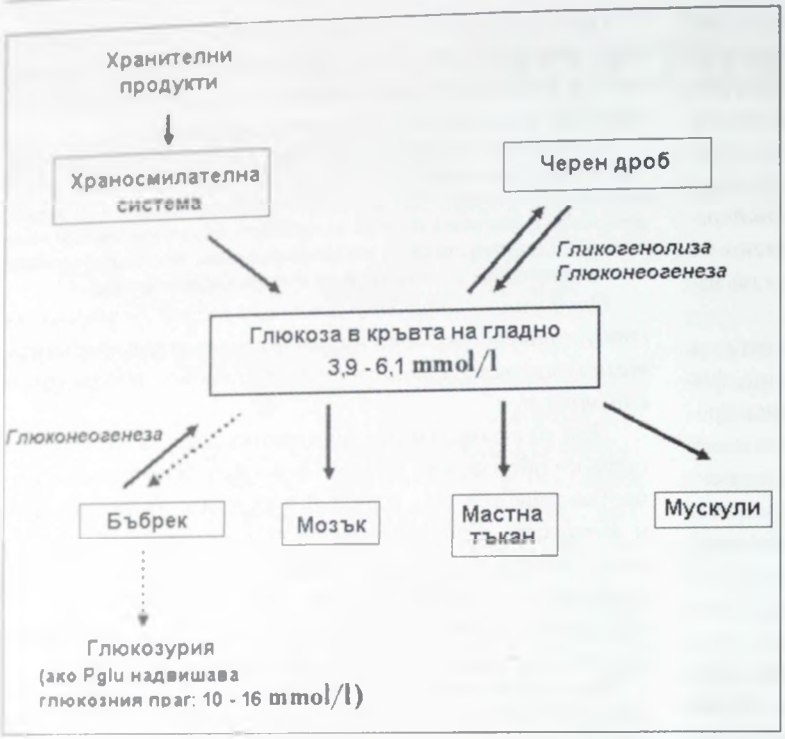
При разграждане на собствените резерви от гликоген също се произвежда глюкозо-6-фосфат. Най-голямо количество гликоген е складирано в клетките на черния дроб и мускулите. *Гликогенолизата* се регулира от съотношението между анаболния хормон инсулин и катаболните хормони глюкагон и адреналин (вж. Ендокринна система). *Инсулинът* потиска активността на гликогенолитичните ензими, а *глюкагонът* и *адреналинът* ги стимулират.

Под влияние на глюкагона (в черния дроб) и адреналина (в черния дроб и мускулите) се активира аденилатциклазата и се увеличава образуването на цАМФ. В резултат на това ензимът фосфорилаза В се превръща в активната си форма фосфорилаза А, който стимулира разграждането на гликогена. Ефектът на инсулина върху гликогенолизата е противоположен.

Гликогенът се разгражда до глюкозо-1-фосфат, който се превръща в глюкозо-6-фосфат. В зависимост от нуждите на клетката глюкозо-6-фосфатът може да се насочи към разграждане или синтез. Благодарение на наличието на ензима глюкозо-6-фосфатаза в чернодробната клетка при необходимост глюкозо-6-фосфатът може да бъде източник на глюкоза за циркулацията и по този начин да буферира нивото на глюкозата в плазмата.

Основният катаболен път за глюкозата е *гликолизата*. Тя е характерна за всички живи клетки и протича *анаеробно* в цитозола. В хода на гликолизата глюкозата се превръща в пируват (и лактат в някои случаи), а пируватът по-нататък постъпва в *цикъла на трикарбоновите киселини*, който е *общият краен път за катаболизма* на трите основни групи хранителни вещества. Гликолизата е сравнително неефективен процес от гледна точка на обмяната на енергията - от 1 молекула глюкоза се образуват нетно 2 молекули АТФ. По нататък в цикъла на трикарбоновите киселини (цикъл на *Кребс, Krebs)* се освобождават 2 молекули CO_2, 4 двойки Н-атоми се предават на веригата от флавопротеини и цитохроми в митохондриите и се окисляват до 4 молекули вода чрез *окислителното фосфорилиране*, при което оптимално могат да се образуват 36-38 молекули АТФ. От сравнението е безспорно, че цикълът на Кребс е много по-ефективен по отношение на обмяната на енергията в организма, но за разлика от гликолизата той е възможен само в *аеробни условия*.

В организма съществува още един допълнителен път за катаболизъм на глюкозата – това е *пентозо-фосфатният път* или *пътят на Ембден-Майерхоф* (Embden-Meyerhof). Тридесет процента от разграждането на глюкозата до пируват в черния дроб и мастните клетки протича по този път, като за него е характерно образуването на НАДФН вместо НАДН. Физиологичното значение на този път е формирането на редуциращи елементи, необходими за липогенезата, както и на пентози за синтез на нуклеотиди.



Фиг. 10.2. Механизми на поддържане на нивото на глюкозата в кръвта.

Към анаболните процеси във въглехидратната обмяна се включва синтезът на гликоген (*гликогеногенеза*), който се осъществява в чернодробните и мускулните клетки. Гликогеногенезата се контролира от *инсулина*, който стимулира гликоген-синтазния ензимен комплекс.

Освен това в *черния дроб* и в по-малка степен в *бъбреците глюкоза* може да бъде синтезирана от трикарбоновите предшественици пируват, лактат и глицерол и отчасти от въглеводородния скелет на аминокиселините (АК) с изключение на левцин и лизин. Процесът е известен като *глюконеогенеза* и се стимулира от няколко хормона, на първо място от *глюкокортикоидите*, но също така от *глюкагона* и *щитовидните хормони*.

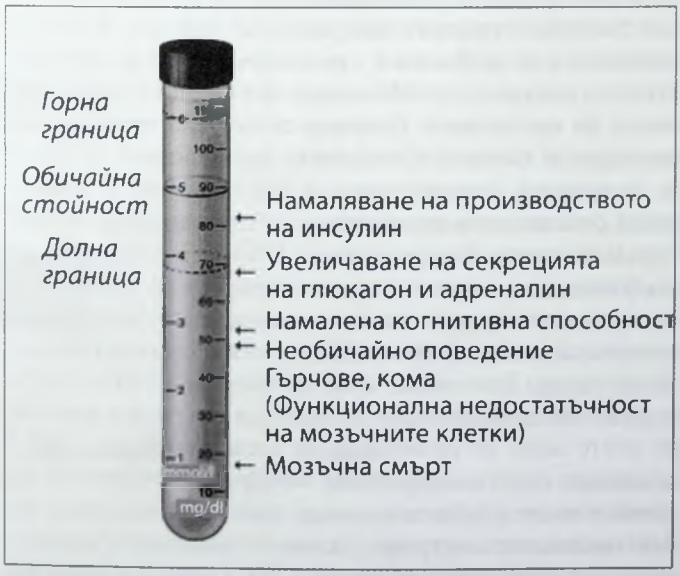
Поддържане на концентрацията на глюкозата в кръвта (кръвната захар). В организма съществува много стабилна и фина система от хормонални регулаторни механизми, които поддържат нивото на глюкозата в кръвта в границите между 3,9 – 6,1 mmol/l (за венозна кръв). Понижаването на кръвната захар под долната граница на нормата се нарича *хипогликемия*, а повишаването ѝ над горната граница – *хипергликемия*.

На Фиг. 10.2 е показана схема на механизмите, които участват в поддържането на концентрацията на *глюкозата в кръвта*. Важен хомеостатичен фактор е приемането на адекватно количество въглехидрати с храната. Черният дроб е основният орган с *глюкостатична функция* в организма. Благодарение на ензима глюкозо-6-фосфатаза черният дроб може да осигури постъпването на необходимото количество глюкоза към плазмата. При понижаване на глюкозата в кръвта първоначално се увеличава разграждането на чернодробния гликоген, а след изчерпване на запасите от гликоген се активират ензимите на глюконеогенезата в черния дроб и бъбреците и производството на глюкоза от невъглехидратни източници нараства. Нормално цялото количество глюкоза, което се филтрира в гломерулите, се реабсорбира в проксималния тубул. Едва при надвишаване на транспортния капацитет на глюкозния преносител в епителните тубулни клетки, което се получава при концентрация на кръвната захар между 10 и 16 mmol/l (бъбречен глюкозен праг, вж. Физиология на бъбреците), глюкоза се губи с крайната урина (*глюкозурия*).

Единственият хормон, който понижава концентрацията на глюкозата в кръвта, е *инсулинът* (вж. Ендокринна система), докато основните хормони, които му противодействат, са *глюкагон, адреналин, кортизол, растежен хормон и щитовидни хормони*. Този факт е напълно логичен, като се има предвид, че невроните са изключително чувствителни към хипогликемия и понижаването на кръвната захар под 2,3 mmol/l води до развитието на кома, а спадането под 1 mmol/l – до мозъчна смърт (Фиг. 10.3).

Хормоните, които противодействат на хипогликемията, се включват с различна последователност във времето в зависимост от нейната тежест (Фиг. 10.3). Най-ранната промяна е намаляване на секрецията на *инсулин* (при стойност на глюкозата около 4,5 mmol/l). Увеличаване на секрецията на *адреналин* и *глюкагон* се наблюдава при спадане на глюкозата под долната физиологична граница – около 3,8 mmol/l При напредваща хипогликемия *симпатоадреналният отговор* се засилва, в стресовия отговор се включва и повишената секреция на *кортизол* и *растежен хормон*. При нормализиране на глюкозата в плазмата функцията на нервните клетки се възстановява и симптомите изчезват. В случай на трайна хипогликемия под 1 mmol/l настъпват необратими морфологични промени и мозъчна смърт.

Поддържането на кръвно-захарното ниво се осъществява благодарение на едновременното включване на сложни и много фини нервно-рефлексни и хормонални механизми. В хипоталамуса има неврони, които се активират от повишаването на глюкозната концентрация и се намират предимно в областта на вентромедиалното ядро, както и



Фиг. 10.3. Вариации в нивото на глюкозата в кръвта в норма и патология.

неврони, които се инхибират от повишаване на концентрацията на глюкозата, и се откриват най-вече в латералния хипоталамус. Подобни неврони са открити и в мозъчния ствол – в областта на N. tractus solitarii. В условия на хипогликемия тези *глюкорецептори* имат значение за нормализиране на концентрацията на плазмената глюкоза. От една страна вегетативни влияния върху ендокринната част на панкреаса и надбъбречната медула стимулират отделянето на глюкагон и адреналин, като глюкагон се освобождава и в резултат на директното въздействие на хипогликемията върху α-клетките. От друга страна от хипоталамуса се отделят КОХ и СТ-ОХ, които от своя страна стимулират секрецията на АКТХ и кортизол и на СТХ. Тези факти още веднаж потвърждават интимните връзки между вегетативната и ендокринната регулация за поддържането на постоянството на вътрешната телесна среда на организма.

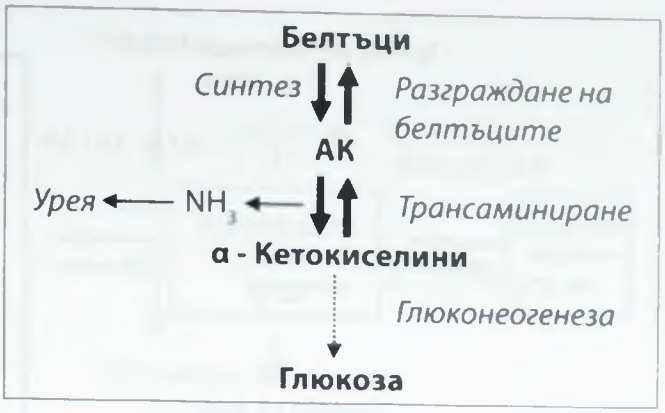
Обмяна на белтъците

Белтъците са изградени от *аминокиселини (АК)*, свързани чрез *пептидни връзки*. Някои от белтъците притежават допълнително въглехидратни (*гликопротеини*) или липидни остатъци (*липопротеини*). В зависимост от броя на включените в молекулата АК съединенията се подразделят на *пептиди* (обикновено до 10 АК), *полипептиди* (до 100 АК) и *белтъци* (над 100 АК).

Белтъците са изключително важна съставка на живите организми, тъй като те осъществяват едновременно структурни и регулаторни функции. Всички клетъчни органели имат белтъчни компоненти, *цитоскелетът* на клетките и *съкратителните* органели са изградени от белтъци. *Ензимите* и много от *хормоните* също имат белтъчна структура. В групата на хромопротеините (които притежават метал-съдържаща пигментна простетична група) се включват белтъци, които участват в различните етапи на дишането – хемоглобин, миоглобин, цитохроми. Белтъци участват и в процесите на междуклетъчна сигнализация, имунния отговор и клетъчната адхезия. Плазмените белтъци изпълняват редица изключително важни функции – защитна, транспортна, хомеостатична и др. (вж. Кръв).

Ежедневно значителна част от белтъците в организма се подлагат на разграждане – около 3 – 5 g/kg телесна маса, като най-интензивна е обмяната в *епитела на храносмилателния тракт, черния дроб и в костния мозък*, а най-инертни са *костната и хрущялната тъкан*. Част от получените при разграждането на протеините АК се насочват към ресинтез на белтъци, но други се подлагат на допълнителни модификации (Фиг. 10.4). Тези загуби следва ежедневно да се възстановяват, за да не се наруши *азотният баланс на организма*.

Азотният баланс *е нормален*, когато азотът от приетите белтъци е равен на загубите на азот от елиминиране на азот-съдържащи съединения в урината, фекалиите и малките загуби на белтъци с отпадащите кожни придатъци (косми, нокти и др.). Според препоръките на СЗО за поддържане на азотния баланс приемът на протеини при възрастните индивиди следва да бъде 0,75 g/kg (телесна маса без липиди).Това означава внос на около 45 g белтъци за стандартна жена (60 kg) и 56 g белтъци за стандартен мъж (75 kg) дневно. Приема се, че *оптималният прием на белтъци* осигурява около 10%-15% от общия калориен внос на дневното меню. За *растящия организъм, бременните жени, възстановителния период* след тежки заболявания изискванията са значително по-високи – 1,5 – 2 g белтък/kg телесна маса. В тези случаи обикновено азотният баланс е *положителен* – загубите на азот са по-малки от приетото количество с храната. За *отрицателен* азотен баланс говорим, когато загубите на азот са по-големи от неговия прием. Такова състояние се наблюдава след *продължително гладуване* (структурни и функционално важни белтъци се използват като източник на енергия) и при *тежки заболявания*, свързани с усилено разграждане на клетки (злокачествени болести, тежки хронични инфекции и др.)



Фиг. 10.4. Схема на основните процеси в белтъчния метаболитъм

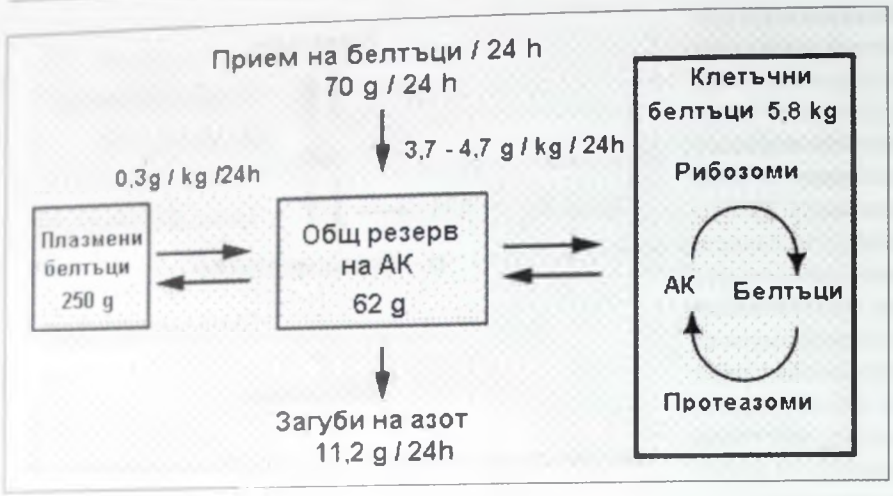
В страните с ниска степен на икономическо развитие, където след спиране на кърменето приемът на белтъци е изключително малък, се наблюдава заболяването *квашиоркор* ("квашиоркор" на суахили означава "болест на отбиване на кърмачето от майчината гърда"). Болните от квашиоркор деца се характеризират с изоставане във физическото развитие, хипопротеинемия с произтичащите от това отоци (особено в областта на перитонеалната кухина) и намалени защитни сили. Най-често тези деца загиват в ранна възраст от тежки инфекции.

Усвояването на приетите с храната белтъци е значително, като под влияние на протеолитичните ензими и пептидазите белтъците в храносмилателния тракт се разграждат до АК и ди- и трипептиди (вж. Храносмилателна система). Резорбцията на АК се осъществява чрез вторично-активен транспорт, свързан с натрия. Сходни са и механизмите на транспорт в епитела на проксималния тубул в бъбрека, така че нормално филтрираните в гломерула АК се реабсорбират и запазват изцяло за вътрешната телесна среда.

При дефект в синтеза на преносителите на различните групи АК се развиват сериозни нарушения, съпроводени от загуба на АК с крайната урина (различни форми на *аминоацидурия*). Освен смутеното всмукване на съответните АК в храносмилателния тракт и загубата им с урината, при някои от тези състояния възникват сериозни промени в ЦНС и вътрешните органи.

Както вече беше посочено клетъчните белтъци непрекъснато се обновяват. Разграждането им се осъществява в специални клетъчни органели (*протеазоми*) (Фиг. 10.5) под влияние на *протеази*. Белтъкът, предназначен за постъпване в протеазомата, се маркира от нискомолекулни протеини, които се срещат във всички еукариотни клетки и поради това са наречени *убиквитини*.

Синтезът на белтъците е един от най-сложните и фино регулирани процеси в клетката, тъй като специфичната структура на всеки протеин е съществена за неговата функция. Както е добре известно от биохимията белтъчният синтез протича в няколко етапа, като започва в клетъч-



Фиг. 10. 5. Обща схема на белтъчния обмен между тъканите.

ното ядро с *транскрипция*, продължава в рибозомите на ендоплазмения ретикулум с *транслация* и по-нататък чрез *посттранслационна модификация* се постига сложната третична и четвъртична структура на съответния белтък. На всеки от тези етапи може да възникне грешка в синтеза, водеща до образуване на дефектен белтък със сериозни функционални последици.

В крайна сметка в екстрацелуларната течност се образува един значителен *АК резерв*, който се намира в равновесие с плазмените и с клетъчните белтъци, обновява се от приема на белтъци и част от него се губи в състава на азот-съдържащите съединения (Фиг. 10.5).

Аминокиселините, които са присъщи на висшите организми, са L-изомери. В зависимост от химичната си структура двадесетте АК, които изграждат белтъците, са подразделени в няколко групи: алифатни АК (глицин, аланин, **валин, левцин и изолевцин**), АК с хидроксилни групи (серин и **треонин**), АК, съдържащи сяра (цистеин, **метионин**), ароматни АК (**фенилаланин**, тирозин, триптофан), кисели АК или техни амиди (аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин), основни АК (**аргинин, лизин, хистидин**) и циклични аминокиселини (пролин).

Част от АК, изграждащи белтъците, не могат да бъдат синтезирани в организма, поради което те задължително трябва да постъпват с храната. Това са деветте *незаменими (есенциални) АК*, които са посочени по-горе в черен шрифт. Обикновено комбинацията от всички есенциални АК се среща в достатъчно количество и в оптимално съотношение в белтъците от животински произход, като особено ценни са белтъците на млякото и яйчния белтък.

Чрез посттранслационна модификация се получават някои АК със съществено значение за функцията на белтъците, които изграждат. Например γ-карбокси-глутаматът се получава при карбоксилиране на глутамат и тази АК повишава Ca^{2+}-свързващата способност на протеина. При хидроксилиране на пролин се получава хидроксипролин, който е основна съставка на съединителната тъкан. При заместване на сярата от цистеина със селен се получава селеноцистеин, който участва в структурата на важни ензими (напр. глутатионпероксидаза, дейодинази и др.).

Катаболизмът на АК включва процесите на *окислително дезаминиране, трансаминиране* и *декарбоксилиране*.

Окислителното дезаминиране се изразява в окисление (отнемане на водородни атоми) и отделяне на NH_4^+, катализирано от ензими в черния дроб и бъбреците. При това се образува съответната по брой на С-атомите кетокиселина. По-голямата част от образувания NH_4^+ се превръща в урея пак в черния дроб в *орнитин-цитрулиновия цикъл* (*цикъл на уреята*) и се елиминира с крайната урина. Останалите азотсъдържащи съединения в крайната урина са креатинин (от разграждането на мускулния креатин), пикочна киселина (от нуклеопротеините) и малко количество амоняк под формата на амониеви катиони.

Трансаминирането означава пренасяне на аминогрупа от АК към кетокиселина, при което се образува нова аминокиселина. Процесът се катализира от аминотрансферази (трансаминази), като от особено значение са ензимите аланинаминотрансфераза (АЛАТ, известна и като глутамат-пируват трансаминаза, ГПТ) и аспартатаминотрансфераза (АСАТ, известна и като глутамат-оксалоацетаттрансаминаза, ГОТ). При увреждане на органи, в чиито клетки активността на тези ензими е висока (черен дроб, миокард) концентрацията им в плазмата се повишава.

Декарбоксилирането е третата възможност за метаболизиране на АК. То се осъществява в черния дроб, бъбреците, мозъка и др. под каталитичното действие на декарбоксилази.

От въглеводородния скелет на дезаминираната α-кетокиселина може отново да се образува АК благодарение на обратимостта на реакцията.

Някои от кетокиселините, производни на АК, при необходимост могат да бъдат насочени към междинни съединения на въглехидратната обмяна. Във всички случаи последният етап на *глюконеогенезата* преминава през съединението *пируват*. Повече от 50% от аминокиселините в животинските белтъци могат да се превръщат в глюкоза и поради това се наричат *глюкогенни*. На Фиг. 10.6 е показано превръщането на три от най-важните за глюконеогенезата АК – аланин, аспартат и глутамат.

При дезаминирането на някои от АК се получават кетокиселини, които са типични за метаболизма на липидите. Такива АК се наричат *кетогенни* и най-важните техни представители са левцин, изолевцин, фенилаланин и тирозин.

Някои АК участват и в изграждането и на други физиологично важни съединения като пурини и пиримидини, полиамини, креатин, фосфолипиди, карнитин, някои небелтъчни хормони (щитовидни) и невромедиатори.

Регулацията на белтъчната обмяна се осъществява в резултат от действието на редица вегетативни, хормонални и паракринни фактори. Докато в определени типове клетки се складират резервни депа от въглехидрати и липиди, в организма липсват резерви от белтъци. Това означава, че в условия на енергиен дефицит започва разграждане на структурни и функционално активни белтъци. Тази особеност в белтъчната обмяна налага много прецизно взаимодействие между анаболните и катаболните регулаторни фактори.

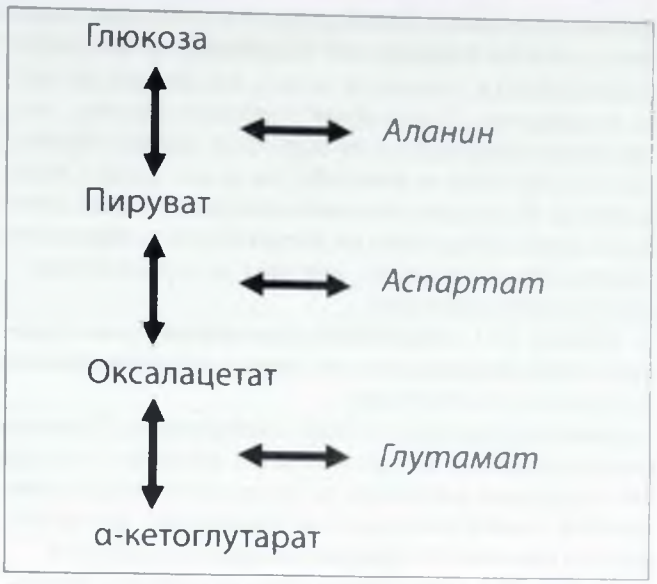
Хормоните, които имат най-голямо значение за белтъчния анаболизъм, са *инсулинът, соматотропният хормон*

(СТХ) и *андрогенните стероиди* (вж. Ендокринна система). *Инсулинът* стимулира всички етапи на белтъчния синтез в мускулите, черния дроб и мастната тъкан. От особено значение е активирането на протеинкиназа В и фосфорилирането на ключови съединения за процеса на транслация. Действието на инсулина върху белтъчния синтез е по-изразено в условия след нахранване и при по-високи концентрации на глюкозата и аминокиселините (особено на левцин) в кръвта. Инсулинът има и антипротеолитичен ефект, който се свързва с потискане на разграждането на белтъците в клетъчните протеазоми. *Соматотропният хормон* има изразен анаболен ефект върху белтъчната обмяна в черния дроб, мускулите, вътрешните органи, костната и хрущялната тъкан. Тези действия поне частично се осъществяват пряко от СТХ и са свързани с увеличения трансмембранен транспорт на АК към вътреклетъчното пространство. Едновременно с това СТХ стимулира липолизата в мастната тъкан, така че се увеличава телесната маса, свободна от мазнини, и същевременно се освобождава енергия, необходима за синтеза на белтъци. *Инсулиноподобният растежен фактор-1* (ИРФ-1) осъществява част от ефектите на СТХ. Действията на ИРФ-1 върху белтъчната обмяна са сходни с тези на инсулина, т.е. той има както анаболен, така и антипротеолитичен ефект. *Тестостеронът* стимулира белтъчния синтез в мускулите (вж. Репродуктивна система). По време на пубертета у юношите едновременно се увеличава производството на мъжки полови хормони, СТХ и ИРФ-1, които имат синергично действие върху белтъчната обмяна. В резултат на тези нормални хормонални промени се оформят типичните полови различия в мускулната маса, мускулната сила и в костния скелет. На базата на естествените андрогени са синтезирани редица анаболни стероидни препарати, които имат усилени анаболни, а намалени маскулинизиращи свойства.

Приемането на богата на белтъци храна и всмукването на АК в храносмилателния тракт също така стимулира белтъчния синтез. Ефектът се осъществява по два механизма. От една страна редица АК пряко или чрез стимулираните от тях хормони на стомашно-чревния тракт повишават секрецията на инсулин, СТХ и глюкагон. От друга страна АК, особено тези с разклонена верига (левцин), чрез повлияване на сигналната трансдукция активират белтъчния синтез на нивото на транслацията.

От хормоните с катаболно действие по отношение на белтъчната обмяна на първо място следва да се споменат *глюкокортикоидите*, които чрез усилено разграждане на белтъци осигуряват субстрати за глюконеогенезата. Заедно с това кортизолът намалява прякото стимулиращо действие на аминокиселините с разклонена верига върху синтеза на белтъци. Във физиологични концентрации *щитовидните хормони* усилват белтъчния кръговрат, като едновременно стимулират белтъчния ката- и анаболизъм. При хиперфункция на щитовидната жлеза преобладава ефектът върху белтъчния катаболизъм особено в мускулната тъкан, което води до развитие на тиреотоксична миопатия, намаляване на мускулната маса и мускулна слабост.

Възпалението и инфекциозните процеси повлияват белтъчната обмяна в резултат на повишеното производство на цитокините интерлевкин-1, интерлевкин-6, туморният некротизиращ фактор α и др. като се потиска белтъчният синтез, свързан с процесите на растеж, възстановяване и лактация. АК се пренасочват към тъканите, обхванати от възпалителния процес, и се използват за синтез на белтъци на възпалителната реакция и имунопротеини, необходими за защитата на организма.



Фиг. 10.6. Глюконеогенеза.

Обмяна на липидите

Към липидите се причисляват:

1. Мастните киселини и техните производни *триацилглицеролите*, които представляват основната част от липидите в живите организми. Триацилглицеролите са съединения на *глицерола*, който е естерифициран от дълговерижните наситени *стеаринова* и *палмитинова* киселина и мононенаситената *олеинова* киселина.

Наситените МК могат да се синтезират в черния дроб и мастната тъкан, така че не съществува специално изискване по отношение на техния прием. При балансирано хранене, обаче, много малка част от МК се произвеждат ендогенно от производни на въглехидратите

Триацилглицеролите са основен източник на енергия в организма, те осигуряват 35-40% от обичайния енергоразход. Освен това подкожната мастна тъкан играе ролята на термоизолатор в условия на ниска околна температура, а липидите, които се намират в обвивките на вътрешните органи, ги предпазват от механични увреждания.

2. Фосфолипидите и сфинголипидите, които са важен елемент от мембраните в клетките. В техния състав са включени МК с повече от една двойна връзка, които не могат да се синтезират в организма. Това са *есенциалните* полиненаситени *линолова*, *линоленова* и *арахидонова* киселина. Арахидоновата киселина е абсолютно необходима и за синтеза на *простагландините*.

3. Стероидите – към тази група се причислява *холестеролът*, който е много важна съставка на мембраните и предшественик на *стероидните хормони, витамин Д* и *жлъчните киселини*.

Транспорт на липидите в кръвообращението. Обмяната на липидите е тясно свързана с техния транспорт от храносмилателната система до тъканите, където те се използват или складират. Тъй като липидите са хидрофобни съединения, те се транспортират свързани в различно съотношение със специфични белтъци, фосфолипиди, холестерол и холестеролови естери под формата на особени комплекси (*липопротеини*) (Фиг. 10.7). Във вътрешната част на комплекса са разположени хидро-

фобните съставки, а по повърхността се намират амфипатни липиди. Амфипатните съединения са неполярни (хидрофобни) в единия си полюс, а в другата си част са хидрофилни. Ориентирането на хидрофилните съставки към повърхността на комплекса прави възможно транспортирането на липидите във водна среда. Свързването на белтъчните съставки както в клетъчната мембрана може да бъде само по повърхността на комплекса (периферни апопротеини) или чрез по-здрави връзки – интегрални апопротеини.

На Табл. 10.1 е представена класификацията на основните групи липопротеини въз основа на големината на частичките и техния състав.

Взаимодействието между периферните белтъци (апопротеини) от липопротеините с плазмени ензими и със специфични рецептори по клетъчните повърхности определя трансформирането на комплексите чрез прибавяне или отнемане на триацилглицероли и холестерол.

На Фиг. 10.8 е представена схема на сложните взаимоотношения между основните липопротеини, транспортиращи *екзогенните* и *ендогенните* липиди.

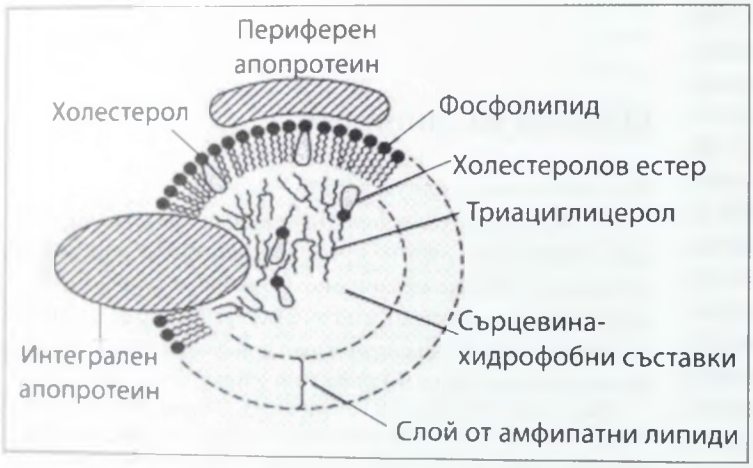
В храносмилателния тракт триацилглицеролите се разграждат до *глицерол, МК и моноацилглицероли* (вж. Храносмилателна система), които постъпват в ентероцитите. В клетките на тънкочревната лигавица настъпва ресинтез на триацилглицеролите, като те се отнасят чрез лимфната система до кръвообращението под формата на *хиломикрони*. Хиломикроните остават в кръвта много кратко време. Върху ендотела на капилярите в мастната тъкан, скелетните мускули и миокарда се намира ензима *липопротеинлипаза*, който частично хидролизира хиломикроните до *МК, глицерол* и *хиломикронни остатъци*. Хиломикронните остатъци достигат до черния дроб, където постъпват чрез рецепторно-медиирана ендоцитоза и се разграждат. *Хиломикроните и хиломикронните остатъци представляват транспортна система за екзогенните липиди* (Фиг. 10.8).

Съществува и система за транспорт на ендогенните липиди (Фиг. 10.8). *Липопротеините с много ниска плътност* (ЛПМНП, VLDL) се образуват в черния дроб и пренасят синтезираните там триацилглицероли към тъканите. Липопротеинлипазата действа и върху ЛПМНП, така че след отнемането на значителна част от триацилглицеролите те се превръщат в *липопротеини с междинна плътност* (ЛПМП, IDL).

Липопротеините с висока плътност (ЛПВП, HDL) са комплексите с най-малък размер и с най-високо белтъчно съдържание. ЛПВП имат важната задача да обменят липидни компоненти *между липопротеините, а по този начин и между органите*. От особено значение е тяхната способност да *поемат холестерола от тъканите*, който под действие на ензима лецитин-холестеролацилтрансфераза се превръща в *холестеролови естери* и попада в сърцевината на частицата, а тя съответно нараства по размер. Тези холестеролови естери могат по-нататък да бъдат обменяни срещу триацилглицероли от други липопротеинови частици, като по този начин те достигат до периферните тъкани или обратно до черния дроб (*обратен транспорт на холестерола*) (Фиг. 10.8). Предполага се, че ЛПВП могат да отнемат холестерол и от атероматозните плаки в съдовата стена, с което да доведат до тяхното обратно развитие.

Когато ЛПМП получат допълнително холестеролови естери чрез лецитин-холестеролацилтрансферазата, те се превръщат в *липопротеини с ниска плътност* (ЛПНП, LDL). ЛПНП транспортират холестерол до периферните тъкани. Постъпването на холестерола в клетките също се осъществява чрез ендоцитоза, която зависи от броя и активността на *рецепторите за ЛПНП (ЛПНП-рецептори)*.

Концентрацията и съотношението между основните транспортни форми на липидите в плазмата дава представа за риска от развитие на атеросклеротични промени на съдова-



Фиг. 10.7. Схематична структура на липопротеинова частица. Наблюдава се значително сходство със структурата на клетъчната мембрана.

Фиг. 10.8. Транспорт на екзогенните и ендогенните липиди. Взаимодействия и трансформация на основните липопротеини. ЛХАТ – лецитин-холестеролацилтрансфераза; ЛПМНП – липопротеини с много ниска плътност; ЛПНП – липопротеини с ниска плътност; ЛПМП – липопротеини с междинна плътност; ЛПВП – липопротеини с висока плътност.

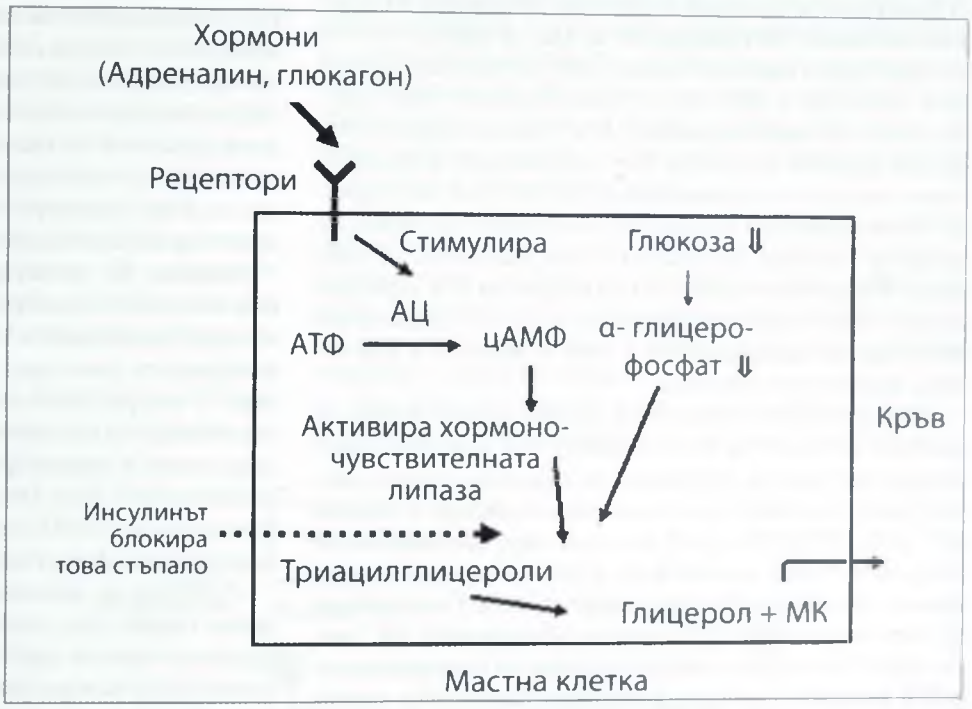
Таблица 10.1. Класификация на липопротеините въз основа на тяхната плътност, големина и състав. ЛПВП – липопротеини с висока плътност; ЛПНП – липопротеини с ниска плътност; ЛПМП – липопротеини с междинна плътност; ЛПМНП – липопротеини с много ниска плътност.

Клас	Плътност (g/ml)	Диаметър (nm)	Състав (%)			
			Белтък	Фосфолипиди	Холестерол	Триацилглицероли
ЛПВП	1,06 – 1,2	5 – 15	33	30	29	8
ЛПНП	1,02 – 1,06	18 – 28	25	50	21	4
ЛПМП	1,01 – 1,02	25 – 50	18	29	22	31
ЛПМНП	0,95 – 1,01	30 - 80	10	22	18	50
Хиломикрони	< 0,95	100 - 500	1 - 2	8	7	84

Таблица 10.2. Препоръчани нормални стойности за основните класове липопротеини. ЛПНП – липопротеини с ниска плътност; ЛПВП – липопротеини с висока плътност.

Клас	Оптимални стойности	Нормални стойности	Гранични стойности	Патологични стойности
ЛПНП	< 2,6 mmol/l	2,6 - 3,3 mmol/l	3,4 – 4,0 mmol/l	> 4,1
ЛПВП	>1.6 mmol/l			< 1.0 mmol/l

та стена. Според съвременните представи по-високата концентрация на ЛПВП в плазмата, по-специално на по-големите комплекси ЛПВП (*отнасящи повече холестерол от тъканите*), е благоприятно за организма и е показател за намален риск от съдово засягане. Затова и холестеролът, транспортиран чрез този клас липопротеини носи наименованието "*добър холестерол*". Тъй като ЛПНП са средството за *транспорт на холестерол към тъканите*, повишаването на ЛПНП е показател за повишен риск от развитие на атеросклероза, а холестеролът от ЛПНП носи наименованието "*лош холестерол*". Всъщност холестеролът в тези два вида транспортни комплекси е един и същ, а развитието на атеросклерозата зависи от количеството холестерол, което се транспортира чрез ЛПНП и представлява потенциален фактор, който уврежда ендотела.



Фиг. 10.9. Хормонална регулация на активността на хормоно-чувствителната липаза. Сигналният механизъм включва веригата аденилатциклаза, образуване на цАМФ, активиране на протеинкиназа А и фосфорилиране на липазата.

Съвременните препоръчани норми за плазмените липопротеини са представени на Табл. 10.2.

Обмяна на МК. Свободните (неестерифицирани) МК циркулират в кръвната плазма свързани с плазмените албумини. Те имат твърде кратък период на полуживот (около 2 минути). Концентрацията на свободните МК зависи от активността на две липази. Описаната по-горе *ендотелна липопротеинлипаза* в мастната тъкан, скелетните мускули и миокарда хидролизира триацилглицеролите от хиломикроните и ЛПМНП. *Инсулинът и състоянието след нахранване* повишават активността на тази липопротеинлипаза и по този начин увеличават постъпването на МК в клетките, които по-нататък се насочват към синтез на триацилглицероли. *Продължителното гладуване* и *стресът* потискат действието на този ензим.

Другият важен ензим, който повлиява обмяната на МК, е *клетъчната хормоно-чувствителна липаза*. В мастните клетки *хормоно-чувствителната липаза* се стимулира от *глюкагона* и *катехоламините* (чрез повлияване на β_3-адренергичните рецептори) (Фиг. 10. 9). *Инсулинът* има противоположен ефект върху хормоно-чувствителната липаза. Чрез намаляване на концентрацията на цАМФ той потиска нейната активност. По време на *гладуване, усилена физическа активност* или други *стресови* ситуации съществуват условия за активиране на хормоно-чувствителната липаза. Тези състояния са съпроводени от повишаване на концентрацията на свободните МК в плазмата.

Обмяната на МК зависи и от група рецептори, които се активират от *пролифераторите на пероксизомите*. Тези рецептори са известни като ППАР (от peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Те са ядрени рецептори с характеристиките на транскрипционни фактори.

Най-голямо значение в човешкия организъм имат ППАРα и ППАРγ. *ППАРα* се намират предимно в *кафявата мастна тъкан*[1], както и в по-малка степен в *черния дроб, скелетните* и *сърдечния* мускул. Прицелните гени на ППАРα са свързани с постъпването и окисляването на МК, като експресията на ППАРα е повишена на гладно. *ППАРγ* се намират в *мастната тъкан*. Прицелните за ППАРγ гени стимулират диференциацията на мезенхимните клетки в мастни и синтеза и складирането на МК. *Една от особеностите на ППАР е способността им да се свързват с твърде различни по своята структура ендогенни и екзогенни лиганди.* Естествените лиганди за ППАР са есенциалните МК и простаноидите (простагландини, простациклини и тромбоксани). Фармакологичните им лиганди са различните *фибрати*, които се прилагат за намаляване на концентрациите на серумните триацилглицероли и *глитазоните*, които намаляват инсулиновата резистентност и кръвната глюкоза. *Сумарният ефект от активирането на ППАР е стимулиране на окислението на МК и намаляване на натрупването на триацилглицероли в мускулната тъкан и черния дроб. Едновременно с това нараства използването на глюкозата и намалява глюконеогенезата.*

Тридесет – четиридесет процента от циркулиращите МК се окисляват в тъканите по пътя на β-окислението. В мускулите те са основен източник на енергия в състояние на покой. Разграждането на МК до ацетил-КоА се осъществява в *митохондриите*, като по-нататък ацетил-КоА постъпва в цикъла на трикарбоновите киселини. Влизането на дълговерижните МК в митохондриите става под формата на естери със съединението *карнитин*, което спомага за преминаването на МК през вътрешната митохондриална мембрана. Недоимъкът на карнитин може да причини нарушения в разграждането на МК. Както е известно пълното разграждане на МК осигурява най-много енергия в сравнение с другите хранителни вещества, но едновременно с това то изисква и най-голямо количество кислород.

При интензивно окисление на МК (храна богата на липиди, но бедна на въглехидрати) или при продължително гладуване в организма се образува повече ацетил-КоА, отколкото може да се метаболизира в цикъла на Кребс. В черния дроб се синтезира ацетоацетат от свързването на 2 ацетил-КоА, а той по-нататък се превръща в β-хидроксибутират и ацетон. Тези 3 съединения се наричат *кетонови вещества*, а образуването им – *кетогенеза*. Кетоновите вещества могат да се метаболизират в тъканите (мускули и миокард, мозъчните клетки също могат да използват кетоновите вещества в условия на хипогликемия). Когато производството им надхвърли капацитета на тъканите за тяхното използване, концентрацията им в плазмата се повишава (*кетонемия*) и се развива *кетоацидоза*. Един от основните *кетогенни* хормони е *глюкагонът*, докато *инсулинът* има изразено *антикетогенно* действие.

Неизползваните МК се реестерифицират и новообразуваните триацилглицероли се складират като резервни източници на енергия. Натрупване на триацилглицероли може да се осъществи във всички тъкани, но все пак основните резерви се намират в мастната тъкан.

Натрупването на по-голямо количество мастна тъкан в различните области на нашето тяло може да окаже различно въздействие върху здравето на индивида. Най-неблагоприятно е увеличаването на *висцералната мастна тъкан*, която се намира около вътрешните органи в областта на корема и се наблюдава по-често у мъжете и у жени след менопаузата. Този тип затлъстяване увеличава риска от развитие на инсулинова резистентност, диабет от тип 2, хипертония и дислипидемия (*метаболитен синдром*). Патологичните последици от това затлъстяване се обясняват от една страна с наличието на големи адипоцити във висцералната мастна тъкан, в които липолизата под влияние на стресовите хормони е много интензивна, и концентрацията на свободните МК в постъпващата в черния дроб кръв значително се повишава. От друга страна мастната тъкан в никакъв случай не може да се приема само като инертно депо на резервни липиди. Тя е активен ендокринен орган, където се произвеждат хормони и паракринни регулатори. *Адипокините* (цитокини, произвеждани в мастната тъкан) туморен некротизиращ фактор α, интерлевкин-6 и др. вероятно също способстват за неблагоприятните метаболитни последици от затлъстяването.

1. Кафявата мастна тъкан съдържа множество митохондрии, като има основно значение за термогенезата, която не е свързана с трепереното и е стимулирана от симпатикуса. Възниква в хода на феталното развитие и остава в значително количество у животни, които хибернират. У възрастния човек се наблюдава супраклавикуларно и в областта на шията, както и паравертебрално, медиастинално и супраренално.

Много от тъканите в организма могат да синтезират МК от ацетил-КоА. Синтезът на МК се извършва предимно в микрозомите (пътят на малонил-КоА) и се регулира от ензимен комплекс, известен като *синтаза на МК*.

Синтезът на МК в цитозола достига до палмитиновата киселина (16С). Удължаването на веригата и добавянето на единична двойна връзка продължава в митохондриите.

Синтезът на МК зависи от наличието на ацетил-КоА (т.е. от активността на гликолизата) и от пентозофосфатния шънт, който доставя необходимите НАДФН. Този механизъм на субстратно регулиране насочва постъпилите в излишък въглехидрати към синтез на липиди, ако енергоразходът в момента е по-малък от притока на енергия. Приемът на *богата на въглехидрати храна* и *инсулинът* като анаболен хормон стимулират експресията на синтазата на МК, докато продължителното гладуване значително я потиска.

Обмяна на холестерола. Холестеролът в организма има екзогенен и ендогенен произход. Постъпването на екзогенния холестерол в клетките зависи от експресията на мембранните *рецептори за ЛПНП*. Тези рецептори се намира в клатриновите ямки по клетъчната повърхност и способстват за постъпването на холестерола от ЛПНП на първо място в черния дроб чрез рецепторно-медиирана ендоцитоза (Фиг. 10.8). Описани са мутации, които нарушават функцията на ЛПНП-рецепторите и водят до възникването на различните форми на *фамилна хиперхолестеролемия*.

Синтезът на ендогенния холестерол се осъществява в много тъкани, като особено важен за ендогенното производство е черният дроб. Ключовият ензим е хидроксиметилглутарил-КоА-редуктазата (ХМГ-КоА-редуктаза). Този ензим се потиска от холестерола, така че между нивата на екзогенния и ендогенния холестерол съществува обратна връзка. За съжаление при намаляване на екзогенния прием на холестерол нараства ендогенното му производство.

Едни от мощните средства за понижаване на холестероловата продукция са статините, които потискат активността на ХМГ-КоА-редуктазата.

Елиминирането на холестерола се осъществява чрез превръщането му в жлъчни киселини, чиито соли се отделят чрез жлъчката в храносмилателния тракт.

Една от възможностите за понижаване на холестероловото ниво е чрез свързване на жлъчните продукти с помощта на специални смоли (холестирамин) и по този начина намаляване на реабсорбцията им в тънкото черво.

Регулацията на липидната обмяна подобно на обмяната на въглехидратите и белтъците се осъществява в резултат на взаимодействието на вегетативни, хормонални и паракринни влияния.

Както вече беше посочено *инсулинът* играе съществена роля в обмяната на липидите. В условия след нахранване инсулинът активира ендотелната липопротеинлипаза и увеличава постъпването на МК към клетките на мастната тъкан, скелетните мускули и миокарда. В адипоцитите инсулинът стимулира липогенезата чрез увеличена експре-

сия на ензимите, необходими за синтез на МК и триацилглицероли. От друга страна инсулинът потиска активността на хормоночувствителната липаза в мастните клетки и така намалява разграждането на резервите от триацилглицероли и излизането на свободни МК в плазмата. По този начин намалява и постъпването и използването на МК в скелетните мускули и черния дроб, съответно се редуцира образуването на ацетил-КоА и кетогенезата.

Адреналинът и *глюкагонът* имат противоположно на инсулина действие върху хормоночувствителната липопротеинлипаза. Чрез повлияване на протеинкиназа А и фосфорилиране на този ензим двата хормона стимулират липолизата в адипоцитите. В резултат на усиленото разграждане на триацилглицероли се увеличава излизането на свободни МК в плазмата и използването им в другите тъкани, което може да доведе и до усилена кетогенеза.

Под влияние на *щитовидните хормони* кръговратът на липидите се ускорява. Те увеличават експресията на ензимите от комплекса, необходим за синтез на МК, в мастната тъкан. Едновременно с това щитовидните хормони стимулират липолизата чрез увеличаване на броя на β-рецепторите. Много важен от клинична гледна точка ефект на щитовидните хормони е понижаването на холестерола в плазмата чрез стимулиране на превръщането му в жлъчни съединения в черния дроб.

Глюкокортикоидите стимулират липолизата и кетогенезата в условия на стрес или гладуване. По този начин се повишава концентрацията на свободни МК в плазмата като източник на енергия и на глицерол като субстрат за глюконеогенезата.

Тестостеронът действа като синергист на СТХ по време на пубертета за увеличаване на свободната от мазнини телесна маса у юношата. От друга страна тестостеронът има неблагоприятен ефект върху липидния профил у мъжа като повишава триацилглицеролите и общия холестерол в плазмата и същевременно влошава съотношението между ЛПВП и ЛПНП. Този факт обяснява защо атеросклеротичното засягане на съдовата стена е по-често у мъжете в сравнение с жените преди менопаузата.

Естрогените имат протективен ефект върху съдовата стена благодарение на противоположното си действие върху липидния профил. При намаляване на техните нива в периода на менопаузата относително нараства нивото на андрогените и това води до развитие на неблагоприятни промени в количеството и съотношението на плазмените липопротеини.

Редица *адипокини* (цитокини, които се произвеждат в мастната тъкан) също участват в регулацията на липидната обмяна. *Адипонектинът* стимулира разграждането на МК и има протективен ефект върху съдовия ендотел. *Лептинът* намалява липогенезата и стимулира мобилизирането на триацилглицеролите. Вероятно и други цитокини, произвеждани от мастната тъкан, като интерлевкин-6, резистин, туморният некротизиращ фактор-α и др., участват в регулацията на мастната обмяна в норма и патология.

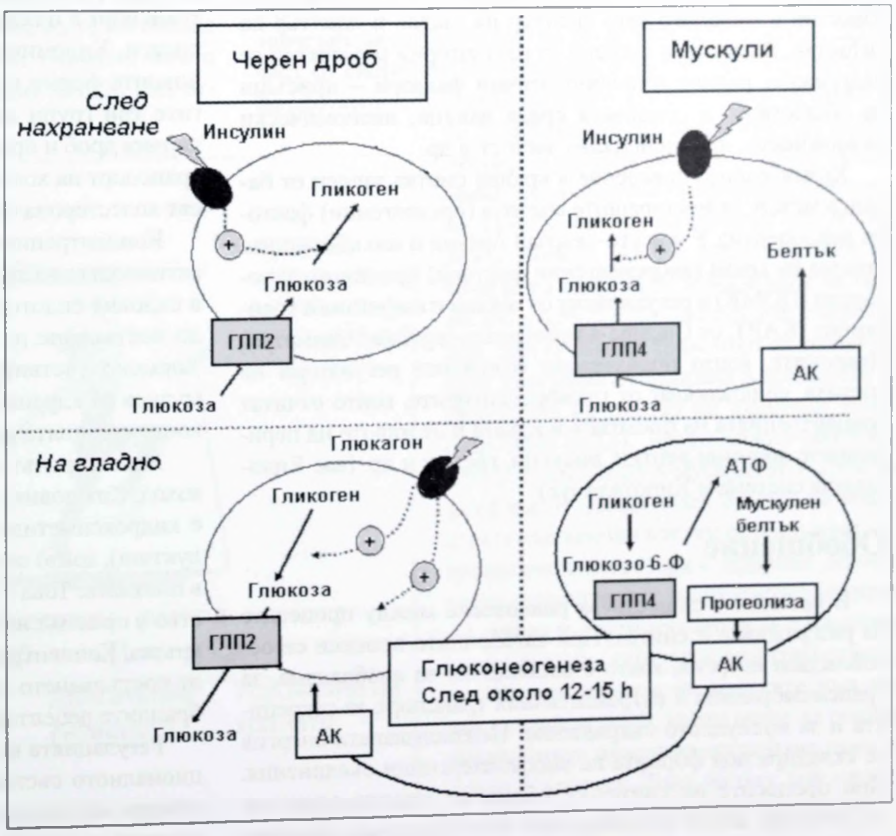
Регулация на обмяната на веществата в зависимост от притока на хранителни вещества

Обмяната на веществата в организма се различава съществено в зависимост от функционалното състояние – *след нахранване* или *на гладно*. В зависимост от това се постига специфично съотношение между хормоните, които регулират метаболизма, а оттам - доминират катаболните или анаболните процеси.

След нахранване, когато в циркулацията постъпват елементарните съставки на основните хранителни вещества от храносмилателната система, концентрацията на хормона на изобилието инсулин нараства (Фиг. 10.10). В черния дроб инсулинът насочва глюкозата към синтез на гликоген, а освен това потиска кетогенезата и глюконеогенезата. В мускулната и мастната тъкан под влияние на инсулина ГЛП4 се включва в клетъчната мембрана и по този начин се стимулира постъпването на глюкозата във вътреклетъчното пространство. Инсулинът увеличава и експресията на гликолитичните ензими, а когато клетката няма нужда от повече енергия, глюкозата се насочва към синтез на резерви от гликоген и триацилглицероли.

Когато организмът се намира *в състояние на гладно* равновесието се измества към глюкагона. На гладно енергоразходът се осъществява само за сметка на ендогенните резерви. Глюкагонът повлиява предимно чернодробните клетки, като стимулира гликогенолизата и при по-дълготрайно гладуване – глюконеогенезата.

Тъй като в мускулните клетки липсва ензима глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатът, получен от разграждане-



Фиг. 10.10. Специфични характеристики на обмяната на веществата на гладно и след нахранване в чернодробната и в мускулната клетка.

то на резервния гликоген в мускулите не може да напусне клетката и се използва само като източник на енергия. При по-продължително гладуване и изчерпване на мускулния гликоген в мускулните клетки започва протеолиза, при което аминокиселините постъпват в циркулацията и достигат до черния дроб, където се явяват субстрат за глюконеогенезата.

Субстрат за глюконеогенезата е и глицеролът от разграждането на триацилглицеролите в мастната тъкан. Увеличеният катаболизъм на липидите заедно с намаления внос на въглехидрати води до усилена кетогенеза. В много от тъканите кетоновите вещества също се използват като източници на енергия – в миокарда, мускулите и дори в мозъчните клетки.

Както беше посочено мозъчните клетки са много чувствителни към евентуална хипогликемия. В тях липсват резерви от гликоген и ензими за глюконеогенеза. Освен това нервните клетки не могат да използват МК, защото те не преминават през кръвно-мозъчната бариера.

През последните години беше доказана ролята на една универсална сигнална система в клетките, която има много важна роля за превключване на метаболитните пътища в зависимост от функционалното състояние на клетката. Това е *активираната от АМФ киназа* (АМФК). Активността на тази сигнална система зависи от съотношението на АТФ/АМФ и във всички случаи на изчерпване на запасите от АТФ – продължително гладуване, физическо усилие, хипогликемия, исхемия, блокиране на окислителното фосфорилиране – АМФК насочва обмяната към алтернативни катаболни пътища и потиска анаболните процеси, свързани с разход на АТФ.

Регулация на хранителния прием. Хранителният прием у човека е поведенчески акт, който се регулира в резултат на взаимодействието на редица метаболитни, хормонални и други рефлексни стимули (напр. вид, вкус, аромат на храната, механорецепция от стомашно-чревния тракт и др.), които повлияват групи от неврони в хипоталамуса, известни в миналото като «център на глада» и «център на ситоста». Върху тази система от регулаторни механизми се надграждат редица извънбиологични фактори – присъщи на обществото и семейната среда навици, икономически възможности, професионална заетост и др.

Хранителното поведение в крайна сметка зависи от баланса между стимулиращите апетита (орексигенни) фактори невропептид У и агути-свързан пептид и инхибиращите приема на храна (анорексигенни фактори) проопиомеланокортин (ПОМК) и регулирания от кокаин и амфетамин транскрипт (КАРТ, от Cocaine-amphetamine-regulated transcript). Невроните, които произвеждат основните регулатори на апетита, се повлияват от глюкорецепторите, които отчитат концентрацията на глюкозата в кръвта и от нивото на периферните хормони лептин, инсулин, грелин и др. (вж. Ендокринна система и Хипоталамус).

Обобщение

В организма съществува равновесие между процесите на разграждане и синтез. При катаболните процеси се освобождава енергия, която е необходима за анаболизма, за трансмембранния и вътреклетъчния транспорт, за секрецията и за мускулното съкращение. Неизползваната енергия се складира под формата на високоенергийни съединения. При процесите на синтез се образуват високомолекулни съединения, които са необходими като пластичен материал или играят ролята на регулаторни фактори.

Въглехидратите са най-важният енергиен източник в организма. Основните органи, които имат отношение към обмяната на въглехидратите са черният дроб, мускулната и мастната тъкан. В условия на прием на въглехидрати и стимулирана инсулинова секреция глюкозата се насочва или към разграждане и производство на енергия, или към синтез на резерви от гликоген в черния дроб и мускулите и триацилглицероли в мастната тъкан. Използването на глюкозата е много по-ефективно при аеробни условия в цикъла на трикарбоновите киселини отколкото анаеробно по пътя на гликолизата.

Концентрацията на кръвната захар е изключително прецизно регулирана и се движи в диапазона 3,9 – 6,1 mmol/l за венозната кръв. Най-важните механизми за поддържане на глюкозата в кръвта са глюкостатичният чернодробен механизъм и равновесието между инсулина, който е единственият хормон, понижаващ кръвната захар, и противодействащите му глюкагон, адреналин, глюкокортикоиди, растежен хормон и щитовидни хормони.

Белтъците са структурни елементи и имат регулаторни функции в организма. Ежедневно малка част от клетъчните белтъци се подлага на разграждане. В зависимост от възрастта нуждите от прием на белтъци, които да се използват като пластичен материал за растеж или обновяване, са различни. Белтъците в човешкия организъм са изградени от 20 АК, от които 9 не могат да бъдат синтезирани в организма (незаменими) и задължително трябва да постъпят с храната. При метаболизма на АК въглеводородните вериги могат да се насочат към синтез на глюкоза (глюконеогенеза) или кетонови вещества (кетогенеза).

Липидите са основен източник на енергия в организма. Освен това те имат защитна, структурна и термоизолаторна функция. Обмяната на липидите е тясно свързана с техния транспорт в плазмата под формата на липопротеинови комплекси. Хиломикроните и хиломикронните остатъци са основните форми на транспорт на екзогенните липиди. Другите три групи липопротеини обменят холестерол между черния дроб и органите, като ЛПНП са основната форма на транспорт на холестерол към тъканите, докато ЛПВП отнасят холестерола обратно към черния дроб.

Концентрацията на свободните МК в кръвта зависи от активността на два ензима. Липопротеинлипазата се намира в съдовия ендотел и се стимулира от инсулина, което води до постъпване на МК в клетките и метаболизирането им. Хормоночувствителната липаза в мастните клетки се стимулира от адреналина и глюкагона, при което се повишава концентрацията на свободните мастни киселини в кръвта.

Холестеролът в кръвта има екзогенен и ендогенен произход. Ключовият ензим за синтез на ендогенен холестерол е хидроксиметилглутарил-КоА-редуктазата (ХМГ-КоА-редуктаза), който се потиска от концентрацията на холестерол в плазмата. Това означава, че между ендогенното производство и приемът на холестерол с храната съществува обратна връзка. Концентрацията на холестерола в плазмата зависи и от постъпването му в клетките, т.е. от експресията на мембранните рецептори за ЛПНП.

Регулацията на обмяната на веществата зависи от функционалното състояние на организма. След нахранване доминира инсулинът и се стимулират анаболните процеси. В условия на гладно енергоразходът се осъществява за сметка на разграждане на собствените резерви, а доминиращ хормон е глюкагонът.

Литература

1. Barret KE, Barman S. Ganong's Review of Medical Physiology, 2019, 26th Edition, Mc Graw-Hill.
2. Koeppen, B.M., Stanton, B.A. Berne & Levy Physiology, 2017, 7th Edition, Elsevier.
3. Mountjoy, P.D, Rutter, G.A. Glucose sensing by hypothalamic neurones and pancreatic islet cells: AMPle evidence for common mechanisms? Exp Physiol. 2007, 92:311-319.

Обмяна на енергията

Обмяната на енергията включва всички процеси на освобождаване, изразходване и складиране на енергия в организма. Основният източник на енергия за човешкия организъм са хранителните вещества – въглехидрати, мазнини и белтъци, които се внасят отвън чрез приетата храна. При тяхното разграждане се освобождава химичната енергия на молекулните им връзки. Тази енергия се изразходва за поддържане на основните жизнени функции на организма в състояние на покой (основна обмяна), за двигателна активност и за усвояване на приетата храна (Фиг. 10.11). Тъй като изразходването на енергия от организма е непрекъснато, а приемането на храна е периодично, съществува необходимост енергията на приетите хранителни вещества да се складира в депа, от където тя да се доставя в периодите между храненията. *Най-важното условие за поддържането на енергийното равновесие в организма е количеството енергия, изразходена за определен период от време (24 часа), да е равно на количеството енергия, внесена чрез хранителните вещества за същия период от време.* Израз на това равновесие е поддържането на постоянна телесна маса. Ако индивидът получава повече енергия, отколкото изразходва, той има положителен енергиен баланс и ще увеличи телесната си маса. Положителен баланс имат здравите деца по време на растежа си. Обратно, когато енергийният внос е по-малък от енергийния разход, има отрицателен енергиен баланс и индивидът губи от телесната си маса, тъй като за доставянето на енергия се изразходват складираните хранителни вещества в депата. Поддържането на енергийното равновесие в организма се осъществява от регулаторни механизми, които регулират както приема на храна, така и енергоразхода, с което осигуряват поддържането на техния баланс.

Фиг. 10.11. Енергийно равновесие в организма. За поддържането му е необходимо внесената чрез хранителните вещества енергия да е равна на изразходената енергия за същото време.

Доставяне и освобождаване на енергия в организма

Живите организми не могат да съществуват, ако не си доставят енергия от външната среда, тъй като тяхната свободна енергия намалява в резултат на непрекъснато извършващите се химични превръщания в тях. Животинските организми получават тази енергия чрез приеманите хранителни вещества – въглехидрати, мазнини и белтъци. При рационалното хранене 55 - 60% от енергията се доставя от въглехидратите, 25 - 30% от мазнините и 10 - 15% от белтъците. При крайното разграждане на всяко от хранителните вещества в организма се доставя определено количество енергия: 39 kJ от 1 g мазнини, 17.2 kJ от 1 g въглехидрати и 17.2 kJ от 1 g белтъци. Една част от освободената енергия се отделя като топлина, която има значение за поддържане на телесната температура. Друга част от енергията се използва за синтез на макроергични фосфатни съединения, от които впоследствие тя може да се освобождава по контролируем начин. *Аденозин трифосфатът (АТФ) е основното макроергично съединение, използвано като източник на енергия при всички живи клетки.* АТФ е непосредствен източник на енергия за извършване на биологична работа при мускулното съкращение, при активния транспорт на вещества през клетъчната мембрана и при много от процесите на синтез на химични вещества (Фиг.10.12). Друго важно макроергично съединение в мускулите е креатин фосфата. В междинната обмяна на веществата във всички клетки се използват макроергични тиоестери – ацилови деривати на меркаптаните (като ацетил-коензим А), както и други нуклеотиди с макроергични връзки (като гуанозин трифосфат).

В цитоплазмата на клетките има малък резерв от АТФ, който може да покрие енергийните нужди на организма само за около 1 минута. Това налага той непрекъснато да се ресинтезира. За едно денонощие се образуват и изразходват около 128 mol или 63 kg АТФ. Образуването на

Фиг. 10.12. Синтез на АТФ при окислението на глюкозата и неговото последващо използване за биологична работа. Показано е използването на АТФ за мускулното съкращение, за синтеза на високомолекулни вещества и за активен транспорт. Съкращения: глиц – глицерол, МК – мастни киселини, АК – амино киселини, ТАГ – триацилглицероли; ЕЦТ – екстрацелуларна течност.

АТФ става по 2 пътя – анаеробен в цитоплазмата и аеробен в митохондриите. *Въглехидратите са единствените хранителни вещества, които могат да доставят енергия по анаеробен път.* Анаеробното разграждане на глюкозата (гликолиза) е бързо, но е свързано със синтез на малко количество АТФ (2 молекули АТФ за 1 молекула глюкоза). То не може да е основен начин за обезпечаване на енергийните нужди на клетките в организма, тъй като снабдяването им с глюкоза е ограничено, а образуваните H^+ понижават вътреклетъчното pH. Изключение правят еритроцитите, бързо съкращаващите се мускулни влакна и клетките в бъбречната медула. Всички останали клетки си доставят енергия чрез окисление на хранителните вещества в митохондриите, при което голяма част от освободената енергия се използва за синтез на АТФ чрез процес на окислително фосфорилиране. *Ефективността на аеробния метаболизъм е много по-висока от анаеробния, тъй като по-голяма част от химичната енергия на веществата се съхранява под формата на макроергични съединения.* Така например при окислението на 1 молекула глюкоза до CO_2 и H_2O се образуват 36 или 38 молекули АТФ (в зависимост от използвания преносител на NADH), а при окислението на 1 молекула палмитинова киселина – 129 молекули АТФ. Скоростта, с която се образува АТФ чрез окислително фосфорилиране, зависи от няколко фактора. Един от тях е нивото на енергийния разход на самата клетка – когато скоростта на изразходване на АТФ от клетката е висока, образуването му също става с по-голяма скорост поради увеличеното количеството на АДФ. Други важни фактори са снабдяването на клетките с O_2 и субстрати за окисление (глюкоза, мастни киселини, лактат, амино киселини), което зависи от дейността на дихателната, сърдечно-съдовата, храносмилателната и ендокринната системи.

При окислението на всички хранителни вещества се консумира O_2 и се образува CO_2. *Като респираторен коефициент* (РК) се означава отношението между образувания CO_2 и използвания O_2 при окислението на хранителните вещества в клетката: РК = CO_2 / O_2, където газовете са в молове или в обеми при стандартна температура и налягане. Стойността на РК за въглехидратите е 1 (Виж химичната реакция във Фиг.10.12), за мазнините РК = 0.7, а за белтъците РК = 0.8 - 0.85. Това, че РК при мазнините има най-ниска стойност може целенасочено да се използва при храненето на болни с нарушена дихателна функция. Увеличаването на пропорцията на мазнините в тяхната храна ще води до по-малка продукция на CO_2 за същия обем използван O_2, което ще намали изискванията към белодробната вентилация. Респираторният квотиент не е идентичен с дихателното обменно отношение (ДОО), което представлява отношението между обема издишан CO_2 и обема консумиран O_2 за определен период от време. ДОО зависи освен от вида на окисляваните хранителни вещества и от редица други процеси, при които се образува CO_2 (например буфериране на H^+ от HCO_3^-) и се консумира O_2 (например попълване на кислородните депа в кръвта и в мускулите). Затова ДОО може да има стойности, различни от стойността на РК, както това става при тежка физическа работа и във възстановителния период след нея (Виж Физиология на физическата работа).

Количеството енергия, което се освобождава при консумирането на 1 литър O_2 за окислението на хранителните вещества, се нарича *енергиен еквивалент на кислорода* (ЕЕК). ЕЕК има следните стойности за трите вида хранителни вещества: въглехидрати - 21.1 kJ/l, белтъци - 20 kJ/l и мазнини - 19.6 kJ/l. Това, че стойността на ЕЕК е различна при трите вида хранителни вещества, прави окислението на всяко от тях най-подходящо при определени условия. Въглехидратите са основният енергиен източник при работа с максимална мощност, тъй като от една страна те могат да се разграждат анаеробно и да доставят бързо енергия, а от друга страна имат най-висока стойност на ЕЕК. Мазнините, които освобождават най-голямо количество енергия при окислението си, но имат най-нисък ЕЕК, са подходящ енергиен източник при продължителни натоварвания с малка мощност, при които няма ограничения в доставянето на O_2 за тяхното окисление.

Складиране на енергията

Голяма част от резорбираните в храносмилателната система нискомолекулни вещества не се подлагат на окис-

ление, а се складират след ресинтез като високомолекулни съединения (гликоген, триацилглицероли), които служат за енергиен резерв на организма. Складирането под формата на високомолекулни съединения (а не като прости субстрати) има предимства, тъй като те не могат да дифундират през клетъчната мембрана, не участват в клетъчния метаболизъм (докато върху тях не действат специфични ензими) и слабо повлияват осмоларитета на клетката, поради което не изискват задръжка на много вода.

Въглехидратите се складират под формата на гликоген, който представлява по-малко от 1% от общите енергийни резерви на организма. Около ¼ от гликогенните депа са в черния дроб, а останалите са в мускулите. Чернодробният гликоген може да предостави глюкоза на другите тъкани (нервна, еритроцити, съкращаващи се мускули) чрез гликогенолиза и освобождаване на образуваната глюкоза в кръвта. Мускулният гликоген може да се използва само от самите мускули, защото за разлика от черния дроб, в мускулите няма ензимът глюкозо-6-фосфатаза, който дефосфорилира глюкозата. Само дефосфорилираната глюкоза може да премине през клетъчната мембрана и да попадне в кръвта. Въглехидратните депа могат да обезпечат метаболитните нужди на организма за по-малко от 2 дни, докато глюкозата в ЕЦТ – само за 1 час.

Мазнините се складират под формата на триацилглицероли, които представляват 75% от общите енергийни резерви на организма. Триацилглицеролите са много ефекасно депо на енергия, тъй като имат голяма калорийна плътност (39 kJ/g) и същевременно изискват много малко допълнителна вода при складирането си, с което не увеличават много телесната маса. Те се складират основно в подкожната мастна тъкан, но малки количества има в мускулите и висцералните органи. Мастната тъкан е от 10 до 30% от телесната маса, но може да достигне до 80% при много затлъстели индивиди. Складираните в мастната тъкан триацилглицероли могат да задоволят енергийните потребности на индивиди с нормална телесна маса в продължение на 2 месеца при пълно гладуване.

Макар че в организма на човек има голямо количество белтъци (14% от телесната маса), само ½ от тях могат да се мобилизират като източник на енергия, което представлява 25% от общите енергийни депа. Белтъците имат жизнено важна структурна или функционална роля, поради което тяхното използване като главен източник на енергия за продължителен период от време (седмици, месеци) е невъзможно. Те са последните резерви, които се използват преди настъпването на смъртта при продължително гладуване.

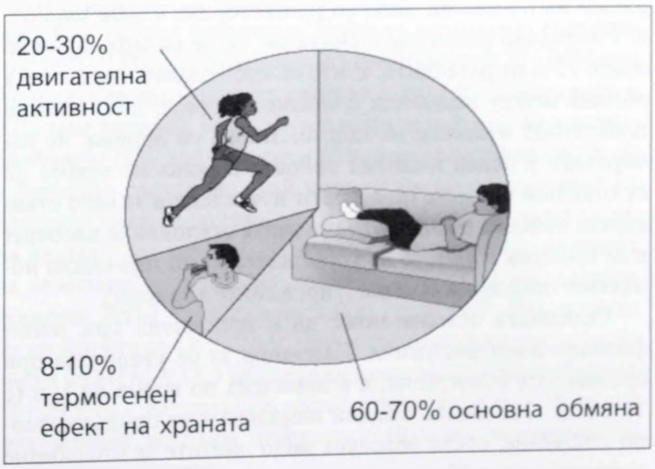
За синтеза на високомолекулните съединения, които служат като енергийно депо, е необходима енергия. Най-много енергия се изразходва при синтеза на белтъците (до 25% от енергийната им стойност), а най-малко при синтеза на триацилглицеролите в мастните депа (до 3%). Значително повече енергия е необходима за превръщането на едни вещества в други – например за складиране на поетата с храната глюкоза под формата на триацилглицероли се изразходват ≈25% от енергийната ѝ стойност срещу 7% при складирането ѝ като гликоген.

Балансът между складирането и разграждането на хранителните вещества в депата се повлиява от следните фактори: 1/ Ниво на хранителните субстрати в кръвта – при високо ниво на глюкоза, мастни киселини и аминокиселини балансът се измества към тяхното складиране, а при ниско ниво – към разграждане на депата. 2/ Влияния от вегетативната нервна система – увеличената активност на парасимпатикуса стимулира складирането, а увеличената активност на симпатикуса стимулира разграждането на депата. 3/ Ендокринни влияния – инсулинът стимулира складирането, а глюкагонът, адреналинът, глюкокортикоидите и растежният хормон стимулират разграждането на депата. Преобладаващо складиране на хранителните вещества в депата най-често има след нахранване, а преобладаващо разграждане на депата се наблюдава по време на гладуване и стрес.

Изразходване на енергия

Енергията, освободена при разграждането на хранителните вещества, се изразходва в три основни направления: 1/ За поддържане на основните жизнени функции на организма в състояние на покой (основна обмяна) 60 - 70%; 2/ За двигателна активност, която се осъществява чрез съкращение на напречно-набраздените мускули 20 - 30% и 3/ За усвояване и преработване на приетата храна (термогенен ефект на храната) 8 - 10% (Фиг.10.13). Общият денонощен енергоразход при възрастните хора варира от 6 - 9 MJ при заседнал начин на живот до 19 - 21 MJ при много интензивна физическа активност.

Основна обмяна. *Основната обмяна представлява минималният енергоразход в будно състояние, необходим за поддържане на основните жизнени функции.* По-нисък енергоразход може да се измери само по време на сън. За да се определи коректно основната обмяна, задължително трябва да се спазят следните условия: 1/ Изследването трябва да се проведе сутрин, след спокоен сън през цялата нощ в мястото на изследването. 2/ Изследваният трябва да не е поемал храна в продължение на 12 часа. 3/ Изследването трябва да се проведе в термонеутрална среда, която не предизвиква треперене или изпотяване. 4/ Пациентът да е легнал, в пълно физическо и психическо спокойствие. При тези условия енергията се изразходва за поддържане функцията на жизнено важните органи като сърце (10% от



Фиг. 10.13. Основни компоненти на енергоразхода. Представен е дялът на енергията, която се изразходва за основна обмяна, за двигателна активност и за усвояване и преработка на приетата храна (термогенен ефект на храната).

енергията), мозък (19%), бъбреци (7%), черен дроб (27%), скелетни мускули (18%) и други (19%).

Основната обмяна варира силно между отделните индивиди, което налага нейното стандартизиране. Търсени са различни начини за стандартизирането й, като много често тя се отнася към 1 kg телесна маса или към 1 kg лишена от мазнини телесна маса. Последната се определя чрез използването на редица индиректни методи (дензитометрични, импедансни, ултразвукови, изотопни) или се изчислява по формули. Когато основната обмяна се отнесе към свободната от мазнини телесна маса, тогава не се установяват съществени разлики, свързани с възрастта, пола и състава на тялото (% мастна тъкан) на изследваните лица. Друг начин за стандартизиране на основната обмяна е отнасянето й към 1 m^2 телесна повърхност. Основната обмяна при мъже на възраст 20 - 30 години е 167 $kJ/m^2/h$, а при жени на същата възраст – 155 $kJ/m^2/h$. Така стандартизираната основна обмяна зависи от следните фактори: *1/ Възраст* - тя е най-висока в ранна детска възраст и постепенно намалява с напредване на възрастта. Например ако основната обмяна на едногодишна възраст се приеме за 100%, на 20 годишна възраст тя е 70%, а на 60 годишна възраст спада до 60%. *2/ Пол* - при жените тя е малко по-ниска (с 5%) от тази при мъжете. Причина за тази разлика вероятно е по-големият % на мастна тъкан при жените, която има по-нисък метаболизъм. *3/ Състав на тялото* - тя намалява при увеличаване на относителния дял на мастната тъкан в тялото. *4/ Телесна температура* – при повишаването й основната обмяна се увеличава поради увеличена скорост на всички метаболитни процеси. Повишането на телесната температура с 1° C води до увеличаване на основната обмяна с 14%. *5/ Хормонални влияния.* Хормоните на щитовидната жлеза и на надбъбречната медула имат най-изразен стимулиращ ефект върху основната обмяна. Например при максимална секреция на тироидни хормони основната обмяна може да се увеличи със 100%, докато при отсъстваща секреция тя намалява с 40 - 60%. Други хормони, които имат по-слаб стимулиращ ефект върху основната обмяна, са тестостеронът и растежният хормон, които могат да я увеличат с 10 - 15%. При жените основната обмяна се увеличава с около 5% по време на лутеалната фаза на менструалния цикъл, което вероятно се дължи на по-високо ниво на прогестерона в този период. *6/ Генетични фактори* – счита се, че те са отговорни за около 15% от разликите, които се наблюдават в основната обмяна между индивиди с еднаква възраст, пол, телесна повърхност и състав на тялото. Затова се приема, че измерената в даден индивид основна обмяна не трябва да се отличава с повече от ±15% от изчислената за него стандартна основна обмяна. По-големите отклонения насочват към промени в нивото на хормоните, които най-силно повлияват основната обмяна (тироидните хормони).

Основната обмяна може да е променена при някои физиологични състояния. Например тя се увеличава при бременност и лактация, а е намалена по време на сън (с 10-15%). Основната обмяна намалява при продължително гладуване, което обяснява защо диетите за отслабване имат най-голям ефект в началото на прилагането им.

Енергоразход за двигателна активност. Енергията, която се изразходва за съкращението на напречно-набраздените мускули, осъществяващи двигателната активност на човек, варира значително между отделните индивиди. Тя зависи основно от типа, интензивността и продължителността на мускулните съкращения. Докато при хора, водещи заседнал начин на живот, енергоразходът за двигателна активност може да е само 10% от основната обмяна, при спортистите той може да е 3.5 пъти по-висок от нея. За кратък период от време енергоразходът може да се увеличи повече от 10 пъти над основното му ниво. Например при бягане или плуване със средна интензивност се изразходват 60 - 80 kJ/min, което е 10 пъти повече от енергоразхода в покой (4.2 - 6.3 kJ/min). При особено интензивни мускулни съкращения, каквито са наблюдават при скоростните дисциплини, енергоразходът е още по-голям. При бягане на 100 m, което трае 11 s, се изразходват 150 kJ, а при бягане на 400 m за 60 s – 420 kJ.

Енергоразход за усвояване на храната. Енергоразходът на организма се увеличава след нахранване, което се означава като *термогенен ефект на храната или специфично динамично действие на храната.* Това увеличение на енергоразхода може да се обясни с процесите на смилане на храната, нейното резорбиране и складиране на резорбираните хранителни вещества под формата на високомолекулни съединения. Най-голям и продължителен е термогенният ефект на белтъците – те могат да увеличат енергоразхода с 20 - 30 %, като ефектът може да продължи до 12 часа. По-слаб е ефектът на въглехидратите (до 10%), а най-слаб е този на мазнините (до 3%). Има данни, че термогенният ефект на храната е намален при затлъстяване, което може да се обясни с инсулиновата резистентност, която го съпътства.

Адаптивна (химична) термогенеза. Енергоразходът може да се увеличи в резултат на *адаптивна термогенеза*, която представлява увеличена топлопродукция вследствие намалена ефективност на окислителните процеси, при които се образува по-малко количество АТФ. Адаптивната термогенеза може да се наблюдава в 2 случая – при излагане на студ и при прехранване, когато генерирането на повече топлина при метаболитните процеси е адаптивен механизъм за запазване на телесната температура или на телесната маса. Все още е спорно доколко адаптивната термогенеза има значение при възрастните хора. Тя има доказана роля при новородените, при които излагането на студ води до засилена продукция на топлина в кафявата мастна тъкан (Виж Терморегулация).

Методи за определяне на енергоразхода

За определяне на енергоразхода се използват 3 вида методи – пряка калориметрия, непряка калориметрия и дилуционни методи с използването на стабилни изотопи. В практиката много често се използват и различни математически уравнения за предвиждане на енергоразхода на даден индивид без директното му определяне.

Пряка калориметрия. При пряката калориметрия се определя количеството топлина, отделено от тялото за определено време. Когато човек не извършва работа върху външната среда, цялото количество освободена енергия в резултат на метаболитните процеси в крайна сметка се превръща в топлина. Затова по отделената топлина може

да се съди за енергоразхода на организма. Изследването се извършва чрез поставяне на индивида в термоизолирана камера (калориметър). Отделената от тялото топлина загрява вентилирания въздух в камерата или циркулираща в стените й студена течност. Количеството отделена от тялото топлина може да се изчисли като се знаят скоростта на движение на въздуха, респ. течността, топлоемкостта им и разликата между началната и крайната им температура. Този метод е много скъп и се прилага само за научни цели.

Непряка калориметрия. При непряката калориметрия се определят обемите консумиран O_2 и отделен CO_2 за определен период от време и от техните стойности се определя енергоразхода. Тя се основава на 3 важни допускания, които важат за изследвания период. Първото е, че цялото количество енергия в организма се освобождава в резултат на пълното окисление на хранителните вещества. Второто е, че в организма не се извършва складиране на енергия под формата на високомолекулни съединения и не става превръщане на едни вещества в други. Третото е, че целият обем консумиран O_2 и издишан CO_2 се дължат само на окислителните процеси. Тогава по обемът издишан CO_2 и консумиран O_2 може да се изчисли стойността на РК, а от него по таблица да се определи стойността на ЕЕК (Виж Ръководство за практически упражнения). Енергоразходът за определения период от време (най-често 1 min) може да се изчисли по следната формула: енергоразход = КК х ЕЕК, където КК – кислородна консумация.

Дилуционни методи с използване на стабилни изотопи. При тях в организма се вкарва двойно белязана вода $^2H_2{}^{18}O$, която се използва за определяне скоростта на образуване на CO_2. Двата стабилни изотопа ^2H и ^{18}O се елиминират от организма с различна скорост, тъй като ^{18}O се елиминира с водата и CO_2, а ^2H само с водата. Затова по разликата в скоростта на тяхното елиминиране, която се следи в продължение на 7- 21 дни, може да се определи скоростта на образуване на CO_2. После от нея може да се изчисли енергоразходът, като се знае какво количество енергия се освобождава при образуването на 1 l CO_2 в резултат на окислителните процеси. Това е единственият метод, при който може да се определи енергоразходът за дълъг период от време при напълно свободен начин на живот на индивида.

Методи за предвиждане на енергоразхода. Широко разпространени за практически цели са методите за предвиждане на енергоразхода чрез изчисляването му по математически формули. За определяне на основната обмяна се използват множество различни уравнения, от които най-разпространено (макар и не много точно) е уравнението на Harris-Benedict: основна обмяна мъже = 66 + (13.7 х т.м) + (5 х ръст) - (6.8 х възраст); основна обмяна жени = 655 + (9.6 х т.м) + (1.8 х ръст) - (4.7 х възраст), където т.м – телесна маса в kg; ръстът е в cm, а възрастта е в години. По това уравнение основната обмяна се изчислява в kcal, които лесно могат да се превърнат в kJ, като се знае, че 1 kJ = 4.186 х kcal. За определяне на целия енергоразход, получената стойност за основната обмяна се умножава по фактор, отразяващ степента на двигателната активност на индивида. Този фактор има следните стойности: заседнал живот – 1.20; слаба активност – 1.375; умерена активност – 1.55 и висока активност – 1.90.

Поддържане на постоянна телесна маса

Енергетичното равновесие в организма може да се поддържа само когато има точен баланс между приетата с храната енергия и изразходената от организма енергия за същия период от време. Израз на това равновесие е поддържането на постоянна телесна маса. Предполага се, че при всеки човек има генетично зададено ниво (set point) на телесната маса, което се подддържа постоянно до определена възраст от сложна регулаторна система. Ключова роля в тази система има хипоталамусът, който регулира както приема на храна, така и енергоразхода и осигурява тяхното равновесие. Хипоталамусът осъществява тази важна регулаторна роля благодарение на достигащата до него информация за действието както на краткосрочни фактори, отразяващи дневния прием на храна, така и на дългосрочни фактори, отразяващи състоянието на енергетичните депа в организма. Например при увеличаването на мастната тъкан се увеличава продукцията на лептин от нея, който чрез действието си върху хипоталамуса потиска приема на храна (чрез потискане на орексигенните и стимулиране на анорексигенните невронални кръгове) и стимулира енергоразхода (чрез директен ефект в мускулите и черния дроб и чрез увеличена симпатикова активност). Лептинът е само един от многобройните хормони (инсулин, грелин, холецистокинин, пептид УУ, оксантомодулин, глюкагоноподобен пептид-1 и др.), които чрез въздействието си върху хипоталамуса или мозъчния ствол участват в сложната система, регулираща телесната маса. Освен от тези чисто физиологични регулаторни механизми, енергийният баланс зависи и от културни, социални и психологични фактори, които повлияват както приема на храна, така и енергоразхода. Епидемичното разпространение на затлъстяването в наши дни доведе до поставяне под въпрос дали съществува едно генетично зададено ниво на телесната маса (set point теория) или съществува "разрешена зона" от стойности (settling zone теория), в която нейното ниво при всеки човек се определя от психологични и социални фактори. Промяната в тези фактори често води до промяна в енергийния баланс и телесната маса на индивида.

Оценката на телесната маса може да стане по различни критерии, които се базират на определяне количеството на мастната тъкан в организма. Нейното оптимално съдържание е 15 - 18% от телесната маса при мъжете и 22 - 25% при жените. Спадът й под определено ниво (5% при мъжете и 12% при жените), както и увеличаването й над определена стойност (25% при мъжете и 35% при жените) се счита, че е болестно състояние. Тъй като директното измерване на мастната тъкан е трудно, за оценката й се използват редица индирректни методи. Най-широко използван е индексът на телесната маса (ИТМ), който се изчислява по следната формула: ИТМ = телесна маса (kg) / ръст $(m)^2$. Нормалните му стойности са 18.5 - 24.9. Прието е, че индивиди със стойности на ИТМ < 18.5 са с поднормено тегло, при стойности 25 - 29.9 са с наднормено тегло, при стойности > 30 са със затлъстяване, като при стойности > 40 са със застрашаващо живота затлъстяване.

Затлъстяване. Затлъстяването е състояние, при което има значително увеличение на мастната тъкан в организма (над 25% от телесната маса при мъжете и над 35% при жените). Развитието му в началото винаги е резултат на нарушено енергийно равновесие, при което има положителен енергиен баланс. След това се достига до равновесие, но на много по-

високо ниво на телесната маса. При затлъстяването се увеличава броят и размерът на адипоцитите, които съдържат по-голямо абсолютно количество триацилглицероли. Причините за развитието на затлъстяването са комплексни, като те включват генетични, хормонални, психологични фактори, както и фактори на външната среда. Заседналият начин на живот, съчетан с голяма консумация на мазнини, са едни от най-честите причини за затлъстяването. Предразположени към затлъстяване са хора с ниска основна обмяна и хормонален профил, благоприятстващ отлагането, а не мобилизирането на мазнини в мастните депа (увеличени нива на инсулин и кортизол, намалени нива на растежен хормон). При затлъстелите хора има високи нива на лептина в кръвта, но той не осъществява ефектите си поради развитие на резистентност към неговото действие. Предполага се, че в някои от случаите има промени в хипоталамусните невронални кръгове, контролиращи приема на храна, като е увеличено формирането на орексигенни (невропептид У) и намалено формирането на анорексигенни (α-МСХ) пептиди. Това води до промяна в зададеното ниво (set point), около което се регулира телесната маса. 20 - 25% от случаите на затлъстяване се дължат на генетични фактори, като например мутация на лептиновите или меланокортиновите рецептори. Затлъстяването трябва де се лекува, тъй като то увеличава риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания (хипертония, исхемична болест на миокарда), инсулин-независим захарен диабет, жлъчнокаменна болест, остеоартрит, някои форми на рак (на колона, ректума) и др. Лечението на затлъстяването е насочено към поддържане на отрицателен енергиен баланс до възстановяване на нормалната телесна маса. Това става чрез увеличена физическа активност и намален хранителен прием, като силно се ограничават мазнините за сметка на фибрите в храната. Използват се и медикаменти, намаляващи резорбцията на мазнини в храносмилателния тракт (Orlistat – липазен инхибитор), както и средства, потискащи апетита (Sibutramine – инхибитор на обратното захващане на норадреналина и серотонина). Най-тежките форми на затлъстяване, които застрашават живота на пациента, се лекуват чрез хирургични интервенции (гастроинтестинален байпас).

Обобщение

Обмяната на енергията включва всички процеси на освобождаване, изразходване и складиране на енергия в организма. Организмът е в енергийно равновесие, когато изразходената енергия за определен период от време (24 часа) е равна на внесената чрез храната енергия за същия период от време. Израз на това равновесие е поддържането на постоянна телесна маса. Източник на енергия за човек са хранителните вещества в приетата храна. При тяхното разграждане в организма се освобождава енергия, една част от която се отделя като топлина, а друга част се използва за синтез на АТФ. Синтезът на АТФ може да става по аеробен и анаеробен път, като аеробният е много по-ефективен. Като респираторен квотиент се означава отношението между образувания CO_2 и използвания O_2 при окислението на хранителните вещества. Неговата стойност не винаги съвпада с дихателното обменно отношение. Енергийният еквивалент на кислорода представлява количеството енергия, което се освобождава при консумирането на 1 l O_2 за окислението на хранителните вещества.

Част от хранителните вещества, приети с храната, се складират в организма под формата на високомолекулни съединения, като най-важното енергийно депо са триацилглицеролите в мастната тъкан. Балансът между складирането и разграждането на хранителните вещества в депата зависи от нивото на хранителните субстрати в кръвта и от влияния от страна на ендокринната и вегетативната нервна система.

Организмът изразходва енергия за поддържане на основните жизнени функции в състояние на покой (основна обмяна), за двигателна активност и за усвояване и преработване на храната. Основната обмяна представлява минималният енергоразход на организма в будно състояние. Стандартизираната основна обмяна (към 1 m^2 от телесната повърхност) зависи от възраст, пол, състав на тялото (% свободна от мазнини телесна маса), телесна температура, хормонални влияния и генетични фактори. Енергоразходът се определя чрез пряка калориметрия, непряка калориметрия и дилуционни методи с използване на стабилни изотопи. Той може да се предвиди чрез изчисляването му по математически формули.

Телесната маса се поддържа постоянна от сложна регулаторна система, в която ключова роля има хипоталамусът. Оценката на телесната маса се основава на определяне количеството на мастната тъкан в организма. Увеличението на % на мастната тъкан в организма се означава като затлъстяване, което крие рискове от развитие на редица заболявания и затова трябва да се лекува.

Литература

1. McArdle, W.D., Katch, F.I., Katch, V.L.. Exercise Physiology. Energy, nutrition and human performance. 1996 (Fourth edition). Williams & Wilkins.
2. Prentice, A.M. (ed). The doubly-labelled water method for measuring energy expenditure: a consensus report by the IDECG working group. International Atomic Energy Agency. NAHRES-4, IAEA, Vienna 1990 and
3. BMI Calculator: BMR Formula http://www.bmi-calculator.net/bmr-calculator/bmr-formula.php and BMI Calculator: Harris Benedict Equation http://www.bmi-calculator.net/bmr-calculator/harris-benedict-equation/
4. BMI? Body Mass Index http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/
5. Levitsky, D.A. Putting behavior back into feeding behavior: a tribute to George Collier. Appetite, 38, 143-148 (2002).

ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ХРАНЕНЕТО

11.

Животните, включително и човекът се нуждаят от периодичен прием на храна. Чрез нея те се снабдяват с енергията и пластичния материал, които са им необходими за поддържане на жизнените функции и за регенериране на клетъчните структури. Растенията сами синтезират необходимите им химични съединенията, като използват енергията на слънцето, CO_2 в атмосферата и химичните елементи от почвата. Сложните органични съединения, които те произвеждат се използват от всички животни като основен хранителен източник, а групата на хетеротрофните животни, към която се числи и човекът, разширяват своя прием и с храна от животински произход.

Добиването на храната и нейното консумираме се нарича *хранене*. Нормалното хранене е основен фактор за оцеляването на човека, а това означава прием на храна, която съдържа необходимите химични вещества, в правилни пропорции и в необходимото количество.

В тази глава ще бъдат разгледани основните принципи, които формират нормите за правилно хранене, както и основните характеристики на хранителните вещества, витамините и минералите, от които човешкият организъм се нуждае.

Основни принципи за определяне на нормите за физиологично хранене

Храната, която човекът консумира, трябва да има определени механични свойства и подходяща химична природа. Механичните й свойства трябва да съответстват на начина, по който индивидът се храни, а химичната й характеристика - на храносмилателните механизми, които притежава. Новороденото например не може да приема твърда храна, както и храна, която по химичен състав се различава от майчината кърма. Освен това храната трябва да бъде в необходимото количество, за да не доведе до измършавяване или до затлъстяване. Следователно самият въпрос, коя храна задоволява потребностите на човешкия организъм, трябва да се раздели на две части - какво трябва да е нейното количество и какво трябва да е нейното качество.

Човешкият организъм е отворена система, която непрекъснато изразходва енергия и за да запази непроменено термодинамичното си състояние, периодично трябва да си набавя еквивалентното количество енергия чрез храната. От тук произтича и формулирането на първия принцип, прилаган при определяне на нормите за физиологично хранене: *Количеството на храната, по точно калориите, които се внасят чрез нея, трябва да задоволява енергийните потребности на организма.*

Хранителният прием, макар и достатъчен за доставяне на необходимата енергия, може да се окаже съвсем неподходящ като източник на „градивни материали" за растеж, изграждане и поддържане на клетъчните структури. Такъв „пластичен" материал представляват незаменимите аминокиселини и някои ненаситени мастни киселини. Изискването за качеството на храната се формулира чрез втория принцип: *Храната трябва да доставя всички вещества необходими за задоволяване на пластичните потребности на организма.*

За нормално протичане на биохимичните процеси, за поддържане на постоянството на вътрешната среда и за много други функции, организмът се нуждае и от прием, макар и в малки количества, на различни витамини и минерали. Тези вещества и химични елементи имат преди всичко функционално значение и се наричат - *функционално активни вещества*. Жизнено важната потребност от тях се съобразява чрез третия принцип: *Храната трябва да доставя всички необходими за организма функционално активни вещества.*

Основната маса от органичен материал, който се използва за хранене, се състои от белтъци, въглехидрати и мазнини. Главните продукти, които се получават от тяхното разграждане в храносмилателния тракт са аминокиселини, монозахариди и мастни киселини. Практически цялата химична енергия, от която организмът се нуждае за да съществува, се задоволява чрез окислението на тези съединения. Те съдържат и основните градивни единици необходими за обновяването и растежа на организма.

Основни хранителни вещества

Белтъци

Белтъците са структурообразуващи съединения, които в лумена на храносмилателния тракт се разграждат до аминокиселини, които чрез механизмите на резорбция попадат в кръвта и достигат до всички клетки на организма. Последните ги използват за синтезата на нови белтъци (ензими, транспортни белтъци, хормони, клетъчни мембрани, антитела, антигени и др.), които служат за подмяна на остарелите и разградените. Скоростта на синтеза и разграждане на белтъците (изразена в биологичен полупериод) е различна за различните тъкани на един и същ организъм. Например за хормоните с белтъчна природа и

за ензимите този полупериод е от няколко часа до няколко минути, а за белтъците на тънкочревния епител е от 48 до 96 часа. Средно за белтъците в организма той е около 80 денонощия.

Белтъците участват и в задоволяване на енергийните потребности на организма. Според приетите у нас норми от 12% до 15% от необходимата за едно денонощие енергия се набавя от окислението на аминокиселини. (1 g белтък осигурява 17,2 kJ енергия). В резултат на клетъчния метаболизъм, организмът непрекъснато губи известни количества аминокиселини, включително и от групата на т.н. *незаменими* или *есенциални аминокиселини*. Това са девет аминокиселини, които клетките не могат сами да синтезират и снабдяването с тях става единствено чрез храната. Тъй като аминокиселините участват като отделни „строителни" елементи, а организмът не разполага със запаси на аминокиселини, липсата в храната само на една от незаменимите аминокиселини прави невъзможна синтезата на всички белтъци, които я съдържат. В резултат на това азотният баланс става отрицателен. Храните от животински произход, богати на белтък, гарантират вноса на всички незаменими аминокиселини и се наричат *първокачествени белтъци*. Белтъчните храни от растителен произход не съдържат всички есенциални аминокиселини или ги съдържат в малки количества и затова се наричат *второкачествени белтъци*. В белтъчната съставка на житните храни например, липсва есенциалната аминокиселина - триптофан. По тази причина населението на по-бедните страни, което страда от хронично недохранване, и на което основната храна са зърнените култури, развива синдром на белтъчната недостатъчност, наречен *квашиуоркър*. Основните му симптоми са забавен растеж, намалена умствена способност, протеинемия и тежки отоци.

Дневно в израсналия индивид се разграждат около 30 - 40 g белтъци, от което следва, че за поддържане на нормален азотен баланс с храната в организма трябва да се внася същото количество белтък и то от категорията на първокачествените белтъци. Ако белтъчният внос се осигурява от храни с ниско съдържание на есенциални аминокиселини, количеството му трябва да е по-високо от посоченото по-горе. *Нормата за прием на белтъци, за израснали индивиди (над 18 години) са: 0,75 g/kg телесна маса за белтък от животински произход или 0,9 g/kg за белтък от смесен произход.* С напредване на възрастта общата енергийна потребност на организма намалява, но потребността му от белтъци остава същата.

Индивидуалните норми за дневен прием на белтъци зависят от много фактори като възраст, здравословно състояние, промяна в енергийния баланс, бременност и други. Подрастващите имат относително по-голяма потребност от белтъчна храна. При заболявания и травми белтъчните нужди също нарастват и могат да стигнат до 2-3 g/kg телесна маса на ден. Хората, които извършват много интензивни физически упражнения особено тези, които упражняват културизъм също имат повишена потребност от белтъци - около 2 g/kg на ден.

Богати на белтъци са - месо, яйца, млечни продукти, ядки и бобови растения.

Въглехидрати

Въглехидратите са основен енергиен източник на организма. Освен енергийна, те имат и структурообразуваща функция - гликозамингликаните участват в състава на междуклетъчното вещество, а гликопротеините в състава на клетъчните мембрани. В храната се срещат простите въглехидрати - глюкоза, фруктоза, галактоза, захароза, лактоза и малтоза, и сложните въглехидрати - скорбяла, гликоген, целулоза, хемицелулоза и пектини. В лумена на храносмилателния тракт *„смилаемите въглехидрати"* (всички без целулозата и хемицелулозата) се разграждат до монозахариди основният, от които е глюкозата. Съществената разлика между простите и сложните въглехидрати е, че първите се разграждат много по-бързо и предизвикват по-рязко покачване на концентрацията на глюкозата и съответно на инсулина в кръвта.

По въпроса за това какво трябва да е процентното участие на въглехидратите в ежедневното набавяне на необходимата за организма енергия - схващанията са различни. Според някои автори този процент може да варира в широките граници от 40 до 85%. Според други, въглехидратите трябва да обезпечават от 55 до 63% от денонощната енергийна потребност на организма (1 g въглехидрати осигурява 17,2 kJ енергия). Минималното присъствие на въглехидрати в храната обаче трябва да е гарантирано, тъй като мозъчните клетки използват единствено глюкозата, като енергиен източник.

При увеличен прием на въглехидрати излишъкът им се натрупва, като резерва под формата на мазнини. Силно намаленият внос на въглехидрати стимулира механизмите на глюконеогенезата. По тази причина въглехидратите се наричат *„съхраняващи белтъци"* съединения.

Въглехидратите са широко разпространени в природата. Най-богати на въглехидрати са зърнените храни, плодовете и зеленчуците. По-малко е тяхното съдържание в храните от животински произход. Това са гликогенът в месото и черния дроб, и лактозата в млякото. Рафинираната захар, която се произвежда от захарната тръстика и захарното цвекло се добавя към много продукти и напитки, но според приетите норми тя не трябва да доставя повече от 10% от общата енергийна стойност на храната.

Влакнините са несмилаеми растителни фибри от групата на полизахаридите и от други видове биополимери, които преминавайки през тънкото черво, остават неразградени, като абсорбират вода, токсични и канцерогенни вещества, тежки метали, холестерол и др. Основните хранителни влакнини са: целулоза, хемицелулоза, пектини, гуми и лигнини. Полезният ефект на влакнините се дължи на това, че увеличават обема и скоростта на придвижване на съдържимото през червата и намаляват престоя на фекалните маси в дебелото черво, а съответно и риска от развитие на рак на дебелото черво. Бактериите в дебелото черво използват целулозата, като хранителен субстрат. Продуктите от техния метаболизъм, включително късоверижните мастни киселини, се използват от епителните клетки на лигавицата на дебелото черво.

Количеството на влакнини, от които се нуждае израсналият индивиди е между 16 и 24 g/ден, а количеството необходимо за децата и юношите се изчислява, като сбор от грамовете равни на броя на навършените години на подрастващия плюс 5 g допълнително.

Основни източници на влакнини са семената на зърнените култури, кореноплодните зеленчуци, цветното зеле, броколите, плодовете със семена (ягоди, малини), бобовите растения и др.

Мазнини

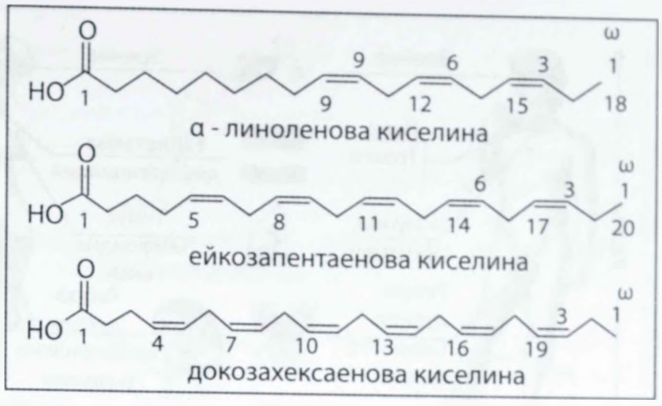
Хранителните мазнини се състоят главно от смес от триацилглицероли, холестерол, холестеролови естери, фосфолипиди и мастноразтворими витамини.

Клетките на организма ги използват главно като енергиен източник, но също и като пластичен материал за изграждане на клетъчни мембрани, за синтез на хормони, жлъчни соли, витамин D и др. Някои липиди са жизнено важни за организма, същевременно обаче високото ниво в кръвта на други като холестерол и триацилглицероли е рисков фактор за развитието на сърдечносъдови и други заболявания.

Мазнините се класифицират като наситени и ненаситени. Наситените мазнини запазват твърдата си консистенция при стайна температура, а ненаситените са в течно състояние. Животинските мазнини съдържат предимно наситени мастни киселини, а растителните мазнини са богат източник на полиненаситени мастни киселини. Хранителните мазнини са единствен източник на *незаменими* или *есенциални мастни киселини*. Името си тези съединения получават в резултат на изследвания, които показват тяхното жизнено важно значение за нормалния растеж на децата и животните. Това са полиненаситените *омега-3 мастни киселини* и *омега-6 мастни киселини*, които клетките на организма не могат сами да синтезират. Основната омега-3 мастна киселина е *α - линоленовата киселина*. От нея, чрез удължаване на въглеродната й верига, в организма се синтезират *ейкозапентаенова* и *докозахексаенова киселина* (Фиг.11.1). Последната има изключително важно значение за растежа и функционалното развитието на мозъка. Тя участва в структурата на мембранните фосфолипиди на мозъчните клетки, в механизмите на синаптичното предаване и др. Есенциалните мастни киселини изпълняват и други функции. Освен, че са структурни елементи на клетъчната мембрана те са и прекурсори на *ейкозаноидите* (простагландини, простациклини, левкотриени и тромбоксани). В роля си на прекурсори на толкова важни биологично активни съединения, есенциалните мастни киселини се явяват много важни функционални регулатори в организма.

Поради високата си калорийна стойност мазнините са основен енергиен източник (1 g мазнини осигурява 38,9 kJ енергия). Според приетите у нас норми те трябва да доставят 25% - 30% от общата енергийна стойност на дневния хранителен прием. Наситените мастни киселини не трябва да обезпечават повече от 10% от калорийната стойност на дневния прием на храна, а полиненаситените мастни киселини - от 3% до 7%. Техният процент не трябва да надхвърля 10% от общия калориен внос, тъй като полиненаситените мастни киселини са потенциален източник на свободни радикали. Дневният приемът на холестерол не трябва да надминава количеството от 300 mg.

Твърде много хранителни продукти съдържат мазнини, но най-богати са месото и млечните продукти, маслодайните растения: слънчоглед, фъстъци, орехи и много други. Рибеното масло и растителните мазнини са богати на есенциални мастни киселини. Холестеролът се съдържа само в храните от животински произход – яйчен жълтък, краве масло и месо.



Фигура 11.1. Химична структура на основните омега-3 мастни киселини.

Функционално активни вещества

Витамини

Витамините са органични вещества, повечето от които действат като катализатори на химичните реакции в човешкия организъм. Основният източник на витамини е храната, тъй като с малки изключения, организмът не може да ги синтезира. Набавянето им чрез храната се е оказал биологично по-изгодния начин, отколкото този чрез сложна собствена биосинтеза. По тази причина, всеки намален внос на витамини предизвиква развитие на метаболитни нарушения, които се манифестират с различни клинични симптоми и се наричат *хиповитаминози*. Тежките състояния, които настъпват при пълна липса на внос на витамини, и които могат да завършат със смърт се наричат *авитаминози*.

Някои от витамините действат като антиоксиданти. Те неутрализират свободните радикали, които се получават в резултат на протичащите в клетките окислителни процеси, и които предизвикват клетъчни увреждания.

Витамините се делят на две групи - *мастноразтворими* (A, D, E и K) и *водноразтворими* (B-комплекс и C). Молекулите на мастноразтворимите витамини не се разтварят във вода, поради което отделянето им с крайната урина е слабо. Забавената екскреция на тази група витамини, при увеличен хранителен прием, води до натрупването им в големи количества в организма. Тези състоянията се наричат *хипервитаминози*, а последствията от тях са - токсични увреждания на организма.

Водноразтворимите витамини лесно се разтварят във водна среда и техният излишък лесно се регулира чрез бъбречната екскреция. По тази причина за тази група съединения хипервитаминозите са рядко явление. За тях са по-характерни състоянията на *хипо- и авитаминоза*.

Мастноразтворими витамини. Тези витамини (A, D, E и K) се резорбират в тънкото черво заедно с липидите и се складират в черния дроб и мастната тъкан. За тези витамини състоянието хиповитаминоза е рядко явление, но може да се развие като усложнение на съпътстващи заболявания, свързани с намаленото разграждане и резорбция на мазнините в стомашно-чревния тракт

Фигура 11.2. Основни функции на витамин А .

(панкреатит, чернодробни заболявания, болест на Chron и др.).

Снабдяването на организма с тези четири витамина става главно чрез храната, с изключение на витамин D, който може да се образува в организма, както и на витамин K, който се произвежда от бактериите в дебелото черво. Препоръчителният дневен прием на мастноразтворимите витамини, техните основни източници и най-често наблюдаваните симптоми на хипо- и хипервитаминоза са представени на таблица 11.1.

Витамин А. Витамин А е първият витамин, идентифициран като мастноразтворим. Той съществува под няколко форми. В храната от животински произход витамин А се съдържа главно под формата на алкохол – *ретинол*, но се среща и като алдехид – *ретинал*, както и като киселина - *ретиноева киселина*. Тези съединения се наричат *ретиноиди*. Някои храни от растителен произход съдържат прекурсори на витамин А, които са от групата на *каротените*. Каротените са пигменти, които участват в процесите на фотоситеза при растенията. От тях най-голяма активност, подобна на тази на витамин А, има β-каротена, който в епителните клетки на тънкото черво под въздействието на *β-каротен диоксигеназата* се превръща в ретинал. В организма, всички форми на каротените могат да бъдат превърнати в ретиноиди, съответно с различна степен на ефективност. Витамин А се складира в черния дроб.

Физиологичните действия на витамин А се обясняват с неговото действие като лиганд на ретиноидни рецептори. Откриването в последните години на цяла фамилия от нуклеарни ретиноидни рецептори, дава основания да се смята, че витамин А е транскрипционен активатор, който регулира генната експресия по време на ембрионалното развитие, както и клетъчната диференциация в период след раждането.

Витамин А е необходим за нормалното развитие и растеж на повечето клетки в човешкия организъм и неговият недостиг се манифестира по-силно при клетки с бърз растеж и диференциация (епителната тъкан, клетките на имунната система и др.). Най-демонстративно е значението му за нормалния растеж на организма и за нормалното функциониране на зрителната, репродуктивната и имунната системи (Фиг. 11.2).

Дефицитът на витамин А предизвика тежки промени в епителната тъкан, които стоят в основата на тежки нарушения на много органи и системи. Особено характерни са кожните промени - суха кожа, фоликулярна хиперкератоза (космените фоликули се задръстват с кератин), пиодермия (гнойно-възпалителни процеси на кожата) и акне. Нарушената бариерна функция на епитела води до инфекции на дихателната, храносмилателната и урогенитаталната системи.

Недостигът на витамин А предизвиква забавяне и дори спиране на растежа на подрастващите организми. Наблюдават се нарушения в репродукцията - атрофия на герминативния епител на тестисите и прекъсване на менструалния цикъл при жената. Тъй като витамин А участва в изграждането на фоточувствителните пигменти в зрителните рецептори, намаленото му количество в организма предизвика т.н. *нощна слепота*. Тя се демонстрира с намалено зрение при ниски интензитети на светлината в заобикалящата среда (нощно време).

Таблица 11.1. Мастноразтворими витамини – дневен прием, основни източници и по-важни симптоми съпътстващи състоянията хипо- и хипервитаминоза

Витамини	Дневен прием	Източници	Симптоми на хиповитаминоза	Симптоми на хипервитаминоза
A	Деца - 700 μg ретинол Възрастни - 900 μg ретинол	Ретиноиди: черен дроб, масло, сирене, жълтък Каротени: моркови, сладки картофи, домати, спанак, кайсии, тиква	Нощна слепота, суха кожа, намалена секреция на муцини, кератинизация на кожата и очите, акне	Анорексия, повръщане, хепатоспленомегалия, коремна болка, главоболие, хиперкалцемия, забавяне в разтежа
D	Деца - 10 μg Възрастни - 5 μg	Риба, черен дроб, жълтък, обогатени с витамин D млечни храни, синтеза в кожата	Болки в мускулите и костите, слабост, забавяне в разтежа, деформации, остеомалация	Диария или запек, умора, анорексия, гадене, повръщане, главоболие, калциране на меки тъкани
E	Деца - 7 mg токоферол Възрастни -8 mg токоферол	Растителни мазнини, листни зеленчуци, зародиши на зърнени храни, ядки, жълтък	Хипорефлексия, атаксия, анемия, миопатия	Неясно виждане, диария, гадене, замаяност, главоболие
K	Деца - 30 μg Възрастни - 65 μg	Черен дроб, листни зеленчуци	Удължено време на кървене	Стомашно-чревни смущения, анемия

Дефицитът на витамин А по време на бременност може да предизвика тератогенни увреждания и дори смърт на плода.

Хипервитаминоза А при бременни също предизвиква тежки органни и системни малформации на плода. Всеки двукратно или трикратно увеличен прием на витамин А води до развитието на хипервитаминозно състояние.

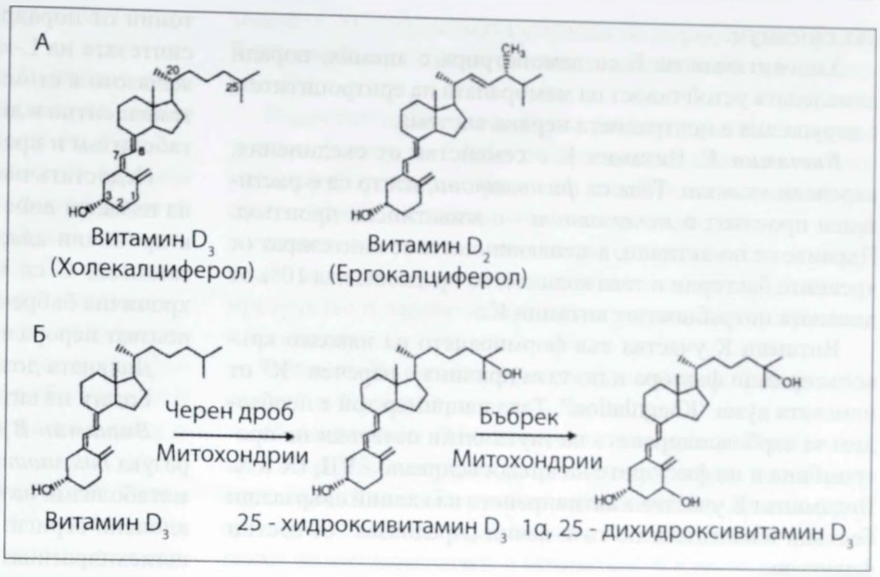
Витамин А е антиоксидант. Такъв ефект има и β-каротенът.

Витамин D. Витамин D се съдържа в храната от растителен произход като витамин D_2 (ергокалциферол) и в храната от животински произход като витамин D_3 (холекалциферол). Двете съединения се различават само по страничните си вериги (Фиг. 11.3А). Специфичното за този витамин е, че синтезата му винаги изисква присъствието на ултравиолетова светлина. В човека например витамин D се синтезира почти на повърхността на тялото, в герминативната зона на епидермиса. Локализираните там 7-дихидрохолестеролови молекули в резултат на фотохимична реакция (ултравиолетово облъчване) се превръщат в холекалциферол (витамин D_3). Рибите, които съдържат големи количества витамин D се снабдяват с него, поглъщайки водораслите, намиращи се в плитчините на водните басейни, които синтезират витамина под въздействието на достигащи до тях ултравиолетови лъчи.

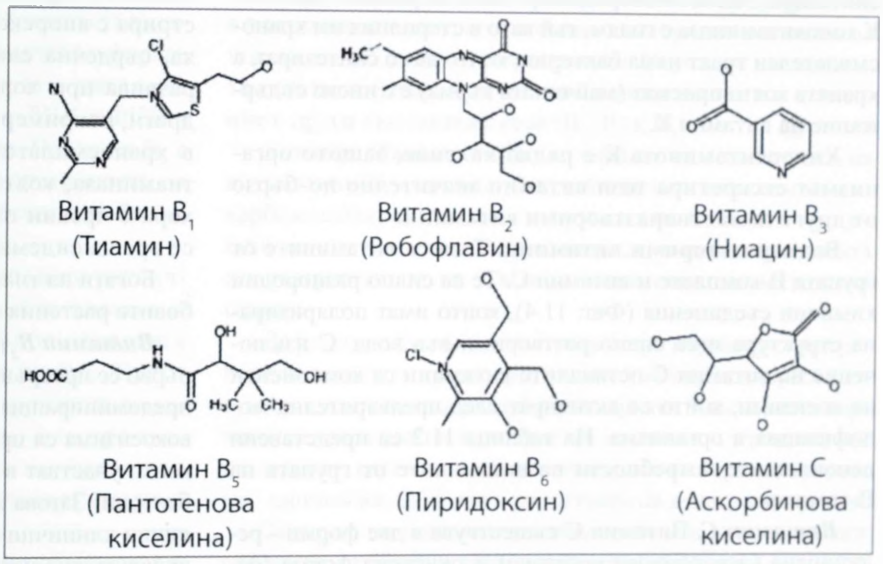
Приетият с храната или образуван в кожата витамин D се хидроксилира в черния дроб до 25-хидроксихолекалциферол от ензима 25-хидроксилаза на хепатоцитите (Фиг.11.3Б). След това съединението отново се хидроксилира в бъбреците от ензима 1α-хидроксилаза и се превръща в главния биологично активен витамин - *1α,25-дихидроксихолекалциферол*. Тази хормонално активна форма се означава още като *1α,25-дихидроксивитамин D_3*, или като *калцитриол* или само като *витамин D*.

Биологичните си ефекти витамин D осъществява като се свързва със специфични рецептори, локализирани в ядрата на прицелните клетки. Свързването му с тях активира транскрипционни фактори, които модулират генната експресия на транспортни белтъци.

Рецепторите за витамин D принадлежат към семейството на стероидните и тиреоидните хормони и се експресират в клетките на много органи: мозък, сърце, кожа, гонади, простата, млечни жлези и др. Активирането на рецепторите в ентероцитите на тънкото черво, костите, бъбрека и паратиреоидните жлези, води до поддържане на калциевите и фосфорните нива в кръвта, и в костите на организма. (Виж раздел 15 - обмяна на калций и фосфати).



Фигура 11.3. А – форми на витамин D в храната. Б – фази на последователно активиране и превръщане на витамин D в биологично активен витамин.



Фигура 11.4. Химична структура на някои водноразтворими витамини.

Дълготрайният дефицит на витамин D предизвиква увреждания на скелетната система. При децата той предизвиква развитието на рахит (размекване и деформация на костите). При възрастните се развива остеомалация (нарушена структура и плътност на костите) и остеопороза (намалена костна плътност и повишена чупливост).

При хипервитаминоза D настъпва образуване на калцификати в меките тъкани и образуване на камъни в бъбреците, предизвикани от повишеното ниво на калция в плазмата.

Витамин Е. Витамин Е представлява цяло семейство от осем съединения - четири токофероли и четири токотриеноли, от които само α-токоферолът притежава витамин - Е активност. Витамин Е, подобно на другите мастноразтворими витамини може да бъде натрупван и основното му депо е мастната тъкан. Витамин Е се открива в мускулната тъкан и в мембраните на клетките. Той е много важен антиоксидант и тази негова активност се усилва от други антиоксиданти като витамин С и минера-

лът селениум.

Хиповитаминоза Е се демонстрира с анемия, поради намалената устойчивост на мембраната на еритроцитите и с нарушения в централната нервна система.

Витамин К. Витамин К е семейство от съединения, наречени *квинони*. Това са *филоквинони*, които са с растителен произход и *менаквинони* - с животински произход. Първите са по-активни, а менаквиноните се синтезират от чревните бактерии и това количество представлява 10% от дневната потребност от витамин К.

Витамин К участва във формирането на няколко кръвосъсиряващи фактора и по тази причина е наречен "К" от немската дума "Koagulation". Така например той е необходим за карбоксилирането на глутаматни остатъци на протромбина и на факторите на кръвосъсиряване - VII, IX и X. Витаминът К участва в активирането на калций свързващи белтъци в костите и по този начин „предпазва" от костни фрактури.

Първичният недостиг от витамин К е рядко явление, но вторичен дефицит може да се развие при лечение с антибиотици, които унищожават чревната флора, която го синтезира. Рискът новородените деца да развият витамин К хиповитаминоза е голям, тъй като в стерилния им храносмилателен тракт няма бактерии, които да го синтезират, а храната която приемат (майчината кърма) е с ниско съдържание на витамин К.

Хипервитаминоза К е рядко явление, защото организмът екскретира този витамин значително по-бързо от другите мастноразтворими витамини.

Водноразтворими витамини. Това са витамините от групата В-комплекс и витамин С. Те са силно разнородни химични съединения (Фиг. 11.4), които имат поляризирана структура и са силно разтворими във вода. С изключение на витамин С останалите витамини са компоненти на коензими, които се активират след предварителна модификация в организма. На таблица 11.2 са представени денонощните потребности на витамините от групата на В-комплекс.

Витамин С. Витамин С съществува в две форми - редуцирана (*аскорбинова киселина*) и окислена форма (*дехидроаскорбинова киселина*). Йонизираната форма на аскорбиновата киселина се нарича *аскорбат* и действа като редукционен агент и антиоксидант. В много животни витамин С може да бъде синтезиран от глюкозата, но приматите са загубили тази способност. Витамин С участва в синтезата на аминокиселината 4-хидриксипролин, която е необходима за синтезата на колагена. Реакцията е сложна и се катализира от пролинхидроксилазата. По време на тази реакция се създават условия за инактивирането на този ензим и витамин С играе ролята на „спасител", който възстановява неговата активност.

Синтезираният в отсъствието на аскорбат колаген има променени свойства – липсва му здравината, която хидроксипролинът създава, стабилизирайки колагеновата спирала чрез формиране на хидрогенни връзки. Така промененият колаген е причина за кожните рани и чупливостта на кръвоносните съдове, които се развиват при авитаминоза С, известна още като *скорбут*. Заболяването се проявява с кръвоизливи, анемия, инфекции (особено в устната кухина), остеопороза и др.

Витамин С е междинно звено в образуването на серотонин от норадреналин и играе съществена роля в биосинтезата на L-карнитина. Той участва в резорбцията на желязото в стомашно-чревния тракт като го превръща от тривалентно в двувалентно, регулира холестероловия метаболизъм и предпазва витамините D и E от окисление.

Недостатъчността на витамин С най-често се дължи на намален внос с храната, например при възрастни хора и хронични алкохолици. Застрашени да развият хиповитаминоза С са хора болни от рак, хронични инфекции, хронична бъбречна недостатъчност, пушачи и жени, които ползват перорални контрацептивни средства.

Дневната доза за възрастни е около 70 mg.

Богати на витамин С са пресните плодове и зеленчуци.

Витамин B_1 (Тиамин). От тиамина в организма се образува *тиаминпирофосфат*, който участва като коензим в метаболизма на въглехидратите и аминокиселините с разклонени вериги. При липса на витамин B_1 общо намалява въглехидратният метаболизъм и се нарушава метаболизма на споменатите аминокиселини, и съответно намалява образуването на ацетилхолин.

Дефицитът на тиамина води до развитието на заболяването *бери-бери*. Тази хиповитаминозата се демонстрира с анорексия, загуба на тегло, апатия, умора, болка, сърдечна слабост, полиневрит и др. Бери-бери се развива при хора, които основно се хранят с въглехидрати, например излющен ориз или сурова риба, с която в храносмилателната им система попада бактериална тиаминаза, която е антитиаминов фактор, както и при хора с чревни паразити. Тази хиповитаминоза все още се среща ендемично в Азия.

Богати на тиамин са неизлющените зърнени храни, бобовите растения и др.

Витамин B_2 (Рибофлавин). В организма рибофлавинът първо се превръща във *флавинмононуклеотид*, след което в предоминиращия *флавинадениндинуклеотид*. И двата флавокоензима са простетични групи в редица дехидрогенази, които участват в метаболизма на мазнини, въглехидрати и белтъци. Затова и недостигът на витамин B_2 води до различни клинични отклонения, които засягат много системи, включително нервна, ендокринна и зрителна.

Дефицитът на рибофлавин в организма води до развитието на глосит (изгладен и зачервен език), себороичен дерматит (дерматит с лющене на епидермиса), хейлит (рани в ъглите на устните), нормохромна анемия, васкуларизация на роговицата и др. Основната причина за хипорибофлавинозата е недохранването, честите стомашно-чревни инфекции в детската възраст и хроничният алкохолизъм.

Богати на рибофлавин храни са млякото и млечните продукти, месо, черен дроб, яйца, зърнени храни, плодове и тъмнозелени зеленчуци.

Витамин B_3 (Ниацин, Никотинова киселина). Ниацинът е компонент на всички клетки като част от два коензима – НАД и НАДФ и участва в метаболизма на въглехидрати, мазнини и белтъци. Когато се приложи като фармацевтичен препарат предизвиква вазодилатация, а в големи дози намалява плазмения холестерол. Началният недостиг на ниацин се демонстрира с класическата триада от симптомите: дерматит, диария и деменция. Заболяването се нарича *пелагра*. Напредналата пелагра води до смърт.

Основните източници на ниацин са месо, риба, бобови растения, фъстъци, орехи, царевица и др.

Витамин B_6 (Пиридоксин). Витамин B_6 представлява група от близки по структура съединения, наречени *пиридоксин*, *пиридоксал* и *пиридоксалфосфат*. Най-активната му форма е пиридоксалфосфатът. В храната тези съединения се съдържат, като фосфорилирани и нефосфирилирани форми. Витамин B_6 действа, като кофактор на повече от 60 различни ензима. По-голямата част от тях са включени в метаболизма на аминокиселините, в процесите на трансаминиране и декарбоксилиране. Витамин B_6 участва в обмяната на триптофана, в превръщането на серина в глицин, в образуването на γ-аминомаслената киселина, в синтезата на хема и в много други биохимични процеси.

Дефицитът на витамин B_6 се манифестира с хипохромна микроцитна анемия, кожни рани по лицето, глосит, стоматит (възпаление на устната лигавица), гърчове вследствие на намалено образуване на главния задръжен медиатор в ЦНС - γ-аминомаслената киселина и др.

Основни източници на витамин B_6 в храната са зърнените храни и месото.

Витамин B_9 (Фолиева киселина). От фолиевата киселина в организма се образуват биологично активни форми, които са производни на тетрахидрофолиевата киселина. Те действат като коензими в синтезата на ДНК и РНК и в метаболизма на няколко аминокиселини. Витамин B_9 е необходим за поддържане на нормалната еритропоеза, за нормалния растеж и репродукция на клетките, за образуването на антитела и др.

Дефицитът на фолиевата киселина води до различни клинични отклонения - мегалобластна анемия и забавяне на растежа. Основната причина за недостига на витамина е намаленият хранителен прием. Други причини могат да бъдат - хемодиализа, хронична хемолитична анемия, лечение с барбитурати, метотрексат, сулфонамиди и др. Клиничните прояви на хиповитаминоза B_9 са диария, глосит, загуба на тегло, умора и отслабване на паметта.

Фолиевата киселина се съдържа в големи количества в зелените листа на зеленчуците, в месото и в черния дроб.

Витамин B_{12} (Цианкобаламин). Витамин B_{12} има две коензимни форми – *метилкобаламин* и *коензим B_{12}*. Метилкобаламинът е свързан с транспорта на фолиевата киселина в клетката и превръщането й в биологично активни форми, необходими за синтезата на ДНК. Коензим B_{12} е жизнено важен за синтезата на мастните киселини и образуването на миелиновата обвивка на периферните нерви. Витамин B_{12} участва в деленето на клетката и в хематопоезата.

Недостиг на витамин B_{12} се развива при липса на вътрешен фактор на Castle, по причина на резекция на стомаха, при хроничен прием на антибиотици, хирургично отстраняване на дисталната част от тънкото черво и др. Хиповитаминозата се демонстрира с развитието на пернициозна анемия, глосит, диария или запек, с усещане на мравучкане и парене на краката и ръцете, загуба на памет и деменция.

Витамин B_{12} не се синтезира в растенията. Той се набавя чрез консумация на месо и черен дроб.

Пантотенат (Пантотенова киселина). Пантотеновата киселина се причислява към семейството на витамините В-комплекс. Тя участва в синтезата на коензим А и ацилпренасящи белтъци, което я прави важна за метаболизма на въглехидратите и мазнините, и в по-малка степен на белтъците.

Дефицитът й се демонстрира с дерматит, ентерит (възпаление на тънкото черво), косопад и др.

Пантотенатът е много разпространен в природата - и в растения, и в микроорганизми. Бактериите в колона на човека също синтезират пантотенат. Случаите на хиповитаминоза се срещат при хроничен алкохолизъм и в съчетание с други хиповитаминози (B_1, B_2 и B_3).

Биотин (Витамин Н). Биотинът е от семейството на витамините В-комплекс. Той действа като коензим на пет карбоксилази, които катализират важни стъпки в процесите на синтеза на мастни киселини, в гликонеогенезата и в разграждането на някои аминокиселини и мастни киселини.

Дефицит на биотин се наблюдава при парентерално хранене на пациенти с разтвори, в които той не се съдържа и по причина на намалена резорбция в червата. Клиничната картина включва кожни и лигавични промени - дерматит, конюнктивит, както и симптоми от страна на нервната система - хипотония, забавяне в развитието на децата и депресия.

Съдържа се в големи количества в много хранителни продукти, особено в яйцата и фъстъците. Синтезира се и от бактериалната флора на дебелото черво.

Неорганични вещества

Минералите и водата са неорганичните вещества, които влизат в състава на човешкото тяло. Минералите са компоненти на витамините, хормоните и ензимите, и в йонизи-

Таблица 11.2. Препоръчителни стойности за денонощен прием на водноразтворими витамини за няколко възрастови групи. (ж) – женски пол, (м) – мъжки пол.

Възраст (години)	B_1 (mg/24^h)	B_2 (mg/24^h)	B_3 (mg/24^h)	B_6 (mg/24^h)	B_9 (μg/24^h)	B_{12} (μg/24^h)	Пантотенат (mg/24^h)	Биотин (μg/24^h)
7 - 9	0,9	0,9	13	1,0	150	1,0	4,0	20
10 - 18(ж)	1,1	1,0	13	1,2	200	2,0	5,0	25
10 - 18 (м)	1,2	1,3	16	1,3	200	2,0	5,0	25
над 19 (ж)	1,1	1,1	14	1,3	200	2,0	5,0	30
над 19 (м)	1,2	1,3	16	1,3	200	2,0	5,0	30
Бременна	1,4	1,4	18	1,9	300	2,2	7,0	30

ран вид участват в поддържането на алкално-киселинното състояние, и осмотичната хомеостаза на организма. Някои от тях (калций, фосфор, натрий, хлор, калий и магнезий) се съдържат в по-големи количества в човешкото тяло и изискват по-голям денонощен прием, поради което се наричат *макроелементи*. Други (желязо, цинк, мед, манган, флуор, молибден, хром, йод, кобалд и селениум) се откриват в малки количества в организма и се наричат *микроелементи*. Нормите за хранителен прием на някои макро- и микроелементи са представени на таблица 11.3.

Макроелементи. Обмяната и физиологичното значението на повечето от макроелементите, без магнезия са разгледани подробно в разделите 10 и 15 от учебника. Снабдяването с тези елементи става чрез приема на разнообразна месна, млечна и растителна храна и чрез допълнителен прием на готварска сол.

Магнезий. Магнезият участва като катализатор на много вътреклетъчни ензимни реакции, главно свързаните с въглехидратния метаболизъм. В клетките той е свързан в комплекси с АТФ и АДФ молекулите. Високите концентрационни стойности на Mg потискат нервната система и предизвикват мускулни контракции. Дефицитът на Mg предизвиква повишение на възбудимостта на нервната система, периферна вазодилатация и сърдечна аритмия. Източник на Mg са риба, плодове, месо, ядки и др. В големи концентрации Mg е токсичен.

Микроелементи. Тези елементи се съдържат в много малки количества в организма и представляват по-малко от 0,01% от телесното тегло.

Желязо. Желязото е съставна част на хемоглобина и на други вътреклетъчни ензимни системи, преди всичко на цитохромите. Общото количество на желязото в организма не е голямо. В израсналия индивид то е около 4 g. От това количество 70% се намира в хемоглобина и 3,2% в миоглобина. Останалата част е в цитохромите и в други желязо-съдържащи ензими, и като резерв в черния дроб. При израсналите индивиди потребността от желязо е малка (Табл. 11.3), тъй като желязото освободено от разрушения хемоглобин се натрупва в черния дроб като се свързва с феритина. При необходимост то се освобождава от феритина и постъпва в кръвта. Подрастващите имат относително по-големи потребности от желязо, както и жените в предклимактеричния период. Дефицитът на желязо предизвиква хипохромна анемия, намалена устойчивост на инфекции и др.

Основен източник на желязо са месото, черния дроб, рибата, яйцата и др.

Цинк. Цинкът влиза в състава на много важни ензими, включително в този на *карбоанхидразата* (Фиг. 11.5) и на няколко пептидази. Карбоанхидразата се намира в големи количества в еритроцитите, в тубулните клетки на нефроните, в епителните клетки на стомашно-чревната мукоза, в епителните клетки на много жлези и на други места. Дефицитът на цинк предизвиква забавяне на растежа и смущения в половото развитие на децата. Други прояви на недостатъчност са намалена вкусова и обонятелна сетивност. Ендемичният недоимък на цинк се проявява с миниатюрно телосложение, анемия, ниски стойности на серумен албумин и забавено полово развитие. Хранителните източници на цинк са месо, яйца, риба, черен дроб и др. Съдържанието му в плодовете и зеленчуците е ниско.

Мед. Този елемент е съставна част на много ензими, най-важните от които са - цитохромоксидаза, лизилоксидаза, ферооксидаза и др. Най-демонстративният симптом на недоимък на мед е анемията, която се дължи на нарушената синтеза на хемоглобина. Причината е в нарушен метаболизъм на желязото, изискващ ензимът ферооксидаза, който съдържа мед.

Мед се съдържа в бобовите растения, плодовете, месото, ядките, зеленчуците и др.

Манган. Манганът се съдържа в митохондриите на хепатоцитите, в костите и в някои кинази и аргинази.

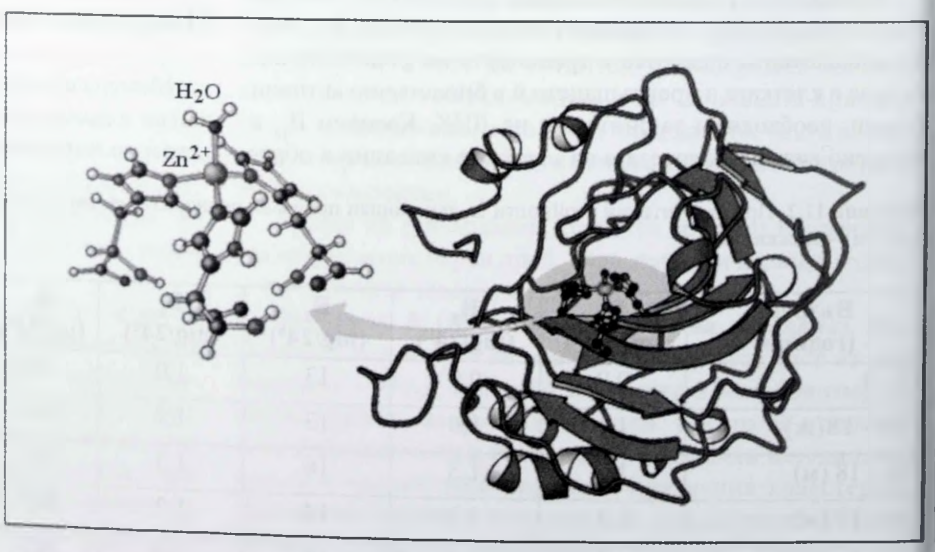
Естествените му източници са плодовете, бобовите растения, ядките, зеленчуците с богата листна маса.

Флуор. Флуорът се свързва с хидроксиапатитните кристали на зъбния емайл и увеличава неговата устойчивост на киселини.

Естествено се намира в ябълки, яйца, риба и черен дроб. Тъй като в хранителните продукти съдържанието на флуор е недостатъчно, в много страни се практикува доба-

Таблица 11.3. Препоръчителен денонощен прием на макро- и микроелементи, за израснал индивид.

	прием/ 24 часа	
Макроелементи		(g)
	Натрий	3,5
	Калий	1,0
	Хлор	3,5
	Калций	1,2
	Фосфор	1,2
	Магнезий	0,4
Микроелементи		(mg)
	Желязо	15
	Цинк	15
	Мед	2,2
	Манган	2,0
	Флуор	1,0
	Молибден	0,5
	Хром	0,3
	Йод	0,15
	Селен	0,06



Фигура 11.5. Структура на човешка карбоанхидраза. Цинкът е свързан с водна молекула и три хистидинови остатъка.

вяне на флуор към питейната вода. Във високи дози флуорът е силно токсичен.

Молибден. Молибденът е необходим за правилното функциониране на ксантиноксидазата и сродните й оксидази.

Молибден се съдържа в бобовите растения, зеленчуците с богата листна маса, в черния дроб и др.

Хром. Хромът участва във фактора на глюкозна толерантност, който потенцира действието на инсулина. Дефицитът на хром се проявява с намалена въглехидратна толерантност.

Хром се съдържа в бирената мая, броколите, гроздето и др.

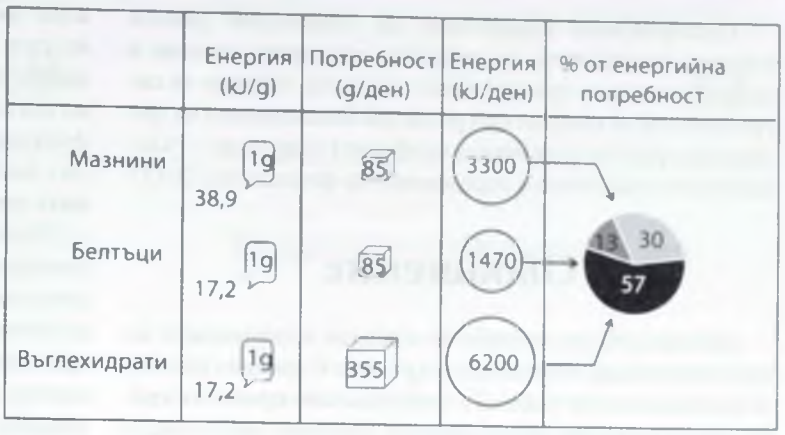
Йод. Йодът е необходим за синтезата на тироксин и трийодтиронин. Недоимъкът на йод предизвиква хипофункция на щитовидната жлеза. Жлезата нараства компенсаторно и се развива „гуша". Състоянието се е срещало в планински райони с природен дефицит на йод, където местното население е развивало т.н. *ендемична гуша*, както, и *ендемичен кретенизъм*. Успешна профилактика на гушата се осъществява с консумирането на йодирана готварска сол.

Естествен източник на йод са рибата, раците и скаридите.

Селен. Селенът е важен за организма микроелемент. Биохимичната роля на селена е свързана с функцията на витамин Е и с участието му в състава на ензима глутатионпероксидаза, който разгражда прекисите в цитозола на клетките. Неговата недостатъчност се проявява с некроза на черния дроб и мускулна дистрофия. В големи концентрации в храната той проявява висока токсичност.

Селен има в бирената мая, рибата, месото, в раците и скаридите.

Вода. Количеството на водата, от което организмът се нуждае за 24 часа, варира в широки граници, средно около 2 l вода. При бременните жени количеството е по-голямо - 2,2 l, а при кърмачките - 3 l.



Фигура 11.6. Енергийни източници. Енергийни изисквания за човек с тегло 70 kg, който извършва труд с ниска интензивност. (Стойностите са приблизителни.)

Определяне на хранителен прием

За да се определи денонощният хранителен прием (хранителен рацион) на даден човек е необходимо да се определи количество енергия, от което той се нуждае (първи принцип прилаган при определяне на нормите за физиологично хранене). Освен това трябва да се определи чрез какво количество белтъци, мазнини и въглехидрати трябва да се внесе тази енергия, така че с присъствието на трите основни хранителни вещества да се осигури и внасянето на необходимите за организма есенциални аминокиселини и мастни киселини (втори основен принцип). В рациона трябва да присъстват в достатъчно количество всичките тринадесет вида витамини както и необходимите макро- и микроелементи (трети принцип).

Спазването на първия принцип при съставяне на хранителен рацион, изиска предварително изчисление на общото количество енергия, от което индивидът се нуждае. *Общото количество енергия, от което даден човек се нуждае, се определя от неговата основна обмяна, от енергията, която му е необходима за да осъществява определена физическа активност и от енергията необходимата за усвояване на приетата храна.*

Основната обмяна има стойност, която зависи от пола, възрастта, телесната повърхност и хормоналния статус на индивида (раздел 10 - обмяна на енергията). Количеството на енергията необходима за извършване на физическа дейност зависи от вида на професията и/или спорта, който даденият човек практикува. В зависимост от интензивността на физическия труд, хората с различни професии се нуждаят от различно количество енергия и принципно се категоризират в четири групи (виж - Ръководство за практически упражнения по физиология, 2013). Енергията необходима за усвояване на хранителните вещества, т.н. *термодинамично действие на хранителните вещества*, зависи от вида на приетата храна. Смесеният тип храна увеличава енергоразхода с 5 до 15% дневно. (Тези стойностите са по-високи при консумиране на белтъчна храна и алкохол, и по-ниски при консумиране на храна богата на мазнини.)

На фигура 11.6 е представена денонощната енергийна потребност на мъж с тегло 70 kg, с ниска степен на физическа активност. Неговата потребност от енергия е около 11 MJ. За задоволяването й в хранителния рацион са включени 85 g мазнини (М), 85 g белтъци (Б) и 355 g въглехидрати (В). *Съотношението между количествата на М(g): Б(g): В(g) е приблизително равно на 1:1:4 и тези съотношения са приети за норма при съставянето на хранителен рацион.*

За да се гарантира снабдяването на организма с есенциалните съединения (аминокиселини и мастни киселини) *50% от внесения белтък трябва да е с животински произход и 30% от мазнините да са с растителен произход.* Съобразяването на тези пропорции и проценти гарантира задоволяване на пластичните потребности на организма и спазването на втория основен принцип - храната да задоволява пластичните нужди на организма.

В хранителния рацион *трябва да присъстват всички витамини и неорганични вещества в количества съобразени с възрастта, пола и функционалното състояние на организма* за да се спази третият основен принцип, прилаган при определяне на нормите за физиологично хранене.

Практическото изработване на хранителен рацион изисква използването на таблици, показващи състава и калоричността на хранителните продукти, таблици за потребностите от енергия при различна интензивност на физически труд (за различните професии) и др.(виж - Ръководство за практически упражнения по физиология, 2013).

Обобщение

Добиването на храната и нейното консумираме се нарича хранене. Нормалното хранене е основен фактор за оцеляването на човека, а това означава прием на храна, която съдържа необходимите химични вещества, в правилни пропорции и в необходимото количество.

Храната е необходима за набавяне на енергията, която организмът непрекъснато изразходва за поддържане на жизнените си функции. Освен за задоволяване на тази потребност, храната трябва да доставя и „градивни материали", необходими за пластичните нужди на организма. В нея трябва да се съдържат и всичките функционално активни вещества (витамини и минерали), необходими за нормалното протичане на биохимичните процеси в клетките.

Като хетеротрофно същество човекът приема храна с растителен и животински произход. Тя представлява органичен материал, който се състои от белтъци, въглехидрати и мазнини. Главните продукти, които се получават от разграждането на тези вещества са аминокиселини, монозахариди и мастни киселини. Практически цялата химична енергия, от която организмът се нуждае за да съществува, се задоволява чрез окислението на тези съединения. Те съдържат и основните градивни единици, необходими за подмяната на остарелите клетки и за изграждането на нови.

Литература

1. А. Ангелов, Е. Гачев, К. Данчева, Т. Николов, Л. Сираков: Биохимия за медици и стоматолози. Университетско издателство „Св. Климент Охридски", 1995 г.
2. Р. Гърчев и колектив: Ръководство за упражнения по физиология. Медицинско издателство „Арсо", София, 2013.
3. S. Ross, P. McCaffery, U. Drager, L. de Luca: Retinoids in Embryonal Development. Physiol Rev, 80:1021-1054, 2000.
4. G. Jones, S. Strugnell, H. DeLuca: Current Understanding of the Molecular Action of Vitamin D. Physiol Rev, 78:1193-1222, 1998.
5. A. Guyton, J. Hall: Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, 2006.

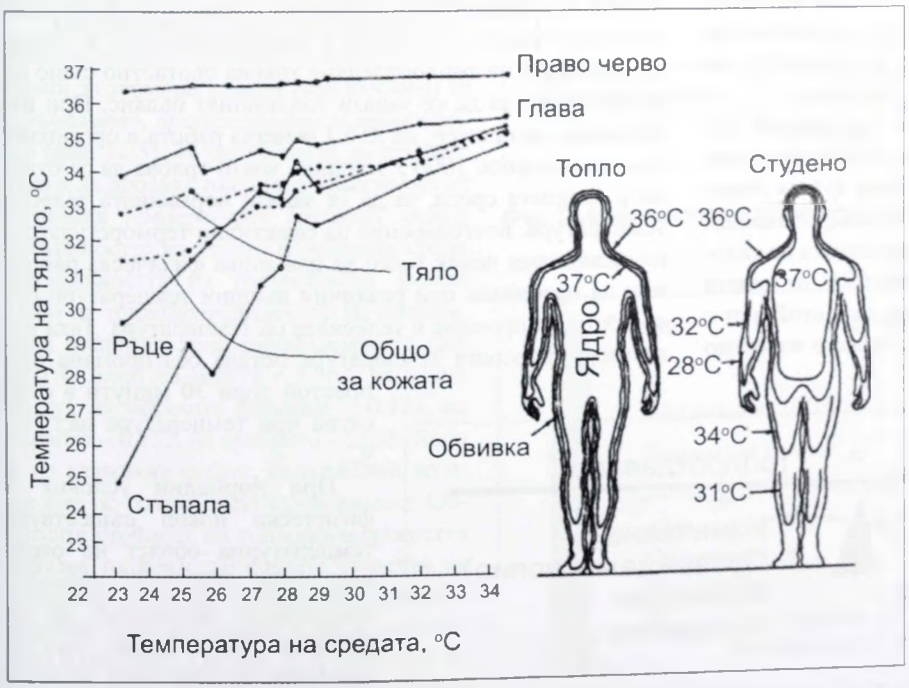
ТЕРМОРЕГУЛАЦИЯ 12.

Физиологичните процеси са особено чувствителни към промени в телесната температура. Всяко едно нейно отклонение води до промяна в скоростта на метаболитните процеси и структурата на белтъците. При повишаване на температурата белтъците променят четвъртичната си структура, проявяват тенденция към агрегация и в крайна сметка губят своите биологични свойства, което води до смърт на клетките. Един от наличните механизми във всички клетки за противодействие на тези промени е изработването на белтъци на топлинния шок (heat shock proteins), едни от които пречат на промяната в структурата на белтъците, а други са протеази, които разграждат белтъчните агрегати. При многоклетъчните организми допълнително съществува възможността телесната температура да се поддържа сравнително постоянна независимо от промените в околната среда. В този смисъл организмите се разделят на *ектотермни* (*пойкилотермни*) и *ендотермни* (*хомеотермни*). При първите телесната температура е сходна с тази на околната среда, докато при вторите тя се регулира в сравнително тесни граници и е независима от околната темпаратура. Ендотермните организми имат по-интензивни метаболитни процеси и произвеждат повече топлина. Поради това те могат да запазват постоянството на телесната си температура, регулирайки производството и отделянето на топлина от тялото. Човешкият организъм спада към ендотермните животни и телесната му температура се поддържа в тесни граници.

Телесна температура

Нормалната *телесна температура* при човека е 37 °C. Това обаче се отнася за т.н. сърцевинна температура във вътрешността на тялото. Тялото може да се разглежда като съставено от няколко топлинни слоя с различна температура, като постоянството се запазва само в най-вътрешния слой. Това особено добре проличава при различна околна температура, което води до преразпределение на тези слоеве и съответната им температура (Фиг. 12.1). От фигурата също се вижда, че ректално измерената телесна температура е най-близка до тази на сърцевината (ядрото) на тялото.

Въпреки относителното й постоянство, телесната температура при човека все пак може да се променя в известни граници, без това да води до необратими увреждания на организма. Като горна граница обикновено се сочи стойността 41° C, въпреки че при спортисти е наблюдавана и температура 42° C. За долната граница се приема 35° C, но при плувци в студена вода е регистрирана стойност дори 32.2 °C без това да е имало последствия за организма. Телесната температура се променя също и в зависимост от времето в денонощието, т.е. тя е с добре изразена циркадианна ритмика. Температурата е най-ниска в ранните сутрешни часове и най-висока в късните следобедни часове (Фиг. 12.2). При това има доста добре изразена зависимост в цикъла сън-бодърствуване, като от една страна спадовете в телесната температура съответствуват на повишена сънливост, а от друга страна терморегулаторните механизми през определени фази на съня променят своята ефективност (по време на съня с бързи очни движения терморегулацията практически е напълно потисната).



Фиг.12.1. Температура на части на тялото при различна околна температура и представяне на тялото като ядро (сърцевина), обвито от няколко топлинни слоя.

Топлинен баланс

Както вече споменахме по-горе, метаболитните процеси в организма са непрекъснат източник на топлина и тази топлина трябва да е в баланс с топлината, излъчвана в околната среда, така че телесната температура да остава постоянна. Този процес на топлообмен в ежедневието може и да остане незабелязан, но ако изчислим продукцията на топлина за по-дълъг период от време, ще може

Фиг.12.2. Денонощна ритмика в телесната температура.

да оценим значението на топлообмена с околната среда. Разбира се, организмът може да получи топлина не само вследствие на метаболитните процеси, но и чрез пренос от външната среда. Получената отвън топлина и отделената от организма топлина зависят от различните физични механизми, чрез които става отдаване или поглъщане на топлина. Ако вземем предвид тези механизми, то ще получим следното разширено уравнение за *топлинен баланс*:

$$\Delta T = (МЕТ - МР) \pm Л \pm К \pm П - Изп$$

където ΔT е промяната в количеството топлина в организма, *МЕТ* е получената метаболитна енергия, *МР* е извършената механична работа, *Л*, *К* и *П* са съответно топлообменът чрез излъчване, конвекция и провеждане (допир), а *Изп* е топлината погълната при изпарение. От това уравнение се вижда, че изпарението винаги води до намаляване на топлината в тялото, докато излъчването, конвекцията и допирът могат както да я намалят, така и да я увеличат, което зависи от околната температура.При положителна стойност на ΔT топлинното съдържане на организма се увеличава, а при отрицателна стойност – намалява.

Увеличаването или намаляването на топлинното съдържание на тялото не винаги означава повишаване или намаляване на телесната температура. Това е така поради наличието на споменатите топлинни слоеве, обвиващи сърцевината на тялото. Приема се, че сърцевината на тялото при нормални условия е приблизително 65 % от цялата телесна маса (при по-висока температура, тази стойност е също по-висока). Поради тази причина, може с известно приближение да се приеме, че средната телесна температура ($T_{ср}$) ще се определи от сбора на средната температура на кожата ($T_к$) и ректалната температура ($T_р$), умножени по съответните коефициенти (0.65 и 0.35):

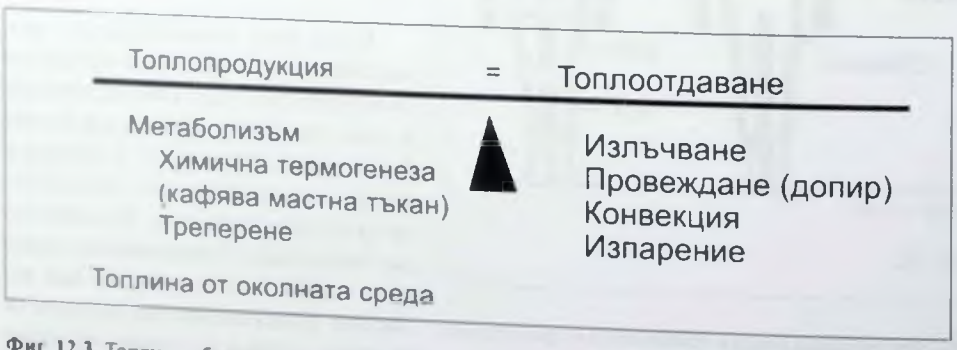
$$T_{ср} = 0.65 \times T_р + 0.35 \times T_к$$

Поради тази възможност за преразпределяне на топлината в различните температурни слоеве тялото може да играе ролята на "топлинен акумулатор" и да поддържа за кратко време сравнително нормална температура при повишен метаболизъм без топлообмен с околната среда или пък да отдава топлина без промяна в срединната телесна температура и без повишаване на производството на топлина от организма. По-значителни промени в топлинното състояние на организма обаче изискват включването на редица регулаторни процеси, които да осъществят ефективното поддържане на постоянна телесна температура.

Регулация на телесната температура

При поддържане на нулев топлинен баланс телесната температура ще остава постоянна. От уравнението за топлинния баланс може да заключим, че поддържането на телесната температура зависи основно от баланса между получаваната и отдаваната от тялото топлинна енергия, т.е от *топлопродукцията* и *топлоотдаването* (Фиг. 12.3). Промяната в околната температура основно е свързана с промени в топлоотдаването и са необходими регулаторни механизми, които съответно да го повишат или намалят, а също и да коригират нивото на топлопрудукция, за да се възстанови топлинният баланс. От друга страна, промяната в метаболитната активност и нивото на физическа активност водят до промяна в топлопродукцията и тогава механизмите на топлоотделяне трябва съответно също да се променят, за да се запази топлинният баланс. При извършване, например, на 250 J външна работа в организма се отделят около 1000 J топлина, която трябва да се отдели в околната среда, за да се запази нормалната телесна температура. Благодарение на ефективни терморегулаторни механизми човек може да извършва физическа работа или да пребивава при различни външни температури без съществена промяна в телесната си температура. Така например, телесната температура остава без промяна при престой дори 30 минути в суха сауна при температура над 100 °C.

При нормални условия и физически покой съществува температурна област на околната среда, при която терморегулаторните механизми не са активни. Това е т. нар. *зона на комфорт*. В тази зона количеството топлина, произведено от метаболизма в тялото е равно на количеството, отделено чрез



Фиг. 12.3 Топлинен баланс - топлопродукция и топлоотдаване.

пасивните механизми на топлоотдаване и поради това активните механизми за топлопродукция или топлоотдаване не са стимулирани. При тези условия обикновено съществува температурен градиент от около 6 °C между сърцевината (37 °C) и повърхността на тялото (31 °C), който е напълно достатъчен за отдаване на произведената в тялото топлина без допълнителни компенсаторни механизми. Околната температура на температурния комфорт обхваща около 5 °C и е в обхвата на 20 – 25 °C през зимата и 24 – 28 °C през лятото.

Терморегулационни механизми

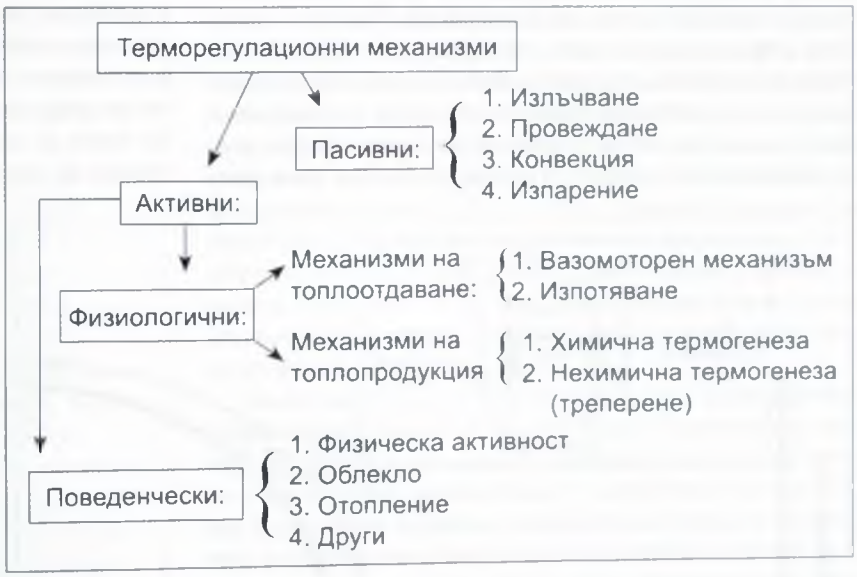
Терморегулаторните механизми основно могат да се разделят на две групи – пасивни и активни (Фиг. 12.4). Първата група включва механизми на топлообмен, почиващи изцяло на физични принципи, без участие на допълнителни регулаторни механизми. Втората група включва физиологични (несъзнателни) и поведенчески (съзнателни) механизми, които заедно правят физичните механизми на терморегулация повече или по-малко ефективни. Активните механизми не само повлияват ефективността на топлообмена, но регулират и количеството произвеждана от организма топлина – топлопродукцията. Поради това пасивните механизми са свързани с процесите на топлообмен, докато активните механизми са свързани както с топлообмена, така и с топлопродукцията. Взаимодействието между различните механизми е много успешно и благодарение на разширяване възможностите на поведенческите механизми с добавянето на съвременни технологични средства човек може да преживее както при много ниски (до –110 °C), така и при много високи (до +2000 °C) температури.

Пасивни механизми на терморегулация. Основните физични (пасивни) механизми за терморегулация (топлообмен) са *излъчването*, *провеждането* и *конвекцията* (фиг. 12.5). Те могат както да отнемат, така и да добавят топлина в зависимост от наличния температурен градиент между повърхността на тялото и околната среда. Ефективността на топлообмена зависи също от топлопроводимостта на средата. Така например топлопроводимостта (kJ/m²/1°C /min) на водата е 3.762, на сухия въздух на морското равнище – 0.125, на дървото – 0.752, на сребротo – 2508. Ясно е, че влажният въздух, съдържайки вода, ще има по-голяма топлопроводимост. Обратната стойност на топлопроводимостта показва топлоизолационните качества на съответния материал. Въздухът и дървото са добри топлоизолатори за разлика от водата и металите. От Фиг. 12.5. се вижда, че при нормални условия (нормална околна температура) по-голямата част от топлообмена се дължи на излъчване към околните предмети. Малка част се дължи на конвекция и провеждането практически е без значение. Последното обаче може да придобие особено голямо значение, когато организмът е потопен във вода, тъй като тя притежава голяма топлоемкост и добра топлопроводимост. При висока околна температура температурният градиент към околните предмети намалява и тогава излъчването и провеждането стават все по-неефективни (Табл. 12.1.). Конвекцията, поради постоянното движение на въздушните слоеве около тялото, може да е ефективен начин за топлообмен дори и при сравнително малък температурен градиент.

Физиологични механизми на терморегулация. Физиологичните механизми включват промени в кръвообращението, които повлияват ефективността на топлообмена (пренос на топлина от сърцевината към повърхността), *изпотяването* (доставяне на вода за изпарение от повърхността на тялото), промяна в топлопродукцията.

Таблица 12.1. Топлообмен при различна температура на околната среда (в %)

	25° C	30° C	35° C
Излъчване	67	41	4
Провеждане и конвекция	10	33	6



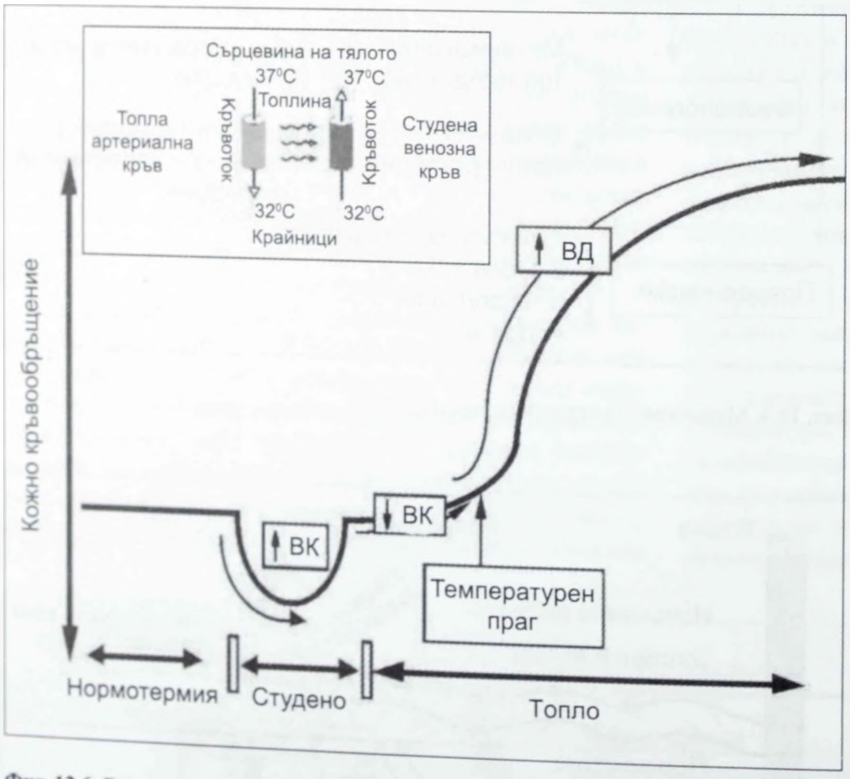
Фиг. 12.4. Механизми на терморегулацията.

Фиг. 12.5. Пасивни терморегулационни механизми.

Изпарение	23	26	90

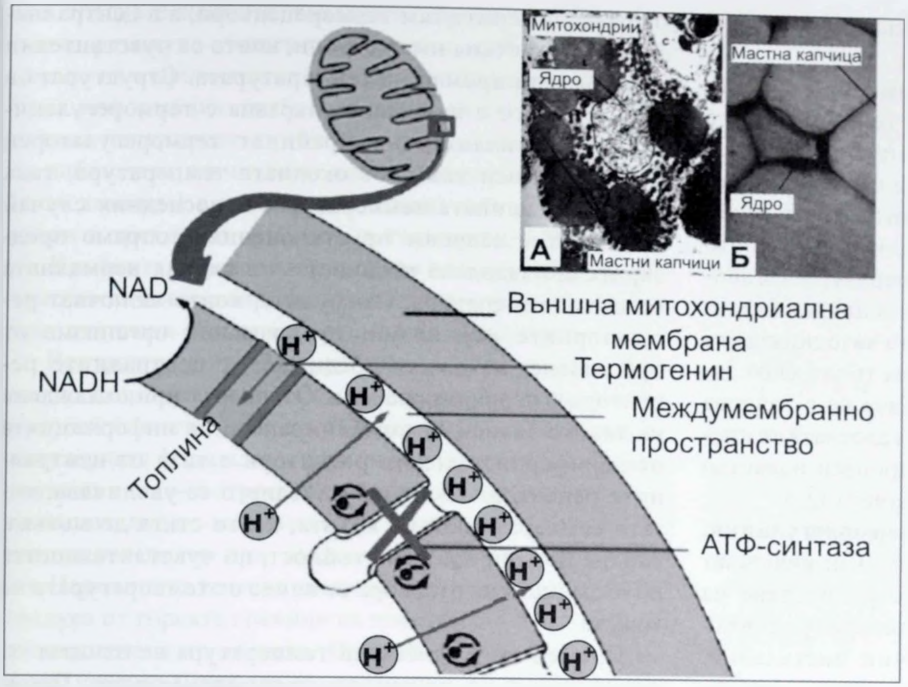
Вазомоторен механизъм. Промяната в кожното кръвообращение е един от основните физиологични механизми на терморегулацията (Фиг.12.6). Повишаването на телесната температура води до вазодилатация на артериолите в кожата. Това увеличава кръвния поток през кожата и по този начин се пренася топлина от дълбочина към повърхността на тялото. Тази топлина по-нататък може да се отдели чрез конвекция, провеждане или излъчване. При охлаждане настъпва вазоконстрикция и това спомага за запазване на топлина в тялото. По време на покой се смята, че кръвният поток през кожата е около 160 ml/min/m². При усилена физическа работа и топъл климат тази стойност може да достигне 2,6 l/min/m². Вазомоторните реакции се контролират от централната нервна система, но могат да бъдат модифицирани от местни рефлекси. Вазодилатацията започва при околна температура 22° C и става особено ефективна при температура 28° C. Съдоразширяващият ефект зависи не само от околната (кожната), но и от сърцевинната температура със зададена стойност от 36,9° C. При покой вазомоторният механизъм е достатъчен да поддържа тялото в топлинен комфорт – тялото може лесно да поддържа телесната си температура, без да се изпотява или да извършва допълнителна мускулна дейност. Чрез настъпилата промяна в кожното кръвообращение не само се повишават възможностите за топлообмен с околната среда, но се осъществява и равномерно разпределение на топлината в целия организъм. Този факт може да има съществено значение за поддържане на нормалната телесна температура.

Изпотяване. Изпотяването е друг важен терморегулаторен механизъм. Потта се отделя от екринните потни жлези, които при човека са между 2 и 4 милиона. За разлика от апокринните, те отделят секрета си направо по повърхността на кожата, а не в космени фоликули (фиг. 12.7). Отделената пот е по-бедна на електролити от плазмата и лесно се изпарява. Всъщност изпарението на отделената пот, а не потоотделянето само по себе си е свързано с отдаване на топлина и с терморегулацията. Изпаряването на 1 g вода отнема 2248 J при 20° C (2424 J при 37 °C). Нормално тялото губи известно количество течност чрез неусетно изпаряване през кожата — *perspiratio insensibilis*. Това количество е около 100 ml/ден, а при работа може да се увеличи на 100 ml/час. Ако тялото започне да се прегрява, тогава започва да се отделя и пот и изпаряването значително се увеличава. При околна температура 31 °C изпарението става основният механизъм за отдаването на топлина (Табл. 12.1). Максималното количество пот, което се отделя за един час, е около 1,8 l. Такова количество може да продължи да се отделя за около три-четири часа, след което количеството на потта намалява. Това може да стане и по-бързо, ако има недостиг на вода в организма или настъпи електролитен дисбаланс. Ефективността на изпотяването като терморегулаторен механизъм зависи от възможността за изпарение на потта и поради това се влияе от облеклото, влажността на въздуха, от стичането на потта по кожата. Поради това максималният

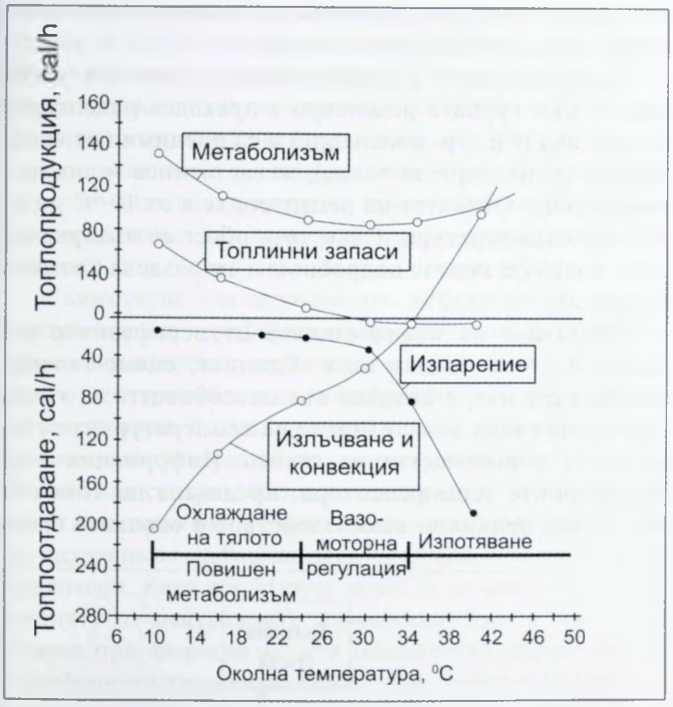


Фиг. 12.6. Вазомоторен механизъм на терморегулация. При повишена околна температура настъпва вазодилатация, а при понижена – вазоконстрикция. Вазодилатацията е резултат не само на намален вазоконстрикторен тонус, но и на активиране на специфични вазодилататорни нервни влакна. Съдовете в крайниците са организирани в противотокова система, което позволява топлообмен между венозната и артериална кръв – венозната кръв се затопля, придвижвайки се към сърцевината на тялото, докато артериалната се охлажда при движението си към крайниците. ВК – вазоконстрикция, ВД - вазодилатация

Фиг. 12.7. Потна жлеза. Първичната секреция е доста близка по състав до плазмата. Последващата абсорбция на натрий и хлор прави крайната секреция хипотонична.



Фиг. 12.8. Кафява (А) и бяла (Б) мастна тъкан. Кафявата мастна тъкан е особено богата на митохондрии и съдържа белтъка термогенин.



Фиг. 12.9. Топлопродукция и топлоотдаване при различна околна температура.

охладителен ефект на изпотяването е по-малък от очаквания въз основа на енергията на изпаряване. Обикновено стичането на потта започва да се наблюдава, когато капацитетът на изпаряване се насити около една трета. В такива случаи изпотяването става по-неефективно и ако околната влажност на въздуха е твърде висока, може да се получи обратен ефект. Това се дължи на факта, че отпада охлаждащия ефект на изпаряването, а едновременно с това организмът губи маса, което намалява възможността му да поема топлина. Обикновено такова повишаване на температурата се наблюдава при загуба на маса над 3 %, като при стойност над 4 % може да създаде сериозни затруднения. Това може да се окаже решаващо при топъл влажен климат или при продължителни физически натоварвания.

Освен терморегулационно, изпотяването може да бъде и емоционално. В последния случай обаче то засяга предимно дланите и стъпалата, като настъпва и отзвучава сравнително бързо. Докато терморегулационното изпотяване се повлиява от холинергична симпатикова инервация, емоционалното е адренергично и зависи също и от циркулиращото ниво на адреналина.

Механизми на топлопродукция. Всички енергийни процеси в организма са свързани и с получаване на топлина. Поради това основната обмяна, специфичното динамично действие на храните и мускулната активност повишават топлинното съдържание на организма. Въпреки че имат отношение към топлинния баланс, тези процеси обаче са свързани с нормалното протичане на физиологичните функции. Освен тях в организма съществуват специфични механизми на топлопродукция, които са специализирани за терморегулацията. Това са т. нар. химична и нехимична термогенеза. *Химичната термогенеза* е свързана със специфичен механизъм на обмяна, съществуващ в кафявата мастна тъкан (фиг. 12.8). При *нехимичната термогенеза* топлината се получава при специфичен начин на мускулно съкращение, *треперене*.

Химичната термогенеза се извършва в термогенните адипоцити на кафявата мастна тъкан. Съществуват два вида *термогенни адипоцити*, изграждащи съответно класическата кафява мастна тъкан и „бежевата“ мастна тъкан. Класически кафявите адипоцити се намират в мастни депа в определени области на тялото (около големите съдове, по гърба между скапулите, около бъбреците) и са повече застъпени при новороденото и при децата. „Бежевите“ адипоцити се намират случайно разпръснати в депата с бяла мастна тъкан и се проявяват в отговор на различни дразнения като дълготрайно пребиваване на студено, β-адренергична стимулация и др. Поради тази възможност за „покафявяване“, химичната термогенеза е важна не само за новородените и децата, но и за възрастните, въпреки че при тях количеството на класическата кафява мастна тъкан намалява

Треперенето е основният механизъм за нехимична термогенеза. То представлява некоординирано и неволево съкращение и отпускане на скелетните мускули без извършване на външна работа. При него производството на топлина може да се увеличи почти три пъти. Това е важен механизъм за топлопродукция при студен климат и се регулира от задния хипоталамус. Треперенето намалява ефективността на двигателната активност, въпреки че то може да бъде потиснато при волеви съкращения дори и в

мускулите, които не участват пряко в изпълнение на волевите движенията.

Описаните физиологични механизми на терморегулация се включват при различна температура на околната среда (Фиг. 12.9). При ниска температура се стимулира топлопродукцията при периферна вазоконстрикция. Така се увеличават топлинните запаси на тялото и се намалява отдаването на топлина в околното пространство. При висока околна температура метаболитните процеси са потиснати, което намалява топлопродукцията. Това, заедно с периферната вазодилатация и изпотяването, спомага за отнемане на топлина от тялото. Потискането на метаболизма обаче не е толкова ефективно, тъй като с увеличаване на телесната температура скоростта на метаболитните процеси нараства (съгласно техния температурен коефициент Q_{10}).

Поведенчески механизми на терморегулация. Съзнателните терморегулаторни механизми включват смяна в облеклото (топлоизолация), ограничаване на физическата активност (промяна в топлопродукцията), промени в околната среда (климатични инсталации, променящи температурните градиенти тяло – околна среда) и т. н. Ефективността на поведенческите механизми е значително по-голяма от физиологичните механизми и благодарение на тях човек може да пребивава в най-неблагоприятни в топлинно отношение условия.

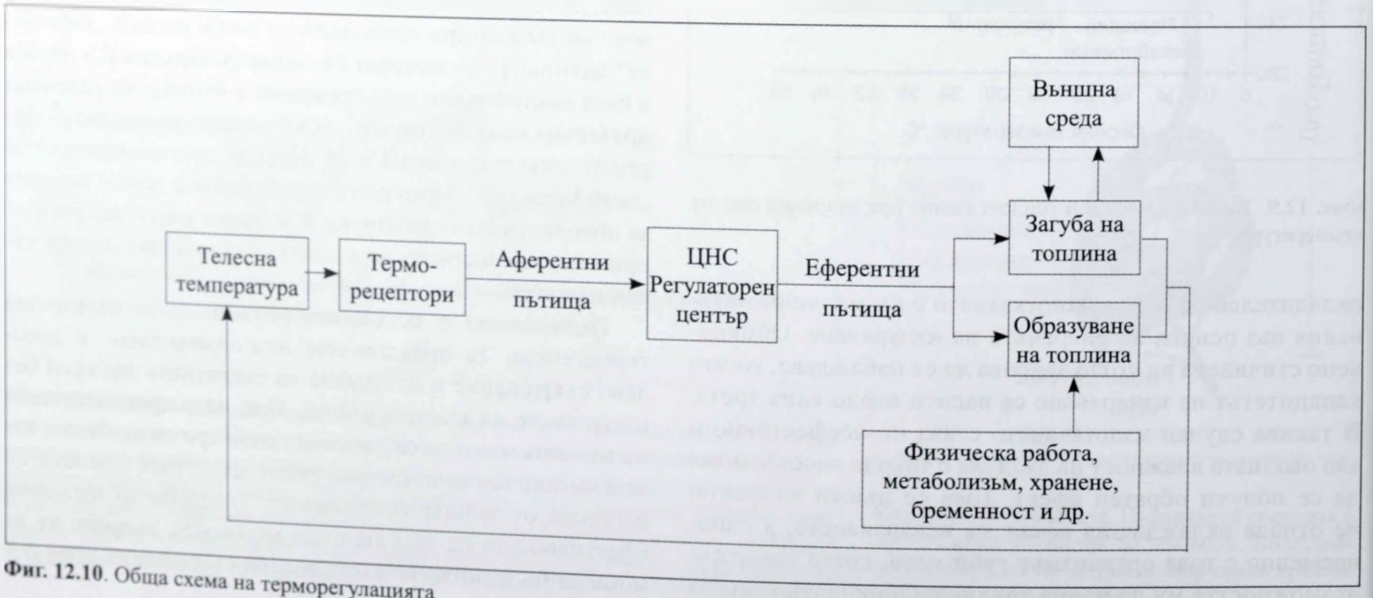
Обща схема на терморегулацията

Поддържането на телесната температура се осъществява по принципа на регулация с отрицателна обратна връзка и е една от най-добрите илюстрации за такава регулация. Както при всяка регулаторна верига и тук са включени: наблюдавана величина със зададена стойност, рецептори, възприемащи съответните промени, регулаторен център, сравняващ зададената с действителната стойност на наблюдаваната величина и ефекторни механизми, водещи до съответни промени в действителната стойност. Най-обща опростена схема на тази регулаторна верига е дадена на Фиг. 12.10. Промените в температурата на кожата се възприемат от разположените там терморецептори, а в централната нервна система има неврони, които са чувствителни към локални промени в температурата. Структурата в мозъка, която е най-тясно свързана с терморегулацията, е *хипоталамусът*. Крайният терморегулаторен отговор зависи както от околната температура, така и от сърцевинната температура. В последния случай отговорът е зависим от отклоненията спрямо предварително зададена стойност — в случая нормалната телесна температура. Стимулите, които включват регулаторните механизми, предпазващи организма от прегряване, изхождат предимно от централните рецептори в нервната система. Отговорът при охлаждане на тялото зависи от комбинирането на информацията от периферните кожни рецептори с тази от централните рецептори. Топлообразуването се увеличава, когато температурата на кръвта, която стига до мозъка, спадне под определена стойност, но чувствителността и големината на отговора се влияе от температурата на кожата.

Промените в телесната температура се отчитат от *периферни* и от *централни* ***терморецептори***. **Периферните рецептори** са разположени в кожата и в дълбочина на тялото – най-вече в хранопровода, стомаха, дълбоките интраабдоминални вени, като рецепторите за студено са по-повърхностно разположени и по-многобройни от рецепторите за топло.

Йонните канали в рецепторите за топло и студено спадат към групата рецептори с преходен рецепторен потенциал (т.н. trp- рецептори) и са предимно от ванилоидов (рецептори за топло), меластатинов и анкиринов подвид. Обхватът на рецепторите е от 10 °C до 43 °C, като температури извън този обсег се възприемат като болка (за повече подробности вж раздела Сетивни системи).

Предаване на информацията от периферните рецептори става по два пътя. Единият, спино-таламокортикален път, е свързан със способността за точно пространствено локализиране на температурните стимули от повърхността на тялото. Информацията от периферните терморецептори, предавана по този път позволява правилно взаимодействие с околната среда



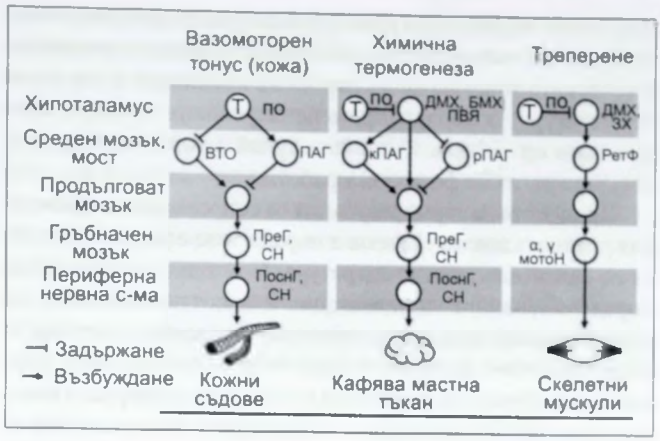
Фиг. 12.10. Обща схема на терморегулацията

във връзка с нейните топлинни параметри. Другият, спино-ретикуло-хипоталамичен път, е свързан с предаване на информация за целите на терморегулацията. Тази информация трябва да изхожда от сравнително голяма повърхност от тялото и поради това в този път се наблюдава значителна конвергенция още на нивото на ламина I в гръбначния мозък, като невроните от втори и трети ред са с големи терморецептивни полета. Крайните разклонения на този път достигат термочувствителните неврони в хипоталамуса и особено в преоптичната област на предния хипоталамус.

Централните терморецептори са разположени предимно в преоптичната област на предния хипоталамус, въпреки че могат да се открият и в други области на ретикуларната формация и мозъчния ствол. Те също се разделят на топло- и студеночувствителни, като последните са значително по-малко на брой. Това не е учудващо, тъй като поведението при топло и студено не е симетрично. Нормалната телесна температура е само на няколко градуса от горната граница на поносимост и значително по-отдалечена от долната. Не трябва също да се забравя, че човекът е ендотермен организъм и сам произвежда необходимата за поддържане на телесната температура топлина. Поради това терморегулаторните механизми на централно ниво зависят предимно от информацията, получена от топлочувствителните неврони – при увеличаване на тяхната активност настъпват регулаторни промени свързани със затопляне на организма, а при намаляване на активността им – промени, свързани с охлаждане. Централните терморецептори реагират директно на промените в околната им температура и така отчитат пряко сърцевинната температура на тялото, което се използва непосредствено за промяна в терморегулационната активност.

Съществува съгласуване на информацията между централните и периферни терморецептори. Информацията от периферните рецептори може да се комбинира с тази от централните и да модифицира терморегулационните отговори. В общия случай това позволява осъществяване на изпреварваща регулация – терморегулаторните механизми се променят още преди да е настъпила съответната промяна в сърцевинната температура, но тя е предсказана от информацията, получена от периферните рецептори. Като обобщение може да се каже, че информацията от централните терморецептори се използва повече при физиологичните механизми, докато тази от периферните терморецептори – при поведенческите механизми. Освен това, информацията от периферните терморецептори е свързана повече с терморегулация при охлаждане на организма (повече рецептори за студено), докато централните терморецептори имат по-голямо значение при затопляне на тялото.

Връзката на термочувствителните неврони със съответните ефекторни системи не е добре охарактеризирана. Предаването на информацията от аферентните на еферентните неврони става през няколко последователни звена, където отговорът се интегрира и модифицира съгласно зададената стойност на нормалната телесна температура. Тези междинни звена обхващат различни участъци на хипоталамуса и ретикуларната формация с многобройните й ядра в мозъчния ствол. Установено е,



Фиг.12.11. Терморегулаторни ефекторни пътища. ПО- преоптична област, ДМХ – дорзомедиален хипоталамус, ВМХ – вентромедиален хипоталамус, ПВЯ – паравентрикуларно ядро, ПАГ – сиво вещество около акведукта (periaqueductal grey, к, каудално и р, рострално), ЗХ – заден хипоталамус, ВТО – вентротегментална област, РетФ – ретикуларна формация, мотоН – двигателни неврони, СН – симпатикусов дял на ВНС, ПреГ, ПостГ – пре-, постганглиен неврон.

че отделните терморегулационни отговори използват самостоятелни регулационни вериги (Фиг. 12.11). В повечето случаи ефекторните пътища са тонично потиснати и активирането им изисква освобождаване от задържането. В някои случаи, в зависимост от силата на стимула (температурата) може да се ативират различни невронални кръгове на една и съща ефекторна верига (Фиг. 12.11, вазомоторен тонус, химична термогенеза).

Наличието на сравнително независими ефекторни невронални вериги поставя под съмнение правотата на опростената терморегулаторна схема от Фиг. 12.9. Позадълбочен анализ показва, че *зададена стойност* практически не съществува, а отделните регулаторни вериги имат своето ниво на баланс или прагов отговор. Все пак, редица практически аспекти на терморегулацията (например треската) могат да се решат лесно посредством въвеждането на "зададена стойност" и поради това използването на този термин е обосновано в контекста на тези случаи.

Терморегулация при различна околна температура

Както вече отбелязахме, когато температурата на околната среда е в границите на неутралната зона, поддържането на телесната температура става без особено участие на терморегулационните механизми. При понижаване на околната температура организмът започва да губи топлина поради увеличаване на температурния градиент за загуба на топлина и съответно трябва да се включат механизми, увеличаващи топлопродукцията и намаляващи топлоотдаването. Обратно, при повишаване на околната температура трябва да се стимулира отдаването на топлина и да се намали топлопродукцията. Поради това може да различим две основни терморегулационни състояния – регулация

при топло и регулация при студено. Трябва да отбележим, че подобни състояния се наблюдават и когато промяната в телесната топлина се дължи не на изменение в околната температура, а поради променени условия на топлопродукция в организма. Типичен случай в това отношение е извършването на физическа работа.

Процесите на терморегулация са съпроводени с промени в сърдечносъдовата система и поради това ефектът им засяга не само телесната температура. При топла околна среда поради масивната вазодилатация и изпотяването може да се наблюдават значителни промени в кръвното налягане и минутния обем на сърцето. При студена околна среда увеличената обмяна на веществата заедно с периферната вазоконстрикция и увеличената симпатикова активност могат също да повишат сърдечната честота и кръвното налягане.

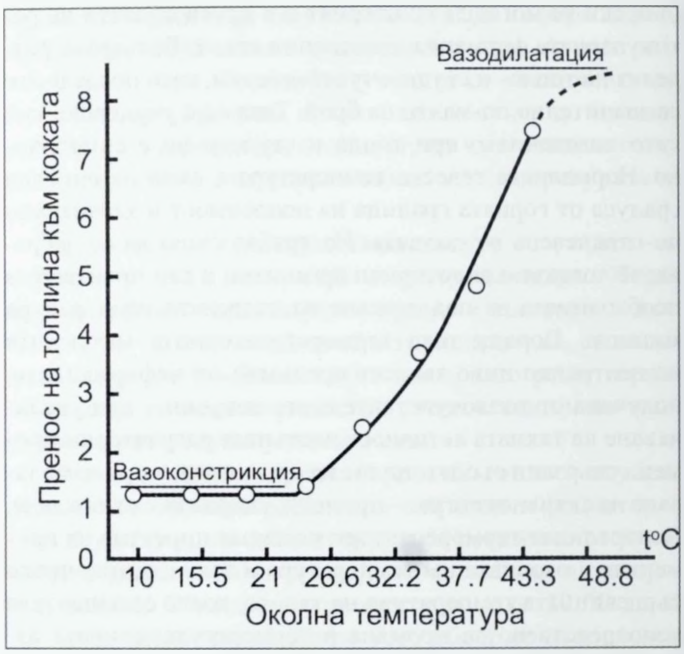
Терморегулация при топло

Запазването на телесната температура при топло включва три основни физиологични механизма – вазодилатация, изпотяване и намаляване на метаболизма. Освен това се включват и редица поведенчески механизми като намаляване на физическата активност, търсене на по-ниска околна температура, намаляване на облеклото и т.н. От физиологичните механизми най-важни са вазодилатацията и изпотяването, тъй като метаболизмът не може да се намали под задължителната термогенеза, която се определя от основната обмяна. При топъл климат пасивните механизми на терморегулацията могат да бъдат неефективни и дори да доведат до затопляне на тялото. В пустинни условия човек може да получи допълнително топлина от Слънцето около 1000 kJ/час. В такива случаи особено значение имат активните механизми за регулация на телесната температура.

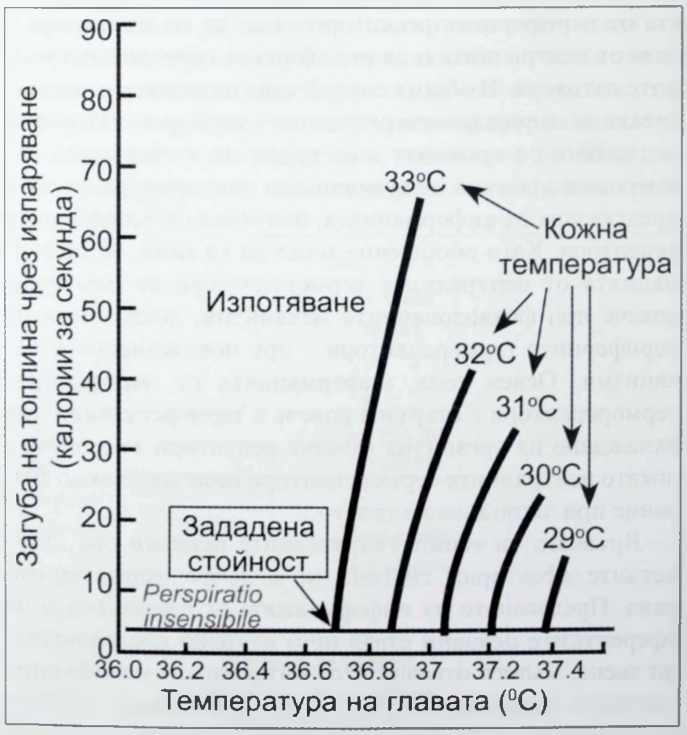
Вазодилатацията спомага за прехвърляне на голямо количество кръв от сърцевината на тялото към периферията. Това от една страна пренася топлина заедно с кръвта от сърцевината към повърхността на тялото, а от друга страна повишава кожната температура и евентуално поддържа необходим градиент за топлоотдаване чрез излъчване и конвекция (Фиг. 12.12). Тъй като вените в кожата са с голяма разтегливост, те могат да поемат голямо количество кръв и така допълнително да подобрят топлообмена, забавяйки кожното кръвообращение. Това обаче може да доведе до намаляване на венозната набавка към сърцето и да се отрази зле на поддържането на нормални циркулаторни параметри.

Кожната вазодилатация се повлиява най-съществено от сърцевинната температура на тялото и в по-малка степен от кожната и местната температура. Механизмът на кожната вазодилатация не е напълно изяснен. В някои кожни области, където съдовият тонус при покой е висок, тя се дължи на намаляване на вазоконстрикторната активност. В други кожни области обаче вазодилатацията е активна (вж Фиг. 12.6). Какъв е точният невромедиатор обаче не е напълно изяснено. Предполага се, че азотният оксид или вазоактивен пептид, отделен като котрансмитер от холинергични симпатикусови влакна са причина за активната вазодилатация.

Изпотяването е другият основен терморегулаторен механизъм при топло. Зададената стойност, при която започва изпотяване е около 36.7 °C, приблизително равна на зададената стойност за активна вазодилатация. Регулацията на изпотяването е подобна на тази на кожната вазодилатация и включва *централните терморецептори* в преоптичната зона. Еферентните пътища в крайна сметка включват судомоторни холинергични симпатикусови влакна. Изпарението на отделената пот отнема голямо количество топлина и съществено допринася за охлаждането на венозната кръв, която се връща към сърцето и вътешността на тялото. Освен от централните, изпотяването се повлиява и от периферните терморецептори (Фиг. 12.13). Понижаването на кожната температура повишава зададената стойност и така изпотяването става по-пестеливо по отношение на телесните течности. Наистина ниската кожна температура означава, че



Фиг. 12.12. Ефект на вазодилатацията за пренос на топлина от вътрешността към повърхността на тялото



Фиг.12.13. Изпотяване и загуба на топлина чрез изпарение. Зададената стойност при продължителен престой на топло се променя към по-високи стойности.

организмът не е изчерпил напълно възможностите на вазодилататорния механизъм и повишената централна телесна температура може да се коригира чрез увеличен пренос към повърхността. От друга страна, при топла околна среда градиентът за топлообмен е нищожен и тогава единственият начин за топлоотдаване остава изпарението. От Фиг.12.13 се вижда, че при кожна температура 33 °C изпотяването достига своя максимален отговор. Тъй като максималното количество отделена пот може да достигне до 2 л/час, ясно е, че по-продължително стимулиране на потната секреция (продължителна физическа работа или престой на топло) може да доведе до сериозни нарушения във водно-електролитния баланс на организма.

Високата околна температура (40 °C) води до повишаване на кожната и ректалната температура, усилване на отделянето на пот, ускоряване на сърдечната дейност. Наблюдава се силно увеличаване в кръвоснабдяването на кожата, като промените в него стават за сметка на увеличен минутен обем на сърцето и преразпределение на кръвта. За това спомагат както централно обосновани промени в съдовия тонус, така и локални рефлекси и действие на вазодилататорни вещества (брадикинин от потните жлези). Покачва се и минутния обем на сърцето, което се дължи предимно на ускоряване на сърдечната дейност при запазен ударен обем. Преразпределението на кръвта може да даде допълнително 1 – 2 л кръв за сметка на коремните органи, бъбреците и мускулите.

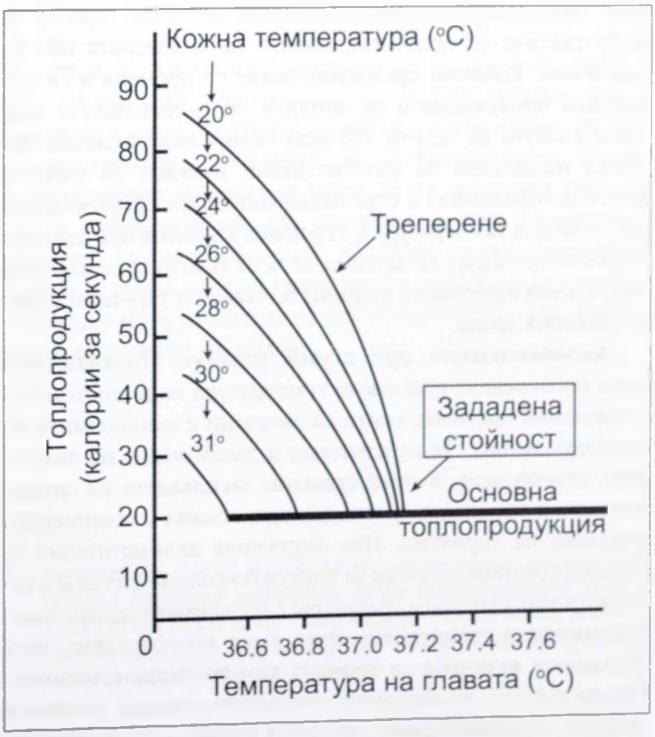
Терморегулация при студено

При студена околна среда запазването на телесната температура е свързано с намаляване на топлообмена с външната среда и увеличаване на топлопродукцията. Основните физиологични механизми, които допринасят за това са вазомоторният и химичната и нехимична термогенеза. За разлика от терморегулацията при топло, тук основно значение придобива термогенезата, тъй като може да съществува твърде голям градиент за отнемане на топлина от организма и това може да се компенсира само чрез съответни промени в топлопродукцията. При студена околна среда температурата на кожата спада и чрез пренасянето на топлина от вътрешността на тялото към периферията общото съдържание на топлина в тялото намалява. Като се има предвид средната топлоемкост на тъканите, може да се изчисли, че за лице с телесна маса около 65 кг понижение на средната телесна температура с 2 °C и достигане на долната граница на толерантност (35 °C) ще се получи при загуба на около 450 kJ топлина. Основният път за загуба на топлина при студено е конвекцията. В това отношение особено значение придобиват влажността, температурата и движението на околния въздух и подходящото облекло. При леко облекло, вятър със скорост 5 м/с и околна температура 0 °C чрез конвекция могат да се загубят над 75 kJ/мин. Тази стойност значително надминава топлопродукцията от средна физическа работа и спорт (планинарство – 35 kJ/мин). Голямо количество топлина може да се изгуби и чрез изпаряване. Във всички тези случаи подходящото облекло е особено важно.

Съдовият механизъм в условията на студено има значение да намали преноса от енергия от вътрешността на тялото към кожата от една страна, а от друга - да увеличи изолационната обвивка на сърцевината на тялото. Вазоконстрикцията в кожата се повлиява от активността на симпатиковите влакна, инервиращи кожните съдове и е много по-изразена в крайниците, отколкото по други части на тялото. Както и вазодилатацията, и тя зависи от сърцевината, а в известна степен и от местната кожна температура. Терморегулаторните реакции при излагане на студено водят до бързо свиване на кожните съдове, което повишава периферното съпротивление и кръвното налягане, а така също увеличава и следнатоварването на сърцето. Венозната кръв се пренасочва от повърхностните към дълбоките вени, които са разположени успоредно и в съседство на приводящите артерии. По този начин чрез противопоточен механизъм се поддържа минимално кръвообращение при запазване на голям термичен градиент между сърцевината и кожната температура. Чрез вазоконстрикторния механизъм може да се постигне запазване на сърцевинната температура при околна температура в обхвата на 5-30 °C.

При по-продължително пребиваване на студено може да се наблюдава вазодилатация, предизвикана от студа. Обяснението за това не е напълно изяснено, но се предполага, че е свързано с промени в нервната проводимост, дължащи се на студа.

Промяната в топлопродукцията има съществено значение за терморегулацията на студено. Както вече отбелязахме, химичната термогенеза е характерна за новороденото и ранната детска възраст. След това основният механизъм за термогенеза е *треперенето*. То е особено ефективен механизъм за термогенеза и може да увеличи три до четири пъти количеството получена топлина в сравнение с тази при покой и нормална температура. Треперенето започва при зададена стойност около 37.1 °C. Както при изпотяването, така и при треперенето кожната температура модифицира зададената стойност – при по-ниска кожна температура тре-



Фиг. 12.14. Треперене. Зависимост на зададената стойност от кожната температура.

перенето започва при по-висока сърцевинна температура на тялото (Фиг. 12.14). За преперенето, освен периферните терморецептори и преоптичната зона на хипоталамуса, значение има и *задния хипоталамус, който се схваща като център на топлопродукцията.*

За терморегулацията на студено голямо значение имат поведенческите реакции – носенето на подходящо облекло, заемането на определена поза, намаляваща повърхността на тялото и други са много по-важни при регулацията на студено, отколкото при топло.

При студена околна среда се наблюдават не само увеличаване на факултативната термогенеза, но и общо повишаване на метаболитните процеси. Това донякъде е свързано и с по-голямото участие на ендокринната система, особено с повишаване нивото на щитовидните хормони и на катехоламините.

Терморегулационни промени при аклиматизация

Аклиматизация при топъл климат. Топлата околна среда затруднява топлоотдаването. Терморегулаторните механизми са поставени при условия на повишени изисквания и поради това се проявява тенденция за покачване на телесната температура. При продължително престояване в условия с висока околна температура постепенно се развиват приспособителни промени, в резултат на които след около 5 – 10 дни телесната температура спада до предишните си стойности, сърдечната честота намалява, а отделянето на пот се увеличава още повече. *Аклиматизацията* в началото протича бързо (първите 3 дни), а после се забавя. Пълна аклиматизация настъпва за около 2 седмици. При напускане на топлия климат настъпва дезаклиматизация за около няколко седмици.

Промените в потоотделянето са едни от най-съществените механизми на аклиматизацията за топло. Прагът за потоотделяне се понижава, обемът на отделената пот се увеличава. Кожното кръвоснабдяване се променя и се подобрява провеждането на топлина от вътрешността към повърхността на тялото. По този начин двата основни активни механизми на топлоотдаване започват да работят много по-ефективно и с по-голям капацитет. Намаляването на телесната температура и сърдечната честота при аклиматизацията са израз на способността на тялото да се охлажда достатъчно ефективно, въпреки по-големия термален стрес от околната среда.

Аклиматизация при студен климат. Продължителното пребиваване при ниска температура води до аклиматизационни промени, които са свързани с механизмите на топлопродукция. Те се изразяват в увеличаване на химичната термогенеза. За това спомагат засилването на симпатиковата стимулация на междинната обмяна и повишеното отделяне на тироксин. При настъпила аклиматизация за студено организмът може да понесе по-голямо спадане в телесната температура в сравнение с неаклиматизирани лица. Нехимичната термогенеза става също по-ефективна, като зададената величина се променя към по-ниски стойности. Предполага се, че аклиматизационните промени засягат и кожното кръвоснабдяване, но това е трудно да се докаже поради понататъшно малкия му обем при тези условия.

Терморегулационни промени при треска

В някои случаи терморегулацията се променя в резултат на настъпило пренастройване на зададената величина за нормалната телесна температура. Ако тази промяна настъпи сравнително бързо, терморегулационните механизми реагират както при понижаване (при по-висока зададена стойност) или повишаване (при по-ниска зададена стойност) на околната температура. В първия случай ще се включат механизмите за съхранение и производство на топлина, а във втория – за усилено топлоотделяне и потисната топлопродукция. Случай на повишена зададена величина е *треската*, докато противоположното състояние е известно като *анапирексия* (чието реално съществуване напоследък се оспорва).

Треската е състояние на повишена телесна температура над 37 °C. При нея става пренастройване на терморегулацията така, че телесната температура се регулира на по-високо ниво. Това ниво може да бъде повишено в различна степен – от 0.1 °C до 4 °C .Причина за това са действията на различни вещества, наречени *пирогени*, върху терморегулаторните центрове. Пирогените биват ендогенни и екзогенни и са налице при практически всички инфекциозни заболявания. Едни от най-ефективните ендогенни пирогени са интерлевкините ИЛ-1 и ИЛ-6, интерфероните, простагландин E_2, а пример за екзогенни пирогени са бактериалните липополизахариди. Ендогенните пирогени спадат към цитокините и се отделят от макрофагите при наличие на инфекция, травма или друга причина. Отделените цитокини достигат до предния хипоталамус (най-вероятно чрез преносител през кръвномозъчната бариера) и там стимулират производството на простагландин E_2. Последният от своя страна въздействува на хипоталамичните неврони така, че те повишават зададената величина за телесната температура (Фиг. 12.15). Поради тази причина в началото на треската организмът отговаря с терморегулационни промени, съответващи на реакция при студ – повишена термогенеза, кожна вазоконстрикция, поведенчески реакции, свързани със запазване на топлина (обличане, приемане на топли напитки, свиване на тялото на кълбо). При отзвучаване на съответната инфекция стимулирането на предния хипоталамус да синтезира простагландин E_2 отпада и зададената величина се връща към нормалната си стойност. В този случай реакцията на организма е както при терморегулация

Фиг. 12.15. Механизъм за развиване на треската.

Фиг. 12.16. Развитие на треската.

на топло – настъпва кожна вазодилатация, обилно изпотяване. Характерният ход в развитието на треската е показан на Фиг. 12.16.

Трябва да добавим, че в организма се отделят и вещества, потискащи развитието на треска – т.нар. *криогени*, ендогенни антипиретици. Някои от по-известните криогени са ИЛ-10, глюкокортикоидите, вазопресинът. Това означава, че развитието на треската всъщност зависи от баланса на пирогенната и криогенната активност в организма и че не всяко повишаване на пирогените задължително ще доведе до развитието на треска.

Треската има определени защитни функции, тъй като повишената температура води до усилване на фагоцитозата, по-ефективна миграция на неутрофилите, повишена синтеза на някои белтъци, стимулиране пролиферацията на Т-лимфоцитите. Освен това някои патогени са доста чувствителни към повишената околна температура. Поради това преобладава мнението, че треската е полезна за организма в борбата му с различни инфекции. Твърде високата температура при треската обаче може да наруши когнитивните функции и вниманието, да доведе до дехидратация, да причини конвулсии и да постави повишени изисквания към сърдечносъдовата система. Поради това, когато телесната температура при треската е много висока, нейното овладяване е необходимо. Това лесно може да стане с прилагане на лекарства, блокиращи циклооксигеназата и така предотвратяващи развитието и поддържането на треската.

Обобщение

Температурата на тялото е сравнително постоянна и варира в тесни граници. Това се отнася особено за вътрешността на тялото, където температурата е около 37 °C, докато в областта на крайниците и телесната повърхност температурата може да варира до няколко градуса в зависимост от условията.

Телесната температура се запазва относително постоянна поради наличието на терморегулационни механизми, поддържащи нормалния топлинен баланс на организма, при който количеството отделена и произведена от тялото топлина са равни, т.е. топлопродукцията е равна на топлоотдаването. Терморегулаторните механизми са пасивни и активни. Пасивните механизми са свързани с физичните закономерности, определящи топлообмена – излъчване, провеждане, конвекция и изпарение. Активните механизми биват физиологични и поведенчески. Физиологичните повлияват както топлоотдаването, така и топлопродукцията. Топлоотдаването се повлиява от промени в кожното кръвообращение, като по този начин се повлиява извеждането на топлина от вътрешността на тялото към повърхността и чрез промяна в потоотделянето, като така се регулира наличната за изпарение вода от повърхността на тялото. Топлопродукцията се повлиява чрез промени в метаболизма (химична термогенеза) или чрез мускулни съкращения (треперене). Поведенческите механизми се изразяват в промени в активността, позата, облеклото и т.н.

Терморегулаторните механизми се контролират от терморегулаторни зони, намиращи се в хипоталамуса. Те получават информация от периферни и централни терморецептори и след анализирането на тази информация и сравнението ѝ с предварително зададената стойност за нормална телесна температура повлияват механизмите за топлопродукция или топлоотдаване. При топла околна среда се стимулират механизмите за топлоотдаване, а тези за топлопродукция се потискат. При студена околна среда настъпват обратните промени – стимулиране на топлопродукцията и намаляване на топлоотдаването. Терморегулаторните механизми могат да се променят така, че да са най-ефективни при преобладаващите климатични условия, т.н. аклиматизация. В някои случаи зададената стойност може да бъде променена и поради това телесната температура се поддържа на по-ниско или на по-високо ниво, както е при треската.

Литература

1. Sidossis, L., Kajimura, S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. J Clin Invest. 2015
2. Morrison, S., Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation. Annual Review of Physiology, 81:285-308, 2019
3. Romanovsky, Andrej A., Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 292, R37-R46, 2007.
4. Romanovsky, A. A. Skin temperature: its role in thermoregulation. Acta Physiol, 210,498–507, 2014

ФИЗИОЛОГИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ 13.

Функции на бъбреците

Екскреторна функция. Чрез образуваната в бъбреците урина се отделят крайни продукти от обмяната на веществата в организма, непотребни или вредни вещества, както и излишната вода и минерални соли. Екскреторна функция имат и белите дробове, черният дроб и кожата. Бъбреците са главните екскреторни органи в човешкия организъм. Чрез тях се отделят от организма крайни продукти от разграждането на белтъците (урея, амоняк), от разграждането на нуклеиновите киселини (пикочна киселина), от хемоглобина (пигменти, които придават цвета на урината), от мускулния креатин (креатинин). С урината се екскретират лекарства и други чужди за организма вещества (ксенобиотици).

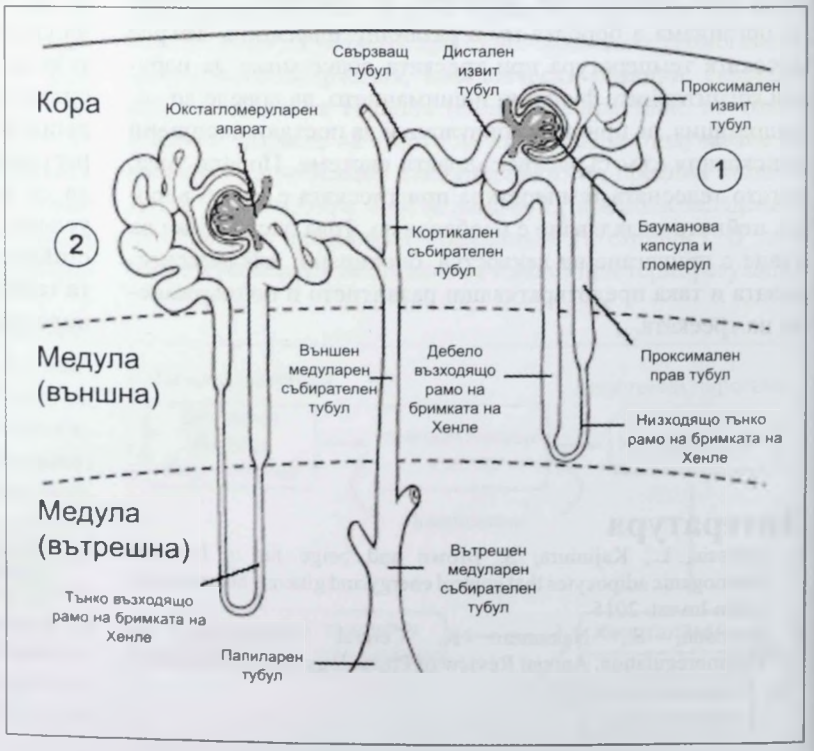
Хомеостатична функция. Бъбреците поддържат *водно-солевия баланс* на организма. Те екскретират различни количества вода и натриеви, калиеви, калциеви, магнезиеви, фосфатни, медни, цинкови и др. йони в зависимост от техния прием и от нуждите на организма в дадения момент. Бъбреците имат важно участие в поддържането на *алкално-киселинното равновесие* на организма чрез регулиране секрецията на H^+ в бъбречните тубули и екскрецията на HCO_3^- с урината. Бъбреците осъществяват *дълготрайната регулация на артериалното налягане*, поддържайки натриевия и водния баланс, а с това и обема на телесните течности.

Ендокринна функция. Бъбреците образуват голям брой биологично активни вещества: *ренин, еритропоетин, простагландини, кинини, ендотелини, азотен оксид, активна форма на витамин D_3 (1,25-дихидроксихолекалциферол)*. Образуването на вазоактивни субстанции, повлияващи съдовото съпротивление определя участието на бъбреците в регулацията на артериалното налягане. Бъбреците са основното място за образуване на еритропоетин и затова имат важно участие в регулацията на образуването на еритроцити. Чрез образуването на активната форма на витамин D_3 и регулиране екскрецията на Ca^{2+} и HPO_4^{2-} с урината участват в поддържането на калциево-фосфорната обмяна в организма.

Метаболитна функция. В бъбречните тубули епителни клетки се извършва *глюконеогенеза* – образуване на глюкоза от невъглехидратни източници (аминокиселини, глицерол). Глюконеогенезата в бъбреците може да достави на организма до 20% от образуваната чрез този процес глюкоза. Образуваната от бъбреците глюкоза е от особено значение при гладуване. В бъбреците се синтезират *триацилглицероли и фосфолипиди*, които също попадат в системното кръвообращение. В бъбречните тубули под действие на хидролитични ензими, особено в проксималните тубули, се разграждат филтрираните в гломерулите нискомолекулни *биологично активни пептиди* – паратхормон, ангиотензин II, АДХ, АКТХ, инсулин. При увреждане на бъбрека намалява разграждането на тези вещества, те се резорбират и попадат отново в кръвта. При хронична бъбречна недостатъчност може да се появи остеопороза, както и хипертония, поради увеличаване на плазмената концентрация на паратхормона и на ангиотензин II.

Функционална анатомия на бъбреците

Нефронът е основната структурна и функционална единица на бъбрека. Във всеки бъбрек се намират приблизително 1 милион нефрона. Нефронът е изграден от *бъбречно телце* (Малпигиево телце) и *тубулна система*. Около нефрона е разположена система от капиляри означена като *перитубулна капилярна мрежа*. Бъбречното телце се състои от капилярни бримки (гломерул), обхванати от капсулата на Бауман. Между двата листа на капсулата се оформя тясно пространство, от което започва тубулната система. На повърхността на бъбрека се намират само бъбречни тубули. Бъбречните телца са разположени по цялата ширина на кортекса. В зависимост от разположението на бъбречното телце и от дължината на бримката на Хенле, нефроните се разделят на два вида: *кортикални* и *юк-*



Фиг. 13.1. Кортикален (1) и юкстамедуларен (2) нефрон

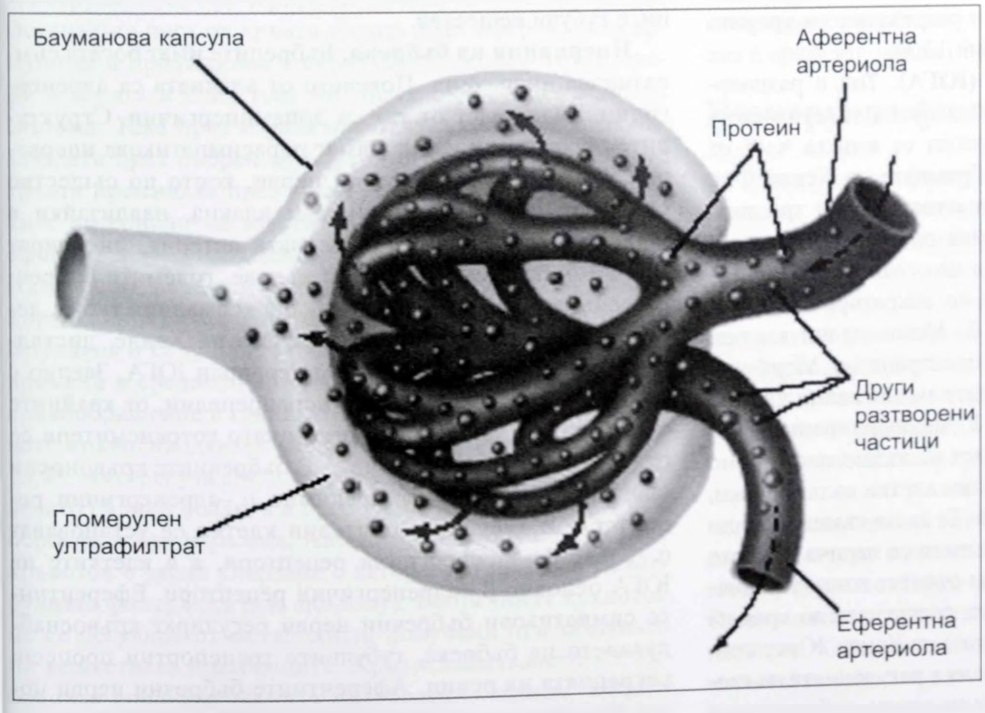
стамедуларни. Кортикалните нефрони имат къси Хенлеви бримки, достигащи до границата между външната и вътрешната медула, а бъбречните им телца са разположени във външните две трети на бъбречната кора. Юкстамедуларните нефрони имат дълги бримки на Хенле, достигащи до папилата, а бъбречните им телца са разположени в най-вътрешната част на кората, непосредствено до медулата на бъбрека (Фиг. 13.1).

Бъбречно телце. Бъбречното телце е изградено от капилярни бримки (гломерул), обхванати от двата листа на капсулата на Бауман. Кръвта навлиза в бъбречното телце чрез аферентната артериола (vas afferens) и излиза от него чрез еферентната артериола (vas efferens). Мястото на навлизане и напускане на кръвта на пространството, заградено от капсулата на Бауман, се означава като съдов полюс на бъбречното телце. Разклоненията на vas afferens образуват гломерула. Между гломерулните капиляри са разположени мезангиални клетки и мезангиален матрикс. Пространството между двата листа на капсулата на Бауман е изпълнено с течност, получена при филтриране на плазмата в капилярите. В посока противоположна на съдовия полюс се намира отвор във вътрешния лист на капсулата на Бауман, който е във връзка с проксималния тубул (Фиг. 13.2).

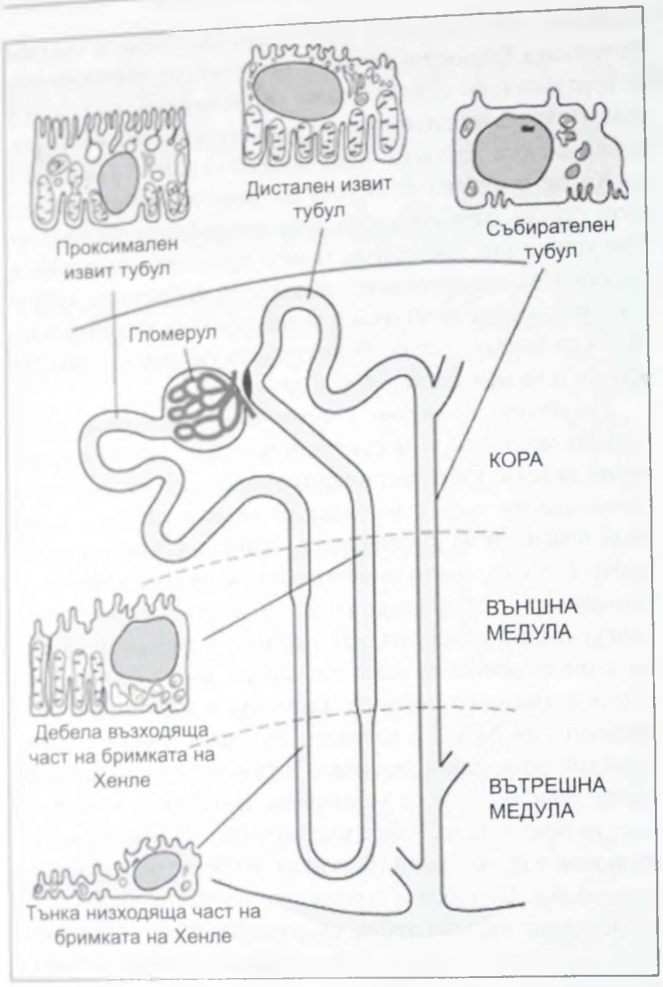
Бъбречни тубули. *Тубулната система на нефрона* е изградена от: проксимален тубул с нагъната и права част, тънка низходяща, тънка възходяща и дебела възходяща част на бримката на Хенле, дистален извит тубул, свързващ тубул и кортикален, външен медуларен, вътрешен медуларен събирателен тубул. Всички нефрони до началото на събирателните тубули са напълно отделени един от друг. Събирателните тубули са общи за 10 –12 нефрона. Вътрешните медуларни събирателни тубули също се обединяват и формират папиларните събирателни тубули, които се отварят в бъбречното легенче. Събирателните тубули не принадлежат анатомично към нефрона, но функционално са изключително важна част, тъй-като в тях се извършва окончателното формиране на обема и състава на урината.Течността в лумена на тубула се движи винаги от кортекса (там е разположено бъбречното телце) надолу към медулата по низходящото рамо на бримката на Хенле, връща се към кортекса по възходящото рамо на бримката на Хенле и отново се спуска до медулата по събирателните тубули, като след това попада в бъбречното легенче. Там урината не претърпява повече промени в своя обем и състав. Последователните сегменти на бъбречните тубули имат различна структурна и функционална характеристика. Тя се определя от особеностите на тубулните епителни клетки и на междуклетъчните връзки.

Тубулните епителни клетки са разположени върху базална мембрана и са свързани помежду си с междуклетъчни връзки. Епителът в проксималния тубул, особено в началната му част, е изграден от високи клетки с голям брой власинки на луменалната страна и нагъвания на базалната страна, които многократно увеличават клетъчната повърхност. Установяват се и множество митохондрии, осигуряващи оксидативните процеси в клетката, свързани с интензивния активен транспорт, който се извършва в този сегмент на нефрона. Епителът в тънките части на бримката на Хенле е изграден от ниски клетки с малък брой митохондрии и власинки. В тази част на нефрона активен транспорт не се установява. В дебелата възходяща част на бримката на Хенле клетките наподобяват по структура тези в проксималните тубули, но броят на власинките е по-малък. Подобен е строежът и на епителните клетки в дисталния нагънат тубул, свързващия тубул и кортикалния събирателен тубул. В медуларните събирателни тубули преобладават кубовидни епителни клетки, бедни на клетъчни органели. Всяка част на нефрона е изградена от един тип клетки различаващ се от тези в съседния сегмент. В края на дисталните извити тубули и в събирателните тубули се установяват два типа клетки, *основни* (над 90% от общия брой) и *интеркаларни клетки*, разделящи се на тип А и тип Б. (Виж Транспортни процеси в нефрона). Епителът в крайните части на медуларните събирателни тубули е различен от този на останалите части на нефрона.

Междуклетъчните връзки между тубулните епителни клетки са разположени откъм луменалната страна на клетките. В проксималните тубули тези връзки пропускат свободно вода и разтворени в нея вещества. Поради това, епителът на проксималните тубули е свободно пропусклив подобно на този в тънките черва, хориоидния плексус и жлъчния мехур. При *пропусклива епител* не могат да се създават концентрационни градиенти и големи осмотични разлики. Междуклетъчните връзки между тубулните епителни клетки в дебелата възходяща част на бримката на



Фиг. 13.2. Схема на бъбречно телце



Фиг. 13.3. Особености на епителните клетки в различните части на нефрона

Фиг. 13.4. Юкстагомеруларен апарат

Хенле, дисталните и събирателните тубули са плътни и непропускливи. Затова от двете страни на *непропускливия епител* могат да се създават значителни концентрационни и осмотични градиенти. Тези особености на епитела определят възможностите за концентриране и разреждане на урината в дисталните части на нефрона (Фиг. 13.3).

Юкстагломеруларен апарат (ЮГА). Той е разположен в съдовия полюс на бъбречното телце, където между аферентната и еферентната артериола се вмъква част от кортикалната възходяща част на бримката на Хенле Фиг. 13.4. Юкстагломеруларният апарат е изграден от три типа клетки: 1. Грануларни клетки, които представляват модифицирани гладко-мускулни клетки на стената на аферентната артериола. Чрез екзоцитоза те секретират ренин в интерстициалното пространство. 2. Мезангиални клетки, разположени в интерстициалното пространство. Морфологично те са подобни на гломерулните мезангиални клетки, но са извън капсулата на Бауман. 3. Модифицирани тубулни епителни клетки от дебелата част на възходящото рамо на бримката на Хенле. Тези епителни клетки са по-високи, богати на органели и с големи ядра. Те са по-тъмни, поради което тази част от епитела на каналчето се нарича "плътно петно" (macula densa). Тези клетки отчитат концентрацията на Cl^- и Na^+ в тубулната течност, достигнала до края на дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле. Юкстагломеруларният апарат играе важна роля в регулацията на гломерулната филтрация и секрецията на ренин, който от своя страна е от съществено значение за регулацията на бъбречната функция и артериалното налягане.

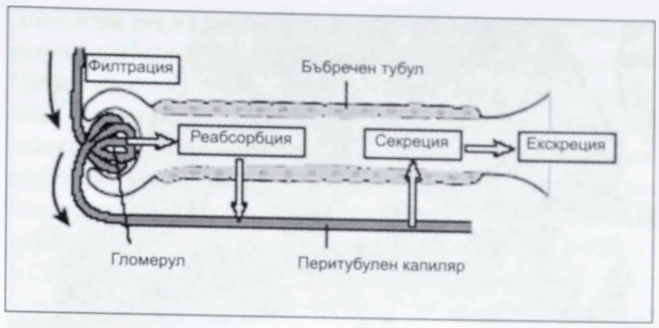
Бъбречен интерстициум. Между тубулите, кръвоносните съдове и бъбречните телца се намира бъбречният интерстициум. Той заема около 9% от обема на бъбрека. Изразен е добре във вътрешната част на медулата. Включва интерстициални клетки, главно фибробласти, които образуват извънклетъчният матрикс от колаген, протеогликани, гликопротеини и интерстициална течност. Интерстициумът представлява средата, през която преминават реабсорбираните и секретираните в бъбречните тубули вещества.

Инервация на бъбрека. Бъбреците имат богата симпатикова инервация. Повечето от влакната са адренергични, малка част от тях са допаминергични. Структурите образуващи урина нямат парасимпатикова инервация. Еферентните бъбречни нерви, които по същество са постганглийни симпатикови влакна, навлизайки в бъбрека паралелно на бъбречната артерия, инервират всички бъбречни артериални съдове, големите бъбречни вени, епителните клетки на проксималния тубул, дебелата възходяща част на бримката на Хенле, дисталния тубул. Особено богато е инервиран ЮГА. Заедно с основния невротрансмитер, норадреналин, от крайните окончания на бъбречните нерви като котрансмитери се отделят NO и невропептид Y. В бъбречните кръвоносни съдове се установяват предимно α_1–адренергични рецептори. В тубулните епителни клетки се установяват α_1–, α_2–, β_2–адренергични рецептори, а в клетките на ЮГА основно β_1–адренергични рецептори. Еферентните симпатикови бъбречни нерви регулират кръвоснабдяването на бъбрека, тубулните транспортни процеси, секрецията на ренин. Аферентните бъбречни нерви носят информация до централната нервна система от бъ-

бречните хеморецептори, които отразяват промените в интерстициалната течна среда и от механорецептори, които отчитат промените в хидростатичното налягане в бъбреците. Информацията от аферентните бъбречни нерви участва в регулацията на дейността на сърдечно-съдовата система, включва рено-ренални рефлекси, повлиява секрецията на АДХ и активността на симпатиковия дял на ВНС.

Кръвоснабдяване на бъбреците

Бъбреците са особено *богато кръвоснабдени*. Те получават повече от литър кръв за минута или 20-25% от минутния обем на сърцето. Отнесено на грам бъбречна тъкан, кръвоснабдяването на бъбрека е 10 пъти по-голямо от това на сърцето и 5 пъти повече от максималното кръвоснабдяване на работещите мускули. Кръвта, която преминава през бъбреците, е много повече от тази, която е необходима да задоволи метаболитните им нужди. Поради това артерио-венозната разлика за O_2 е много малка. Следователно, от гледна точка на метаболизма на бъбречната тъкан, бъбреците са свъхперфузирани. Става дума за предимно функционално кръвоснабдяване, което осигурява образуването на урината. В бъбреците се оформят *две последователни капилярни мрежи*. Аферентните артериоли, които са клонове на аа. arcuatae образуват гломерулните капиляри, които не преминават във венозни съдове, а формират еферентните артериоли, от които започва перитубулната капилярна мрежа. Освен това се оформят и *две паралелни капилярни мрежи* - кортикална и медуларна. Цялото количество кръв, което навлиза в бъбреците преминава през гломерулите. Обичайно около 20% от плазмата, която навлиза в гломерулите се филтрира в гломерулните капиляри. Останалата част от кръвта излиза през еферентната артериола и продължава в перитубулната капилярна мрежа в кората и след това попада в бъбречната венозна система. Така през кората преминава около 90% от навлязлата през бъбречната артерия кръв. Около 10% от кръвта преминава през медулата, главно чрез еферентните артериоли на юкстамедуларните нефрони, които оформят т.нар. низходящи и възходящи прави съдове (vasa recta), вървящи паралелно на бримката на Хенле. Кортикалният бъбречен кръвоток е подложен на *авторегулация* и се поддържа изключително постоянен. При промени в средното артериално налягане в системното кръвообращение в границите на 90 –180 mmHg, бъбречното кръвоснабдяване не се повлиява съществено (Фиг. 13.8). Авторегулацията на кръвотока е присъща на повечето съдови области в организма, но в бъбреците тя е особено добре изразена. Авторегулацията на бъбречния кръвоток е тясно свързана с авторегулацията на гломерулната филтрация (вж. по-долу). Бъбречният кръвоток не се регулира от метаболити, получени при обмяната на веществата в бъбреците. Кръвоснабдяването на бъбреците повлиява техните метаболитни нужди, защото при увеличаване на кръвотока се увеличава филтрацията в гломерулите и това води до засилване на разхода на енергия за транспорт на вещества в бъбречните тубули.



Фиг. 13.5. Основни процеси, чрез които се формира урината

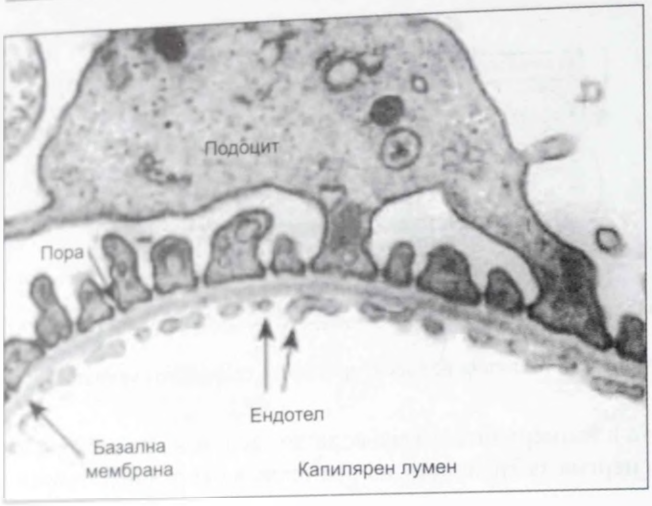
Основни процеси, чрез които се образува урината

Образуването на урината е резултат от протичането на три процеса в бъбрека: ***филтрация***, ***реабсорбция***, ***секреция***. Филтрацията се извършва в гломерулите, докато реабсорбцията и секрецията в бъбречните тубули. При *филтрация*, водата и разтворени в нея частици напускат съдовата система и попадат в пространството между двата листа на капсулата на Бауман и от там в лумена на бъбречните тубули (топологично извън организма). *Реабсорбцията* е процес на придвижване на субстанции от тубулната течност през стената на тубула в околния интерстициум и от там в повечето случаи в кръвоносните съдове. *Секрецията* е процес на придвижване на субстанции, образувани в тубулните епителни клетки или придвижили се от кръвта или бъбречния интерстициум, към тубулната течност. Под *екскреция* се разбира отделяне на субстанции от организма с крайната урина (Фиг. 13.5).

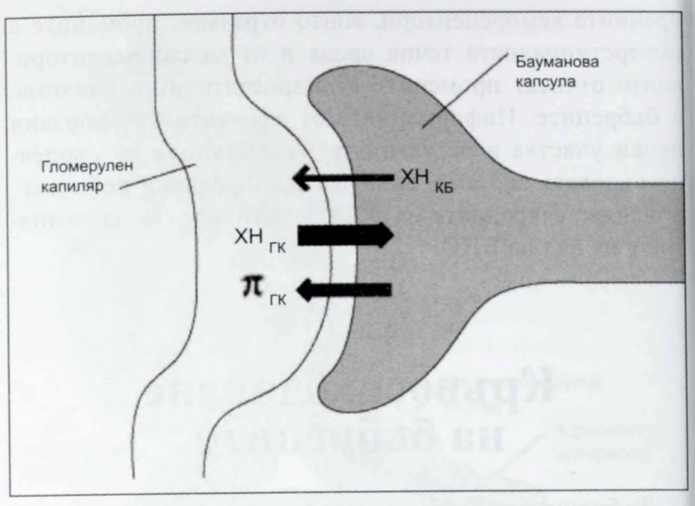
Гломерулна филтрация

Гломерулната филтрация (ГФ) се извършва под действието на хидростатичното налягане, което кръвта оказва върху стените на гломерулните капиляри. За нейното осъществяване не се изразходва метаболитна енергия, т.е. тя е *пасивен процес*. Количеството на образуваната течност в резултат на филтрацията е огромно. При телесна маса 70 kg обемът на ЕЦТ е 14 l, а гломерулната филтрация е около 180 l/24h, което означава, че за едно денонощие ЕЦТ се филтрира 13 пъти през гломерулите.

Образуваната в резултат на филтрацията течност се нарича *първична урина*. Тя съдържа неорганични йони и нискомолекулни органични съединения в концентрация, еднаква с тази в плазмата. С изключение на някои нискомолекулни пептиди, тя не съдържа плазмени белтъци. Следователно, представлява обезбелтъчен филтрат на плазмата. Общото съдържание на разтворени вещества в първичната урина е много близко до това на плазмата и тя е *изосмотична* в сравнение с нея.



Фиг. 13.6. Филтрационна мембрана



Фиг. 13.7. Фактори, определящи гломерулната филрация

Бариерата, през която се извършва филтрацията се нарича *филтрационна мембрана*. Изградена е от три слоя: фенестриран ендотел на гломерулните капиляри, базална мембрана и подоцити (Фиг. 13.6). Проницаемостта на филтрационната мембрана зависи предимно от базалната мембрана, защото ендотелът на гломерулните капиляри е с висока проницаемост за вода, йони и нискомолекулни вещества. Проницаемостта се определя от размера на "порите", молекулния радиус на преминаващите вещества и електричния заряд на веществата, които се филтрират. През филтрационната мембрана свободно преминават вода, всички йони, глюкоза, урея, аминокиселини и много хормони, които се съдържат в плазмата. Филтрационата мембрана не пропуска високо молекулните белтъци, докато най-ниско молекулните белтъци – албумините се филтрират в ограничено количество (по-малко от 0.1%). Някои ниско молекулни вещества са свързани с плазмените белтъци, поради което не попадат в първичната урина. Електрическият заряд на филтриращите се вещества е втория важен фактор, определящ проницаемостта на филтрационната мембрана. Повърхността на ендотелните клетки, базалната мембрана и на подоцитите е покрита с отрицателно заредени молекули. Поради това, негативно заредените вещества се филтрират по-слабо, а положително заредените по-силно от неутралните. Електричният заряд на филтрационната мембрана няма значение за пропускливостта й за йони и нискомолекулни органични съединения, защото техните молекулни радиуси са многократно по-малки от тези на порите. Тъй като почти всички плазмени албумини при нормалното pH на плазмата са заредени отрицателно, пропускливостта на филтрационната мембрана за тях нормално е изключително ниска. При някои патологични процеси се уврежда не само структурата на филтрационната мембрана, но и намаляват отрицателните заряди на мембраната, поради което се появява белтък в урината.

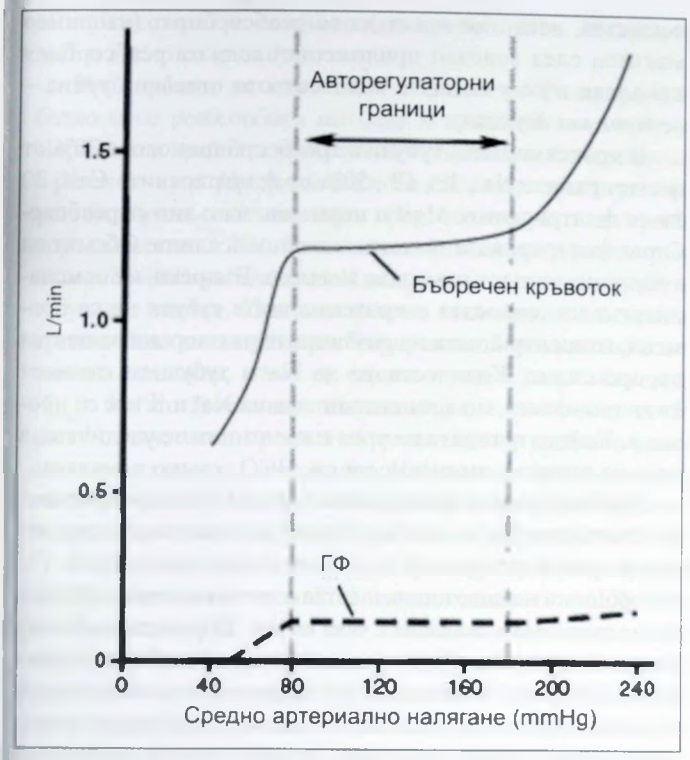
Фактори, определящи гломерулната филтрация. Гломерулната филтрация, както и филтрацията в другите капиляри на организма зависи от общата филтрационна площ, пропускливостта на филтрационната мембрана и от ефективното филтрационно налягане (ЕФН). Пропускливостта на филтрационната мембрана и общата филтрационна площ определят т.нар. *филтрационен коефициент* ($К_ф$). Той е многократно по-голям от този в системното кръвообращение. Увеличава се под действието на вазодилататори и намалява под действието на вазоконстриктори. Ефективното филтрационно налягане (ЕФН) се определя от хидростатичното налягане в гломерулните капиляри ($ХН_{гк}$), хидростатичното налягане в капсулата на Бауман ($ХН_{кб}$) и онкотичното налягане в гломерулните капиляри ($\pi_{гк}$), (Фиг. 13.7).

$$ЕФН = ХН_{гк} - (ХН_{кб} + \pi_{гк})$$

За да се определи големината на гломерулната филтрация, ЕФН трябва се се умножи по $К_ф$.

Хидростатичното налягане в гломерулните капиляри зависи от перфузионното налягане в бъбреците и от степента на свиване на аферентната и еферентната артериоли. Увеличава се при повишаване на перфузионното налягане и/или свиване на еферентната артериола и намалява при намаление на перфузионното налягане и/или свиване на аференната артериола. Хидростатичното налягане в капсулата на Бауман нормално е доста постоянно и зависи от вътребъбречното налягане. Онкотичното налягане в гломерулните капиляри ($\pi_{гк}$) се определя от концентрацията на плазмените белтъци. Промени в онкотичното налягане настъпват при промени в концентрацията на плазмените белтъци (загуба при масивни изгаряния, нарушения в белтъчната обмяна), както и при водно обременяване или дехидратация на организма.

Условията за филтрация се променят по хода на гломерулния капиляр. В началото на капиляра ЕФН е около 10 mm Hg. ЕФН = 45 mm Hg - (10 mm Hg + 25 mm Hg) = 10 mm Hg. Вода и съдържащи се в нея нискомолекулни вещества се филтрират като концентрацията на плазмените белтъци постепенно се увеличава и стойността на $\pi_{гк}$ нараства. В определен пункт на капиляра, преди неговия край, ЕФН става равно на нула и филтрацията спира. Този пункт може да се измества към началото или към края на гломерулния капиляр и ГФ съответно намалява или се увеличава. При намаление на бъбречния плазмен поток този пункт се измества към началото на капиляра, филтрационната площ намалява и ГФ е по-малка, докато при увеличение на бъбречния плазмен поток този пункт се измества към края на капиляра, филтрационната площ се увеличава и ГФ нараства.



Фиг. 13.8. Авторегулация на бъбречния кръвоток и на гломерулната филтрация

Авторегулация на ГФ. Гломерулната филтрация е подложена на авторегулация и се поддържа изключително постоянна. Авторегулацията на бъбречния кръвоток и на ГФ имат голямо значение за осъществяване на хомеостатичната функция на бъбреците, защото екскрецията на вода и соли не зависи от временните промени в артериалното налягане (Фиг. 13.8). Механизмите на авторегулация на бъбречния кръвоток и на ГФ са общи. Те включват: **1.** *Миогенен механизъм.* В основата на миогенния механизъм стои свойството на гладките мускули на съдовата стена да поддържат постоянно напрежение. При увеличаване на перфузионното налягане кръвоносният съд се свива, а при намаление на перфузионното налягане се разширява. **2.** *Тубуло-гломерулна обратна връзка.* Тубуло-гломерулната регулация с обратна връзка се реализира с участието на ЮГА . При увеличаване на ГФ или намаление на реабсорбцията в проксималните отдели на нефрона, тубулният воден и солеви товар към macula densa се увеличава. Увеличената концентрация на Na^+ и Cl^- в тубулната течност се възприема от клетките на macula densa. Това е сигнал за стимулиране на секрецията на ренин. Образуваният ангиотензин II причинява свиване предимно на аферентната артериола и ГФ намалява поради понижение на хидростатичното налягане в гломерулните капиляри.

Важна роля в авторегулацията на бъбречния кръвоток и ГФ играят ренин-ангиотензиновата система и бъбречните простагландини. При понижение на бъбречното перфузионно налягане се стимулира секрецията на ренин. Образуваният ангиотензин II, при невисоки концентрации, има по-силен вазоконстрикторен ефект върху еферентната артериола в сравнение с аферентната, защото плътността на ангиотензиновите рецептори е по-голяма в еферентната артериола. Така хидростатичното налягане в гломерулните капиляри се запазва и ГФ остава постоянна. При високи концентрации на ангиотензин II настъпва вазоконстрикция както на еферентната, така и на аферентната артериола и ГФ и бъбречният кръвоток намаляват. Простагландините имат вазодилататорно действие чрез пряко повлияване на гладката мускулатура на съдовете, както и чрез антагонизиране на съдосвиващия ефект, причинен от симпатикова стимулация. Така простагландините намаляват бъбречния съдов тонус и увеличават бъбречния кръвоток, особено в бъбречната медула. Те са от особено значение при кръвозагуба или обща анестезия, когато благодарение на тях се съхранява бъбречния кръвоток. При тези случаи може да се наблюдава остра бъбречна недостатъчност поради исхемия на бъбрека, причинена от продължителен спазъм на бъбречните кръвоносни съдове, ако предварително е приложено лечение с противовъзпалителни средства, които потискат простагландиновата синтеза.

Тубулни транспортни процеси

По хода на нефрона реабсорбцията и секрецията се извършват през епителните клетки – *трансцелуларен път* или през междуклетъчните пространства – *парацелуларен път*. При трансцелуларния транспорт веществата преминават последователно през две клетъчни мембрани – луменална (апикална) и базолатерална.

Тубулната реабсорбция и секреция се извършват чрез активен и пасивен транспорт.

Активният транспорт се осъществява срещу концентрационен градиент, с разход на енергия и с преносител. Най-често е свързан с Na^+/K^+ аденозинтрифосфатаза на базолатералната мембрана на тубулните епителни клетки. Тази йонна помпа създава асиметрично разпределение на натриевите и калиевите йони екстра- и интрацелуларно и с това поддържа техните концентрационни градиенти. Ниската концентрация на натриевите йони в тубулните клетки създава възможност за навлизане на натриеви йони от тубулната течност в епителната клетка. Заедно с последните в клетката навлизат и други вещества чрез *вторично активен транспорт* (виж Глава 2).

Пасивният транспорт се извършва чрез проста дифузия и улеснена дифузия. Дифузията се осъществява при наличие на осмотичен, концентрационен или електрохимичен градиент от двете страни на мебраната на тубулните епителни клетки. Водата се транспортира пасивно по осмотичен градиент. При дифузия на водни молекули говорим за осмоза. По концентрационен градиент, пасивно се транспортира уреята, докато секрецията на K^+ в дисталните отдели на нефрона се извършва по електрохимичен градиент. Улеснената дифузия се извършва с мембранни преносители, които могат да пренасят едно вещество (унипорт), две или повече вещества в една посока (симпорт) или пренасяне в противоположна посока чрез размяна (антипорт).

Повече от 75% от филтрираното количество Na^+ се реабсорбира трансцелуларно чрез активен транспорт с разход на енергия. Натриевата реабсорбция създава осмотични и електрични градиенти, които са от значение за реабсорбцията на вода и на разтворени вещества. Навлизането на Na^+ в тубулните клетки става по концентрационен градиент поради ниската му вътреклетъчна концентрация, създадена от излизането на натрия от клетката чрез пър-

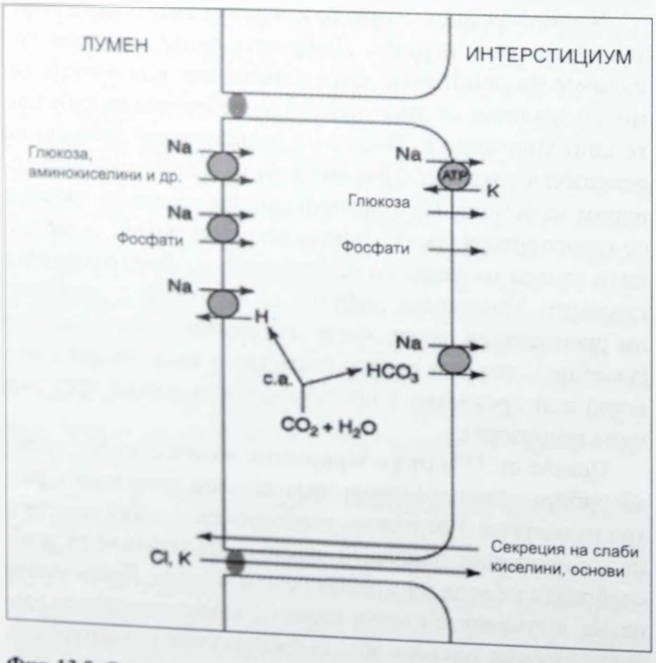
вично активен транспорт на базолатералната мембрана. Заедно с натрия през луменалната мембрана преминават глюкоза, аминокиселини, сулфати, фосфати, Cl^-, H^+ и др. с участието на различни котранспортни и антипортни механизми. Реабсорбцията на натрий и на свързаните с него разтворени вещества създава осмотичен градиент, който е движеща сила за реабсорбцията на вода.

Водата преминава през тубулните епителни клетки през специфични водни канали, наречени аквапорини и през съединенията между клетките. След като водата и разтворените вещества преминат през базолатералната мембрана те попадат в бъбречния интерстициум, откъдето се реабсорбират в перитубулните капиляри чрез осмоза и теглене на разтворителя (виж по-долу). Реабсорбцията в перитубулните капиляри се благоприятства от ниското хидростатично налягане и високото колоидо-осмотично налягане в перитубулните капиляри и от високото налягане на интерстициалната течност, породено от преминаването на течност от тубулния лумен.

Въпреки, че около 180 литра първична урина се образуват за 24 часа, бъбреците нормално отделят 1.5 литра крайна урина. Около 99% от гломерулния филтрат се реабсорбира и попада отново в съдовата система, докато само около 1% се отделя с крайната урина.

Транспортни процеси в проксималните тубули

Проксималните тубули имат висок капацитет за активна и пасивна реабсорбция. Обичайно, в проксималните тубули се реабсорбират 70% от обема на гломерулния филтрат. В проксималните тубули проницаемостта на междуклетъчните връзки е много голяма и затова не се създават трайни осмотични разлики между тубулната течност и интерстициалното пространство. Реабсорбират се еквивалентни количества вода и разтворени в нея вещества. Затова реабсобцията в проксималните тубули е *изоосмотична* и така в началото на бримката на Хенле тубулната течност е с осмотично налягане равно на това на плазмата. При наличието в гломерулния филтрат на осмотично-активни вещества, които не могат да се реабсорбират (например манитол след венозно приложение) водната реабсорбция намалява и се увеличава количеството отделена урина – *осмотична диуреза*.



Фиг. 13.9. Основни транспортни процеси в проксималните тубули

В проксималните тубули се реабсорбират около 70% от филтрираните Na^+, K^+, Cl^-, 50% от филтрираните Ca^{2+}, 20 % от филтрираните Mg^{2+} и нормално напълно се реабсорбират филтрираната глюкоза и аминокиселини. Обемът на тубулната течност намалява значимо. Въпреки, че осмолалитетът на течността в проксималните тубули не се променя, концентрацията на различните разтворени вещества варира силно. Количеството на Na^+ в тубулната течност силно намалява, но концентрацията на Na^+ и K^+ не се променя. Концентрацията на урея и креатинин се увеличава, а тази на глюкоза, аминокиселини, HCO_3^- силно намалява.

Реабсорбция на йони и вода. Около 75% от филтрираното количество Na^+ се реабсорбират трансцелуларно чрез активен транспорт с разход на голямо количество енергия. Реабсорбцията на повечето вещества в проксималните тубули е тясно зависима и свързана с тази на Na^+. Поради това, блокирането й намалява общото количество реабсорбиран гломерулен филтрат. С навлизането на натрия в епителните клетки навлизат също така и глюкоза, аминокиселини, фосфати, сулфати, лактат, цитрат, свързани с натрия с общия преносител (симпорт) или се секретират H^+ (антипорт). Парацелуларният транспорт на Na^+ се извършва предимно в дисталната половина на проксималния тубул. Тъй като в началната част на проксималния тубул не се извършва котранспорт на Na^+ с Cl^-, в крайната му част концентрацията на Cl^- е висока и те се реабсорбират през плътните връзки. Това създава градиент за пасивна реабсорбция на Na^+. В междуклетъчните пространства, граничещи с плътните връзки се повишава осмолалитета поради реабсорбцията на Na^+ и Cl^- през плътните връзки и пасивното преминаване през базолатералната мембрана на глюкоза, аминокиселини, фосфати, сулфати, лактат и HCO_3^- във втората фаза на техния транцелуларен транспорт. Поради реабсорбцията на разтворените вещества, тяхната концентрация в тубулната течност намалява и се създават условия за реабсорбция на вода чрез осмоза. При движението на водата чрез осмоза през плътните съединения се увличат също така и някои от разтворените вещества. Този процес се означава като *теглене на разтворителя*. По този начин се реабсорбират урея, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} (Фиг. 13.9).

Реабсорбция на аминокиселини и пептиди. Филтрираните аминокиселини се реабсорбират изцяло в проксималните тубули чрез вторично активен транспорт (симпорт с Na^+) през луменалната мембрана. В нея се намират няколко различни преносители, всеки от който свързва група от подобни по структура аминокиселини, конкуриращи се помежду си за свързване с преносителя.

Част от филтрираните пептиди се разграждат от пептидази, разположени по луменалната мембрана на тубулните епителни клетки до олигопептиди и аминокиселини. Последните се реабсорбират заедно с филтрираните аминокиселини чрез вторично активен транспорт съвместно с Na^+. Дипептиди се реабсорбират чрез размяна (антипорт) с H^+, които се секретират. Част от филтрираните пептиди се реабсорбират чрез ендоцитоза. Подложените на ендоцитоза пептиди се разграждат лизозомално в тубулните клетки и получените аминокиселини преминават през базолатералната мембрана. Реабсорбцията на

аминокиселини и пептиди има транспортен максимум, който лесно се насища.

Реабсорбция на глюкоза. Глюкозата се филтрира свободно и се реабсорбира напълно в проксималните тубули. Нормално в крайната урина няма глюкоза и нейния клирънс е равен на нула. Преминаването на глюкозата през луменалната мембрана се осъществява чрез вторично активен транспорт съвместно с Na^+. Глюкозният преносител е разположен по мембраната на власинките на луменалната повърхност на тубулните клетки. При максимално натоварване на всички преносители за глюкоза, реабсорираното й количество е постоянна величина, която се нарича *транспортен максимум* (T_{max}). Когато плазмената концентрация е по-голяма от 16 mmol/l, глюкозният преносител се насища и в крайната урина се появява глюкоза (*глюкозурия*). Над тази стойност, наречена *глюкозен праг*, екскретираното количество глюкоза се увеличава пропорционално на филтрираното количество (Фиг. 13.10).

Глюгозният праг обаче не е фиксирана концентрация на глюкозата в плазмата. Той зависи от нивото на ГФ. При понижение на ГФ, както това понякога се наблюдава при възрастни индивиди, прагът се увеличава, защото поради намаление на филтрираното количество глюкоза, в тубулите се реабсорбира цялото й количество, независимо че плазменото ниво на глюкозата е увеличено. Освен това не всички нефрони имат еднакъв филтриращ и реабсорбтивен капацитет. Нефрони с относително по-голяма филтрация и ниска реабсорбция на глюкоза в тубулите екскретират глюкоза при по-ниска плазмена концентрация на глюкозата, в сравнение с нефрони, с по ниска филтрация и висока реабсорбция на глюкоза. Затова глюкозният праг е в границите на 10-16 mmol/l глюкозна концентрация в плазмата.

Транспортен максимум.

За повечето субстанции, които активно се реабсорбират или секретират, съществува ограничение в количеството транспортирани вещества поради наличието

Фиг. 13.10. Транспортен максимум за глюкоза

на ограничен брой преносители в мембраните на тубулните епителни клетки. Затова мембранен транспорт, който се осъществява с преносители, има своя максимална стойност наречена транспортен максимум (T_{max}). Реабсорбцията на глюкоза, аминокиселини и др. се характеризира с транспортен максимум. Секреторните процеси също се характеризират с транспортен максимум. Всяко отделно вещество има свой транспортен максимум. Субстанциите, които пасивно се реабсорбират нямат транспортен максимум, тъй като тяхната реабсорбция зависи от електрохимичния градиент, пропускливостта на мембраната и от времето, през което течността съдържаща субстанцията, остава в тубулите. Натриевата реабсорбция в проксималните тубули няма транспортен максимум, защото максималният транспортен капацитет на натриево-калиевата помпа на базолатералната мембрана е много по-висок от актуалното ниво на реабсорбция. Колкото по-висока е концентрацията на Na^+ в проксималните тубули и колкото по-малка е скоростта на движение на тубулната течност, толкова е по-висока натриевата реабсорбция. В дисталните части на нефрона натриевата реабсорбция се характеризира с транспортен максимум подобно на другите субстанции, които се транспортират активно (Фиг. 13.10).

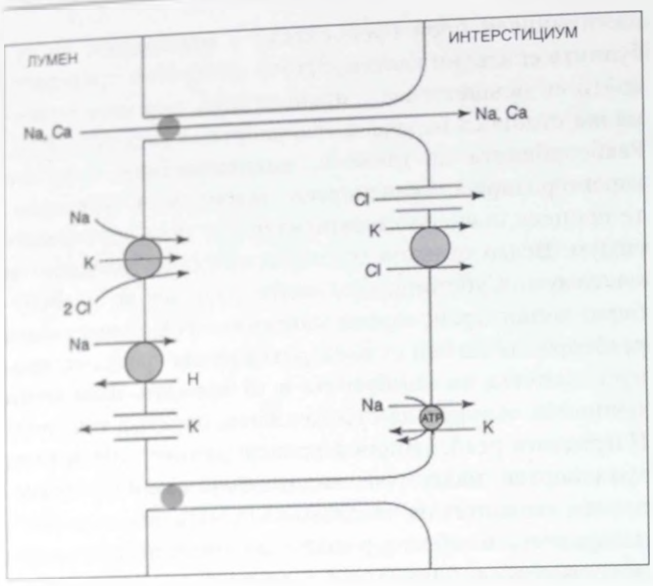
Транспортни процеси в бримката на Хенле

В низходящата част на бримката на Хенле не се извършва активен транспорт. Тук е висока пропускливостта за вода и е ниска пропускливостта за йони. Възходящата част на бримката на Хенле структурно и функционално се разделя на тънка част, която е разположена във вътрешната медула и дебела част, разположена във външната медула. Възходящата част на бримката на Хенле е непроницаема за вода. Активен транспорт на йони се извършва само в дебелата възходяща част на бримката на Хенле.

Реабсорбцията на йони във възходящата част на бримката на Хенле не е съпътствана от реабсорбция на вода и това създава хипоосмолалитет в тубулната течност. Тубулната течност, която навлиза в бримката на Хенле е изоосмотична, докато до началната част на дисталните извити тубули винаги достига хипоосмотична течност с осмолалитет около 100 mosm/kg H_2O. Затова този част на нефрона се нарича "разреждащ сегмент".

Подобно на реабсорбцията в проксималните тубули, в основата на йонния транспорт в дебелата част на бримката на Хенле стои транспорта на натриеви и калиеви йони през базолатералната мембрана на тубулните клетки. Поддържаната от Na^+/K^+ помпа ниска вътреклетъчна концентрация за Na^+ създава концентрационен градиент за навлизането му от тубулната течност. През луменалната мембрана заедно с един натриев навлизат също един калиев и два хлорни йона, свързани с общ преносител. Този транспорт е вторично активен, защото зависи от натриевата реабсорбция на базолатералната мембрана. Блокирането на преносителя на луменалната мембрана с диуретици води до силно увеличаване на водната и електролитна екскреция с урината.

Около половината от реабсорбираните йони във възходящата част на бримката на Хенле преминават парацелуларно поради това, че луменалната течност е електропозитивна спрямо вътреклетъчното пространство (Фиг. 13.11).



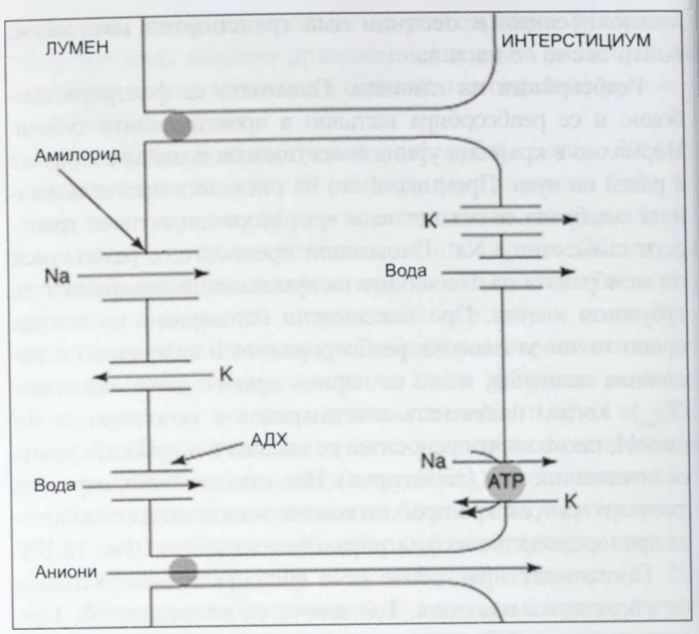
Фиг. 13.11. Транспортни процеси в дебелата възходяща част на бримката на Хенле

Във възходящата част на бримката на Хенле се реабсорбират около 20% от филтрираните натриеви, калиеви и хлорни йони. В низходящата част се реабсорбира вода.

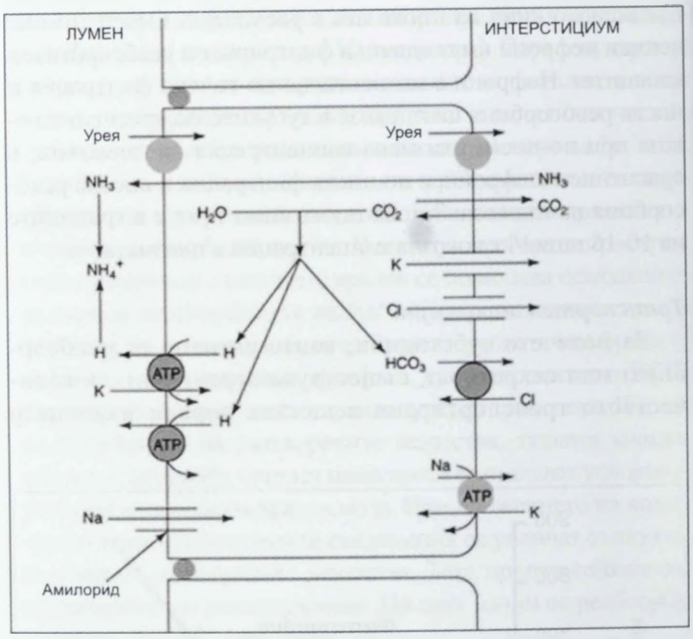
Транспортни процеси в дисталната част на нефрона

Дисталната част на нефрона е съставена от дистални извити тубули, свързващи тубули, кортикални, външномедуларни и вътрешномедуларни събирателни тубули. В дисталната част на нефрона се реабсорбират много по-малки количества соли и вода, но независимо от това транспортните процеси в тази част на нефрона определят в голяма степен какво количество йони и вода ще се екскретират с крайната урина. *Натриевата и водната реабсорбция не винаги вървят паралелно, защото пропускливостта за вода може силно да се променя.* Реабсорбират се около 9% от филтрираните натриеви йони и около 20% от филтрираната вода. *Транспортните процеси в тази част на нефрона са подложени на хормонален контрол* – алдостерон, АНП, АДХ, паратхормон. На тези хормони реагират основните клетки, които са включени в регулацията на водния и солевия баланс. Интеркаларните клетки реабсорбират K^+ и секретират H^+ в тубулната течност. Те са включени главно в регулацията на алкално-киселинното равновесие. *В дисталните тубули парацелуларният транспорт е силно ограничен поради това, че плътните връзки са непроницаеми. Съществува осмотична разлика между тубулната и интерстициалната течност.*

Транспортни процеси в дисталните извити тубули. В дисталните тубули се реабсорбират натриеви и хлорни йони и се секретират калиеви йони. В началната им част разреждането на тубулната течност продължава, защото епителът продължава да е непроницаем за вода. Натриевите и хлорните йони преминават през луменалната мембрана чрез симпортен механизъм, който се блокира от тиазидни диуретици. Натриевите йони преминават през базолатералната мембрана чрез Na^+/K^+ помпа. В крайната част на дисталните тубули реабсорбцията на Na^+ се извършва през йонни канали, които избирателно се блокират от диуретика амилорид (амилорид-чувствителни натриеви канали). В резултат на тази натриева реабсорбция тубулната течност



Фиг. 13.12. Транспортни процеси в основните клетки на кортикалните събирателни тубули



Фиг. 13.13. Транспортни процеси в медуларите събирателни тубули

става електронегативна спрямо клетъчната, което създава условия за секреция на K^+. *При ацидоза секрецията на K^+ намалява, докато при алкалоза се увеличава.* При висок прием на калий с храната, секрецията на K^+ е много голяма и количеството екскретирани K^+ надвишава филтрираното количество. В основните клетки се реабсорбират Na^+ и вода и се секретират K^+. В интеркаларните клетки се секретират H^+ и се реабсорбират HCO_3^- както и K^+. Подобно на епителните клетки в проксималните тубули H^+ и HCO_3^- се получават от H_2CO_3, образувана с участието на вътреклетъчна карбоанхидраза, така че за всеки секретиран H^+ се реабсорбира един HCO_3^-. Секрецията на H^+ е спрегната и с реабсорбцията на K^+ чрез H^+/K^+-АТФаза, разположена на луменалната мембрана.

Транспортни процеси в събирателните тубули. В кортикалната част на събирателните тубули има основни

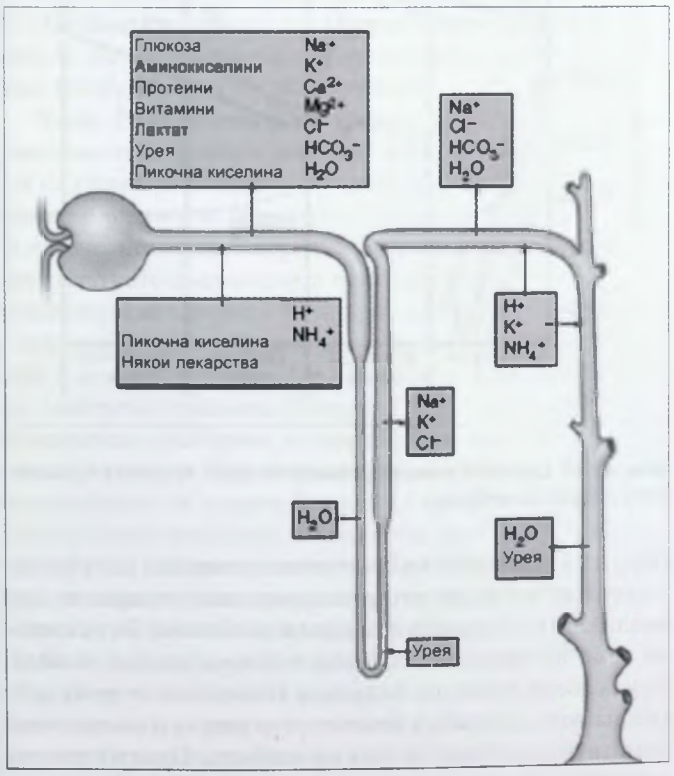
и интеркаларни клетки със същите транспортни особености, както в дисталните извити тубули. В медуларната част на събирателните тубули намалява броят на основните клетки и се увеличава този на интеркаларните. *Плътните връзки са непроницаеми и парацелуларният път не се използва.* Пропускливостта за вода е много ниска, но се увеличава при наличие на АДХ. *В тази част на нефрона урината се концентрира, защото съществува значителна осмотична разлика между тубулната и интерстициалната течност.*

В събирателните тубули се реабсорбират около 2% от филтрираното количество Na^+. Натриевата реабсорбция се извършва от основните клетки през амилорид-чувствителните каналчета на луменалната мембрана и чрез активен транспорт на базолатералната мембрана (Фиг. 13.12, 13.13).

Функцията на събирателните тубули е регулирана хормонално. Регулира се от *алдостерона*, който се отделя от кората на надбъбрека, от уродилатина, ендотелините, NO, бъбречните простагландини и кинини.

Секрецията на K^+ се извършва от основните клетки, като при алкалоза се увеличава, а при ацидоза намалява. Излизането на K^+ от основните клетки се извършва по хода на концентрационния градиент за калия и се препятства от електричния градиент. Действието на последния е по-слабо на луменалната мембрана в сравнение с базолатералната мембрана и затова K^+ навлизат в тубулната течност, а не се връщат обратно в кръвта. Активността на Na^+/K^+ помпа на базолатералната мембрана е определяща за степента на секрецията на K^+. *Алдостеронът стимулира секрецията на K^+.*

Реабсорбцията на вода зависи от пропускливостта на луменалната мембрана на основните клетки. Реабсорбцията на вода е регулирана от *антидиуретичния хормон* и е около 15% от филтрираното количество. С увеличаването на водната реабсорбция се увеличава и реабсорбцията на урея.



Фиг. 13.14. Реабсорбция и секреция на вещества в нефрона

Тубулните епителни клетки в събирателните тубули са богати на карбоанхидраза и участват в бъбречната регулация на алкално-киселинното равновесие (виж Глава 15).

Секреция на вещества в бъбречните тубули

В бъбречните тубули се секретират органични киселини, органични основи, H^+, K^+ (Фиг. 13.14). Органичните киселини са с ендогенен или екзогенен произход. Към първите спадат пикочна киселина, урати, оксалати, мастни киселини, соли на жлъчните киселини, простагландини и др. Към вторите спадат множество лекарствени средства като пеницилин, сулфонамиди, аспирин, диуретици, а също така и продукти от метаболитна трансформация на лекарствени и токсични вещества, които се получават чрез свързване с глюкуронова киселина или сулфат. Секретира се също и параминохипуровата киселина, която се въвежда венозно и чийто клирънс се използва за определяне на бъбречния плазмен поток. Органичните основи, които се секретират също са от ендогенен или екзогенен произход. С ендогенен произход са адреналин, допамин, ацетилхолин, хистамин, а с екзогенен са лекарствени средства като атропин, морфин, хинин. Секретират се също и някои багрила като Diodrast.

Екскрецията на веществата, които след като се филтрират допълнително се секретират е висока. Секреторните процеси се характеризират с транспортен максимум. Секрецията има ниво на насищане, както и реабсорбцията на глюкоза и аминокиселини (Виж по-горе).

Чрез тубулната секреция кръвта се очиства от ендогенни вещества като пикочна киселина, жлъчни киселини, NH_3 и от много екзогенни вещества. Поради постоянното им очистване от организма, много лекарства се приемат три или четири пъти дневно през равни интервали от време, за да се поддържа постоянна плазмена концентрация. Тубулната секреция на H^+ играе важна роля в поддържането на алкално-киселинното равновесие на организма.

Реабсорбция и секреция на някои вещества

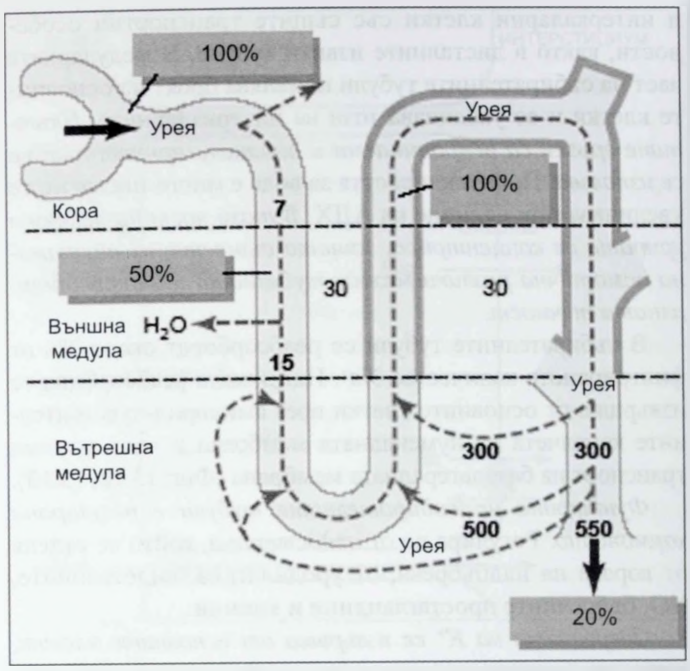
Глюкоза. Нормално, цялото филтрирано количество глюкоза се реабсорбира в проксималните тубули. Глюкозата преминава през луменалната мембрана на тубулните епителни клетки заедно с натрия (Na^+/глюкоза симпорт), а през базолатералната мембрана чрез глюкозен унипорт. Плътните съединения са непропускливи за глюкоза и тя не се връща обратно в лумена на тубула. Транспортният максимум на глюкозата е 375 mg/min и е около 3 пъти над обичайното филтрирано количество глюкоза. Когато плазменото ниво на глюкозата надхвърли 16 mmol/l, проксималните тубули не успяват да реабсорбират цялото количество филтрирана глюкоза и част от нея се появява в крайната урина. По-нататъшното увеличаване на плазменото ниво води до прогресивно увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината. Нереабсорбираната глюкоза.

останала в тубулната течност, задържа вода, която не се реабсорбира и това увеличава обема на крайната урина (*осмотична диуреза*).

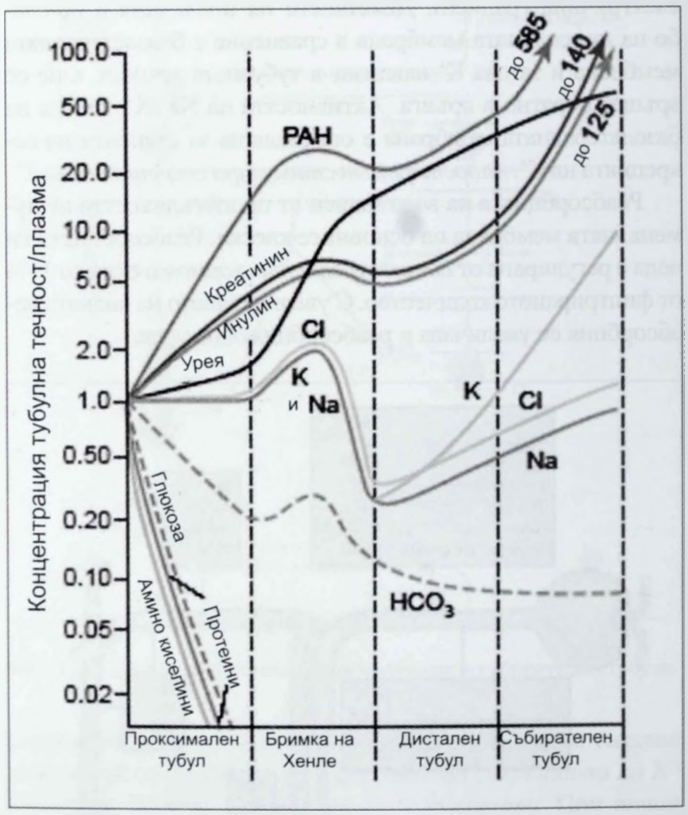
Пептиди. Някои нискомолекулни пептиди преминават през гломерулния филтър и попадат в първичната урина. Поради това, че нейният обем е твърде голям, филтрираното количество пептиди не може да се пренебрегне. Филтрираните пептиди преминават непроменени през луменалната мембрана чрез ендоцитоза, която стартира след свързване на пептидите със специфични рецептори на мембраната. Степента на ендоцитоза се увеличава пропорционално на количеството на пептидите в гломерулния филтрат до достигане на T_{max}. Почти цялото количество филтрирани пептиди се реабсобира в проксималните тубули и така пренебрежимо малко от тях се отделят с крайната урина. Механизмът на ендоцитоза, обаче бързо се насища и затова при повишаване на пропускливостта на гломерулната мембрана, се появява белтък в крайната урината (*албуминурия*). У някои деца поради генетично обусловена липса на транспортна система за цистин, той се излъчва с крайната урина (*цистинурия*).

Урея. Около половината от филтрираната урея се реабсорбира в проксималните тубули чрез парацелуларен транспорт. Плътните съединения в бримката на Хенле не са пропускливи за урея, но клетките в тънките рамена на бримката имат преносители за урея, което позволява секрецията й в тубулната течност. Интерстициумът на медулата има значимо по-висока концентрация на урея в сравнение с урината, която навлиза в бримката на Хенле. Количеството на секретираната урея е приблизително равно на количеството, урея реабсорбирана в проксималните тубули. Дисталните извити тубули и началото на кортикалните събирателни тубули са непропускливи за урея. Тъй-като повече от 80% от филтрираната вода вече е реабсорбирана, концентрацията на уреята в луменалната течност е няколко пъти по-висока от тази на плазмата и по-висока от тази в интерстициума на медулата. В медуларните събирателни тубули се реабсорбира около половината от достигналата до тях урея и така около половината от уреята се екскретира с крайната урина. Във всички части на нефрона уреята се реабсорбира пасивно (Фиг. 13.15).

Вода. Реабсорбцията на вода е пасивен процес, който се определя от разликите в осмотичното налягане от двете страни на клетъчната мембрана и от нейната пропускливост. Водата се реабсорбира чрез проста, нето дифузия през аквапорини в мембраните на тубулните клетки и през плътните съединения между клетките. Базолатералната мембрана на тубулните епителни клетки е високо пропусклива за вода, поради което осмолалитета в клетките е еднакъв с този в околния интерстициум. Пропускливостта на луменалната мембрана и на плътните съединения е различна в отделните тубулни сегменти. В проксималните тубули и в низходящото рамо на бримката на Хенле тя е много висока, докато във възходящото рамо на бримката на Хенле е ниска и не се променя. Твърде ниска е и в дисталните извити и в събирателните тубули, но може значимо да се променя при наличие на АДХ. В проксималните тубули пропускливостта е максимална. Тук реабсорбцията е изоосмотична и осмотичното налягане на тубулната течност е равно на това на плазмата. Низходящото рамо на бримката на Хенле е пропускливо за вода. Тя се реабсорбира до изравняване на осмотичното налягане на тубулната течност с това на интерстициума, като то нараства при навлизане на бримката на Хенле в дълбочина. Възходящото рамо на бримката на Хенле е непропускливо за вода. Тук реабсорбцията на йони не е последвана от реабсорбция на вода, тубулната течност се разрежда и е с по-ниско осмотично налягане от това на плазмата. Пропускливостта за вода на клетките на дисталните и събирателните тубули е много ниска, но може бързо да се променя в зави-



Фиг. 13.15. Реабсорбция и секреция на урея в нефрона



Фиг. 13.16. Промени в коцентрацията на някои вещества в различните отдели на нефрона

симост от концентрацията на АДХ в плазмата. При висока концентрация пропускливостта е максимална, при ниска концентрация пропускливостта е слаба. Чрез промяна на пропускливостта за вода в този отдел на нефрона се регулира осмотичното налягане и количеството отделена урина. Поради особеностите на реабсорбцията на вода и на реабсорбцията на разтворените вещества, тяхната концентрация в тубулната течност се променя в различните части на нефрона (Фиг. 13.16).

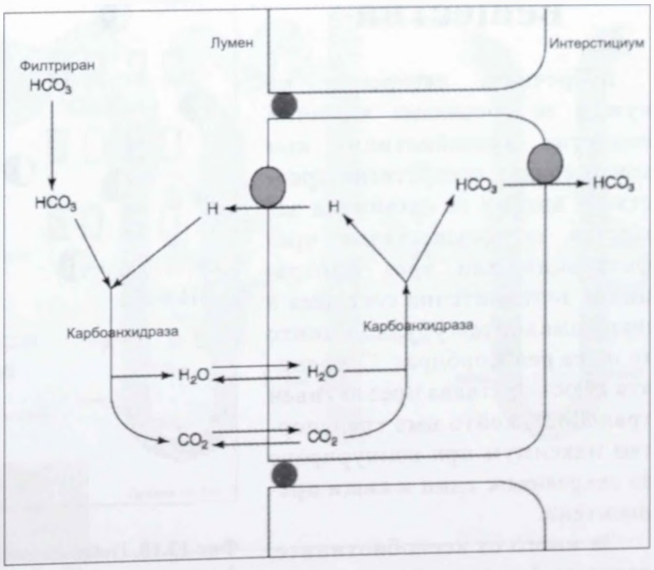
Натрий. Натрият се филтрира свободно в гломерулите и се реабсорбира в бъбречните тубули. Около 70% от филтрирания натрий се реабсорбират в проксималните тубули, 20% в бримката на Хенле и 9% в дисталните части на нефрона. Между 0.5%-1% от филтрирания натрий се отделя нормално с крайната урина. За реабсорбцията на натрия се изразходва голямо количество енергия. Около 80% от бъбречната кислородна консумация е свързана с натриевата реабсорбция. С нея е свързана реабсорбцията на голям брой вещества в нефрона. Натриевата реабсорбция е под физиологичния контрол на нервни, хормонални и паракринни фактори, което осигурява натриевата хомеостаза в организма. Поради това, че се филтрират големи количества натрий, дори и малки промени в натриевата реабсорбция водят до големи промени в натриевата екскреция. Във всички сегменти на нефрона натрият преминава базолатералната мембрана чрез активен транспорт (главно чрез Na^+/K^+ помпа и в малка степен Na^+/HCO_3^- симпорт) и затова натриевата концентрация в тубулната клетка е по-ниска в сравнение с тубулната течност. Така вътреклетъчното пространство се зарежда отрицателно по отношение на тубулната течност и натриевите йони преминават пасивно в клетката по хода на електрохимичния градиент. През луменалната мембрана заедно с натрия чрез симпорт преминават глюкоза, аминокиселини, фосфати, сулфати, а чрез антипорт H^+. Натрият преминава и самостоятелно през натриеви канали. Най-голямата част от натрия преминава луменалната мембрана чрез Na^+/H^+ антипорт.

Хлор. Реабсорбцията на хлор в бъбречните тубули е зависима от натриевата реабсорбция и затова реабсорбцията на хлорните йони като процент от филтрираното количество в отделните сегменти на нефрона е сходна с тази за натриевите йони. Хлорните йони преминават свободно през плътните съединения в проксималните тубули. Преминаването на хлорните йони през луменалната мембрана е затруднено поради факта, че вътреклетъчното пространство е заредено отрицателно и те трябва да се движат срещу електричен градиент. Хлорните йони преминават през луменалната мембрана с помощта на преносител чрез симпорт с натрия. При постигане на висока вътреклетъчна концентрация на хлорни йони те се придвижват през базолатералната мембрана. Излизането на Cl^- от тубулните клетки през базолатералната мембрана се извършва и по хода на електрохимичния градиент поради електронегативитета на вътреклетъчното пространство.

Калий. Калият се филтрира свободно и над 60% от него се реабсорбират в проксималните тубули главно чрез парацелуларен транспорт. В дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле реабсорбцията продължава чрез Na^+-K^+-$2Cl^-$ симпорт и малка част чрез парацелуларен транспорт. Обичайно до дисталните извити тубули достига около 10% от филтрирания калий. В събирателните тубули реабсорбция на калий се извършва от интеркаларните клетки тип А (K^+/H^+ антипорт). При ниска на калий диета се отделят с урината около 5% от филтрирания калий. Основните клетки в събирателните тубули, обаче секретират калий. Той преминава чрез активен транспорт през базолатералната мембрана и пасивно през луменалната мембрана. При висока на калий диета се стимулира процеса на секреция и често поради това, че се секретира повече калий отколкото се реабсорбира, екскретираното количество калий с урината е по-голямо от филтрираното. Екскрецията на калий с урината се регулира основно чрез промяна в секрецията на калий в събирателните тубули. Когато секрецията е висока се отделят големи количества калий, докато когато секрецията е ниска се отделя малко калий с урината. Секрецията на K^+ зависи и от алкално-киселинното равновесие в организма (виж по-горе).

Фосфати. Около 85% от филтрираните фосфати се реабсорбират в проксималните тубули, които са единственото място за тяхната реабсорбция в нефрона. Реабсорбцията на фосфати се извършва чрез симпорт с натрия и притежава транспортен максимум, който е малко по-нисък от обичайното количество филтрирани фосфати. Затова при увеличаване на плазменото ниво на фосфатите (увеличен прием или увеличено освобождаване на фосфати от костите) се увеличава силно фосфатната екскреция с урината.

Калций. По-голямата част от филтрирания калций се реабсорбира в проксималните тубули (около 60%) и бримката на Хенле (около 25%). Калций се реабсорбира и в дисталните извити и в събирателните тубули. С крайната урина се отделят 1-2% от филтрирания калций. Реабсорбцията на калций в проксималните тубули и в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле е пасивна и парацелуларна, докато в дисталните отдели на нефрона е активна и трансцелуларна. В клетките на дисталните извити и събирателни тубули калцият навлиза през луменалната мембрана пасивно през калциеви канали и излиза от тези клетки актив-



Фиг. 13.17. Действие на луменалната и клетъчната карбоанхидраза

но през базолатералната мембрана чрез Na^+/Ca^{2+} антипорт. В дисталните части на нефрона се осъществява хормоналната регулация на калциевата екскреция с урината.

Магнезий. В проксималните тубули се реабсорбират 20-25% от филтрирания магнезий. Основното място за реабсорция на магнезий е бримката на Хенле, където се реабсорбират 60-65% от филтрирания. Само около 5% от филтрирания магнезий се реабсорбират в дисталните извити и събирателни тубули. С крайната урина нормално се екскретират 10 до 15% от филтрирания магнезий.

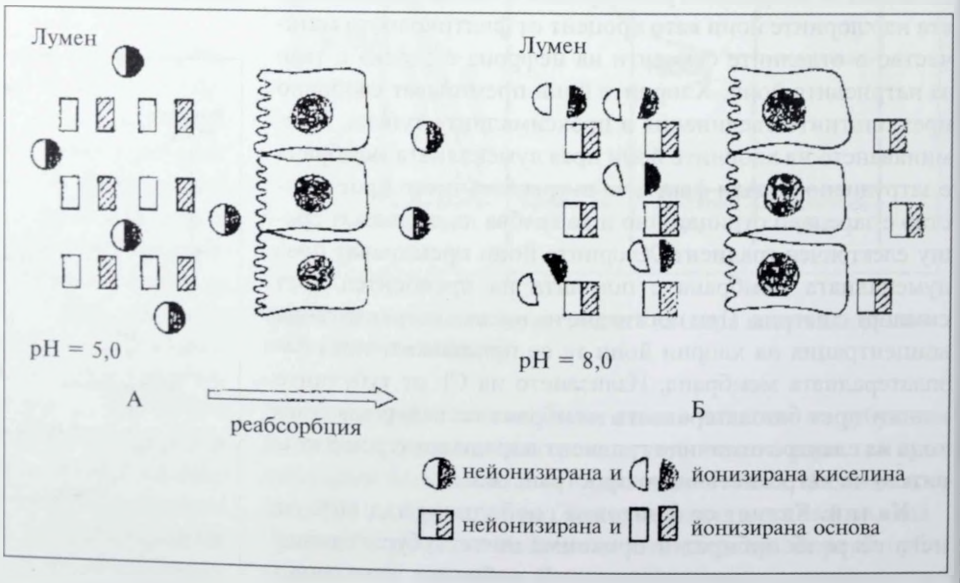
HCO_3^- и H^+. Реабсорбцията на хидрогенкарбонатни йони е процес, който е свързан със секрецията на H^+. Водородни катиони се секретират по цялата дължина на нефрона. Реабсорбцията на HCO_3^- и секрецията на H^+ се извършва по общ механизъм в целия нефрон (Фиг. 13.17).

От вода и CO_2 под действие на карбоанхидразата се образува H_2CO_3, която дисоциира на HCO_3^-, който преминава през базолатералната мембрана и на H^+, който се секретира активно в тубулния лумен. За всеки секретиран H^+ през луменалната мембрана, се реабсорбира един HCO_3^- през базолатералната мембрана. Секрецията на H^+ се осъществява чрез различни луменални мембранни транспортери. В проксималните тубули оперира Na^+/H^+ антипорт, докато в интеркаларните клетки тип А на събирателните тубули H^+ се секретира чрез първично активна H^+- АТФ-аза или чрез H^+ - K^+-АТФ-аза. Хидрогенкарбонатните йони преминават през базолатералната мембрана чрез Cl^-/HCO_3^- антипорт или Na^+/HCO_3^- симпорт като и в двата случая придвижването е пасивно, по хода на електрохимичния градиент на HCO_3^-. Съществува добър гломеруло-тубулен баланс при реабсорбцията на HCO_3^-. При увеличаване количеството на филтрирани HCO_3^-, тяхната реабсорбция в проксималните тубули се увеличава, което засилва секрецията на H^+ и стимулира натриевата реабсорбция поради активиране на Na^+/H^+ антипорт ретирани в проксималните тубули, крайната екскреция зависи от степента на реабсорбция, на която са подложени в дисталните тубули. Обемът на тубулната течност, която достига до дисталните части на нефрона е силно намален и концентрацията на разтворените в нея вещества е увеличена. Това създава концентрационен градиент за реабсорбция чрез дифузия по посока на интерстициума. През тубулните епителни клетки преминават само нейонизираните молекули. Затова в дисталните тубули се реабсорбира чрез дифузия част от филтрираните и секретирани екзогенни вещества, които са в нейонизирана форма (*нейонна дифузия*). Тя се определя от pH на средата и от pK на веществото (за pK вж. уравнението на Henderson-Hasselbalch в глава 15). pH на тубулната течност варира между 4.5 и 8.2. При кисела течност органичните киселини са в нейонизирана форма и могат да се реабсорбират. При алкализиране на тубулната течност йонизацията на киселините се увеличава, реабсорбцията им намалява и екскрецията им се засилва. При подкиселяване на тубулната течност екскрецията на органичните основи се увеличава, докато при алкализирането й намалява. Видно е, че влиянието на pH на тубулната течност върху йонизацията и с това върху реабсорбцията на органичните киселини или основи е много голямо. Чрез промяна на pH на тубулната течност, екскрецията на органичните киселини и основи може да бъде насочвана в желана посока. При отравяния, чрез алкализиране или подкиселяване на урината се постига увеличение на екскрецията на попаднали в организма токсични вещества. Например, при отравяне с морфин или хинин подкиселяването на урината чрез приложение на амониев хлорид увеличава екскрецията им, докато при отравяне със сънотворното средство фенобарбитал алкализирането на урината усилва неговото екскретиране (Фиг 13.18).

Екскреция на екзогенни вещества

Бъбречната екскреция на чужди за организма химични вещества (ксенобиотици), към които спадат лекарствени средства и вредни за организма вещества се осъществява чрез филтрация или чрез филтрация и допълнителна секреция в проксималните тубули, в които те не се реабсорбират. Секрецията се осъществява чрез активен транспорт, който има транспортен максимум при конкуриране за свързване с едни и същи преносители.

За много от ксенобиотиците, които са филтрирани и/или сек-



Фиг 13.18. Нейонна дифузия в бъбречните тубули
А – при ниско pH на тубулната течност се реабсорбират киселини; Б - при високо pH на тубулната течност се реабсорбират основи

Концентриране и разреждане на урината

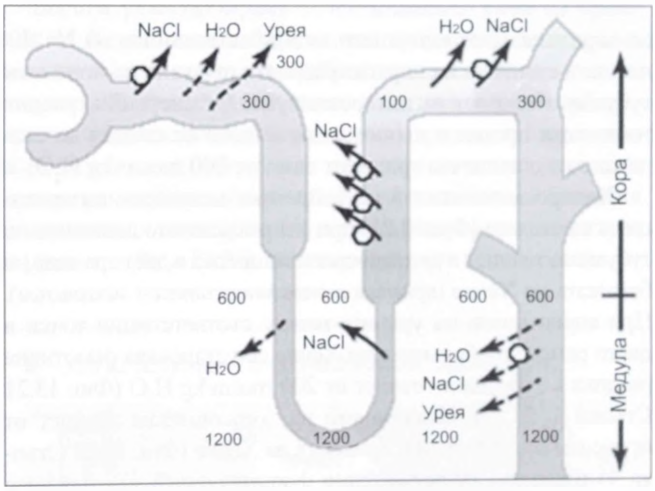
Концентрирането и разреждането на урината осигурява поддържане на водно-солевата хомеостаза при значителни колебания на приема на соли и вода. Концентрирането и разреждането на урината се извършва в медулата на бъбрека с участието на низходящата и възходящата част на бримката на Хенле, събирателните тубули, бъбречния интерстициум, vasa recta.

При разреждане на урината максималният й обем достига 24 литра за 24 часа, а минималният осмолалитет е 50-100 mosm/kg H_2O. За да се отдели хипоосмотична урина, водната реабсорбция в дисталните извити и събирателни тубули трябва да бъде силно ограничена или напълно потисната, тъй като тубулната течност, постъпваща в тези отдели на нефрона от възходящото рамо на бримката на Хенле винаги е хипоосмотична. Бъбреците у човек концентрират урината до 1200 mosm/kg H_2O, т.е. около четири пъти над плазмения осмолалитет. Хиперосмотична урина се образува при ограничена реабсорбция на соли и засилена реабсорбция на вода. Водата се реабсорбира пасивно по хода на осмотичен градиент. Затова предпоставка за концентриране на урината е създаване на осмотичен градиент, който да осъществи реабсорбцията на вода. В бъбречния интерстициум съществува *кортико-папиларен осмотичен градиент*. Осмолалитетът на интерстициалната течност расте от кората към медулата и достига до 1200 mosm/kg H_2O. След постигане на висока концентрация на разтворени вещества в медулата, тя се поддържа чрез баланс между постъпването и отнемането на вода и осмотично активни вещества. Главните фактори, участващи в създаването на висока концентрация на осмотично-активни вещества в медулата на бъбрека са: **1**. Активен транспорт на Na^+, и котранспорт на K^+, Cl^- и други йони в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле. Съществува и пасивна реабсорбция на Na^+ и Cl^- в тънкото възходящо рамо на бримката. **2**. Активен транспорт на йони в събирателните тубули. **3**. Улеснена дифузия на големи количества урея във вътрешните медуларни събирателни тубули. **4**. Дифузия на относително малко вода в медуларните тубули (много по-малко от реабсорбираните осмотично-активни вещества), тъй като основната част от водата се реабсорбира в предходните части на нефрона (Фиг 13.19).

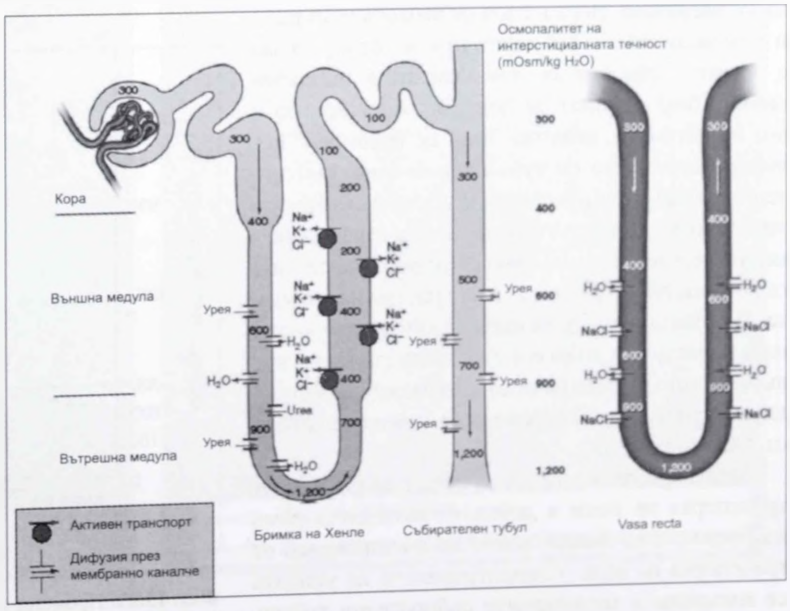
Кортико-папиларният осмотичен градиент се създава от противотоков множителен механизъм, оперираш в бримката на Хенле и се поддържа от противотоков обменник в медуларните кръвоносни съдове и рециркулирането на уреята.

Характерното устройство на бримката на Хенле и определените от него функционални особености са в основата на създаването на кортико-папиларния осмотичен градиент. У човека около 20% от нефроните са юкстамедуларни с дълга бримка на Хенле и vasa recta, които навлизат дълбоко в медулата преди да се върнат към кората. Само бозайниците и птиците имат бримка на Хенле и могат да концентрират урината. Животински видове с по-дълга бримка на Хенле концентрират по-силно урината (Фиг 13.20).

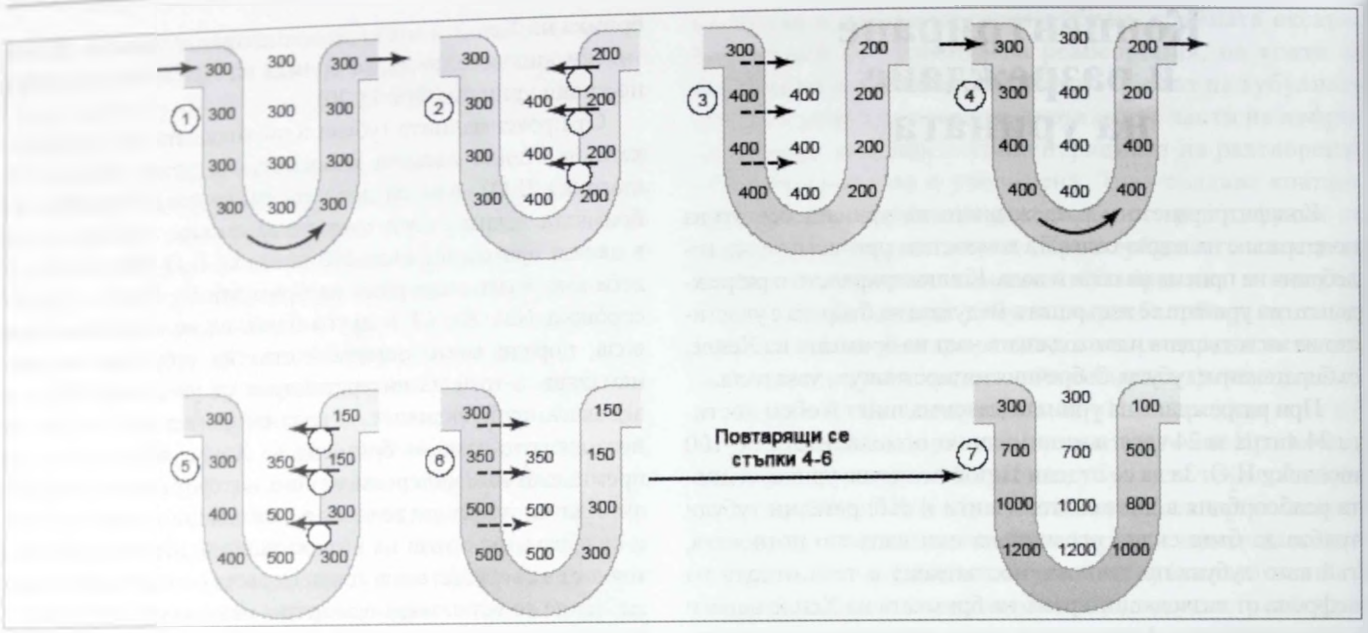
От проксималните тубули в низходящата част на бримката на Хенле навлиза изоосмотична урина около (300 mosm/kg H_2O). Ако си представим, че след изпълване на бримката веднага след това спира потока, осмолалитетът в цялата бримка ще бъде 300 mosm/kg H_2O (Фиг. 15.21). В дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле се реабсорбират Na^+, K^+, Cl^- и други йони, но не се реабсорбира вода, поради което осмолалитетът на тубулната течност намалява, а този на интерстициума се увеличава. Поради високата пропускливост за вода на епителните клетки на низходящото рамо на бримката на Хенле, водни молекули преминават към хиперосмоларния интерстициум и осмолалитетът на тубулната течност в низходящото рамо нараства и се изравнява с този на интерстициума. Между тубулната течност в съответстващи точки на двете рамена на бримката на Хенле се установява осмотична разлика от 200 mosm/kg H_2O. Стойността на постоянна разлика от 200 mosm/kg H_2O



Фиг 13.19. Кортико-папиларен осмотичен градиент (300-1200 mosm/kg H_2O)



Фиг 13.20. Противотоков множителен механизъм и противотоков обменник

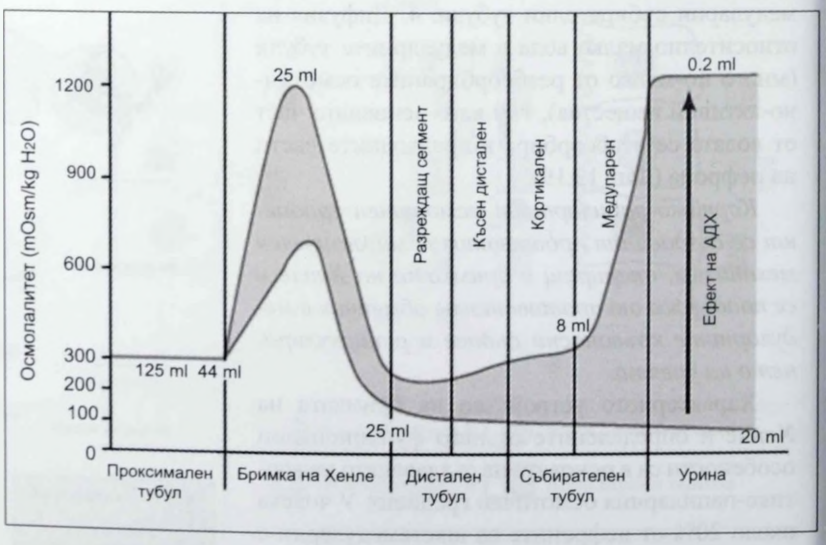


Фиг 13.21. Моделно представяне на противотоков множителен механизъм

се определя от отношението между активността на Na^+/K^+ помпа и степента на парацелуларната дифузия на йони към тубулната течност от интерстициума. От енергийна гледна точка този процес е икономичен, защото се свежда до създаване на осмотичен градиент само от 200 mosm/kg H_2O.

Хиперосмотичността на бъбречния медуларен интерстициум се създава (Фиг.13.21) при непрекъснатото движение на тубулната течност в противоположна посока в двете рамена на бримката на Хенле (*противотоков множителен механизъм*). При спрян поток на урината между съответстващи точки в двете рамена на бримката на Хенле се установява осмотична разлика в тубулната течност от 200 mosm/kg H_2O (Фиг. 13.21 Стъпки 1, 2, 3). Навлизането на допълнителна течност от проксималните тубули в бримката на Хенле (Фиг. 13.21 Стъпка 4) изтласква предварително формираната в низходящото рамо на бримката на Хенле хиперосмотична тубулна течност към възходящото рамо. Там към интерстициума се изпомпват допълнително йони без придвижване на вода и осмолалитетът му се увеличава. Вода излиза от низходящото рамо и осмолалитетът на тубулната течност се изравнява с новите стойности на осмолалитета в интерстициума. Тези процеси се повтарят многократно и все по-голямо количество йони се изпомпват във възходящото рамо от тубулната течност към интерстициума. При непрекъснат поток на тубулната течност осмолалитетът й се увеличава с навлизане в медулата, като на всяко ниво се установява разлика от 200 mosm/kg H_2O между двете рамена на бримката. Тубулната течност, навлизаща към по-дълбоките нива на медулата става все по-концентрирана, а във възходящото рамо се разрежда, но между кореспондиращи точки на двете рамена се запазва разликата от 200 mosm/kg H_2O.

Медуларният хиперосмолалитет се създава от транспорта на йони в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле, който не е съпроводен от транспорта на вода. Концентрирането на урината се извършва в медуларните събирателни тубули, които преминават през хиперосмотичния интерстициум. Тубулната течност, която попада в дисталните отдели на нефрона винаги е хипоосмотична. *Обемът и осмолалитетът на крайната урина се определят от наличието или отсъствието на АДХ, който променя пропускливостта на събирателните тубули за вода.* При наличие на АДХ епителните клетки на дисталните извити тубули са пропускливи за вода, която се реабсорбира по хода на наличния осмотичен градиент между тубулната течност и интерстициума и попада в перитубулните капиляри. В събирателните тубули също се реабсорбира вода, но количеството й е значително по-малко от това в дисталните извити тубули. Реабсорбираната вода бързо се отнася от vasa recta. Поради това, че големи количества вода се реабсорбират в бъбречната кора и малко в бъбречната медула се запазва хиперосмолалитетът на медуларния интерстициум. При максимална секреция на АДХ между течностите в тубулния лумен и интестициума се създава осмотично равновесие. Крайната урина е с малък обем и с осмолалитет, равен на този на интестрициума – говорим за



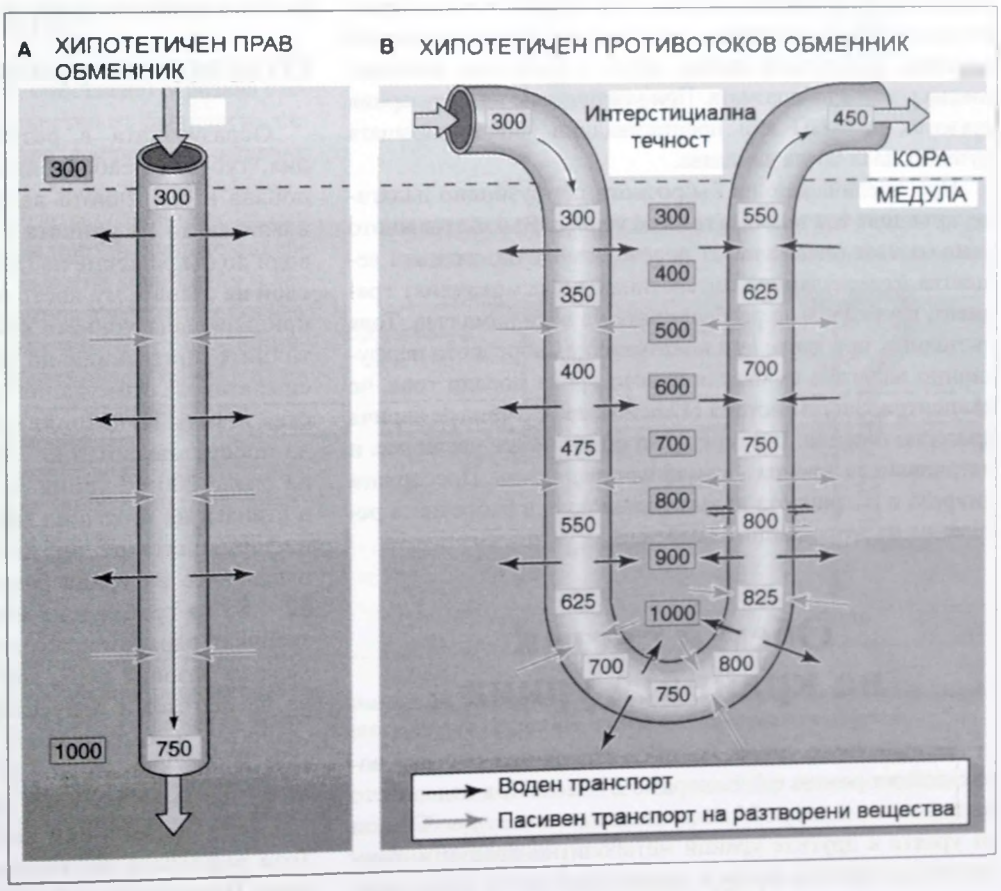
Фиг. 13.22. Промени в осмолалитета (mOsm/kg H_2O) и количеството на тубулната течност (ml/min) по хода на нефрона. Горната линия на защрихованото поле е при антидиуреза, долната линия при водна диуреза.

антидиуреза. При водно обременяване плазменото ниво на АДХ е ниско и събирателните тубули са слабо проницаеми за вода. Много малка част от водата, достигаща до дисталните отдели на нефрона, се реабсорбира. Крайната урина е с голям обем и нисък осмолалитет - състоянието носи наименованието *водна диуреза* (Фиг. 13.22).

Роля на уреята за поддържане на кортико-папиларния осмотичен градиент. Уреята, която се реабсорбира пасивно, допринася за създаването на 40-50% от осмолалитета на медуларния интерстициум. Поради това, че дисталните извити тубули са непроницаеми за урея, до медуларните събирателни тубули достига тубулна течност с висока концентрация на урея. В събирателните тубули уреята преминава по концентрационен градиент към медуларния интерстициум. Транспортът на урея се усилва от специфични урейни преносители. Един от тях се активира от АДХ и транспорта на урея се засилва при повишаване на плазменото ниво на хормона. Едновременната реабсорбция на вода и урея, стимулирана от АДХ, съдейства за поддържането на високата концентрация на урея и в крайната урина, чрез която се отделят от 20 до 50% от филтрираната урея. Низходящото рамо и тънката възходяща част на бримката на Хенле са с висока пропускливост за урея, която се секретира и попада от интерстициума в тубулната течност. Това допринася съществено за високия осмолалитет на течността в тази част на нефрона. Преминаването на уреята от медуларните събирателни тубули в бримката на Хенле се нарича *рециркулация на урея.* В проксималните тубули обичайно се реабсорбира около 50% от филтрираната урея. Поради рециркулацията, обаче, количеството урея, достигащо до дисталната част на нефрона е дори по-голямо от количеството филтрирана урея. Уреята рециркулира в сегментите на нефрона многократно преди да бъде екскретирана с крайната урина. Важно следствие от рециркулацията на уреята е създаване на висока концентрация и съответно висок осмолалитет в интерстициума на медулата без разход на енергия, защото *транспортът на уреята е пасивен процес.* Рециркулацията се усилва при наличие на АДХ и реабсорбция на вода, защото това поддържа по-висок концентрационен градиент за реабсорбция на урея в събирателните тубули. Затова клирънсът на уреята намалява при ниска диуреза и се увеличава при покачване на диурезата.

Роля на медуларните кръвоносни съдове като противотоков обменник за поддържане на кортико-папиларния осмотичен градиент. Кръвотокът в медулата е по-малко от 10% от общия бъбречен кръвоток. Този нисък кръвоток съдейства да се минимизира попадането в кръвоносните съдове на разтворените вещества и те се натрупват в медуларния интерстициум. Голямо е значението също на vasa recta за поддържане на кортико-папиларния градиент. Ендотелът на vasa recta е силно пропусклив и затова в низходящите рамена на бримката осмолалитетът се покачва съответно на този в интерстициума на медулата, а във възходящите рамена с приближаването към кората осмолалитетът постепенно намалява. Ако този капилярен съд не беше под формата на бримка, а беше обикновен прав капиляр, влизащата с осмолалитет около 300 mosm/kg H_2O кръв би напуснала медулата с осмолалитет 1200 mosm/kg H_2O. Това би унищожило хиперосмолалитета на медулата поради бързото отнасяне на наличните в интерстициума осмотично активни частици. Следователно, независимо от големият брой частици и голямото количество вода, които се обменят между кръвта във vasa recta и бъбречния интестициум, не се установява намаляване на концентрацията на разтворените вещества в интерстициалната течност.

Водата, реабсорбирана от низходящото рамо на бримката на Хенле и от събирателния тубул попада в кръвоносните съдове на vasa recta. Така хиперосмолалитетът на медуларния интерстициум не се намалява от реабсорбираната от тубулите вода. Обемът кръв в края на възходящото рамо на vasa recta е по-голям от този в началото на низходящото рамо. Така vasa recta като противотоков обменник запазва възможността на бъбречната медула да концентрира урината. (Фиг. 13.23) *Медуларният кръвоток, без да до-*



Фиг. 13.23. Роля на медуларните кръвоносни съдове като противотоков обменник

принася за създаване на осмотичен градиент, съдейства за неговото поддържане.

Промени в способността на бъбреците да концентрират и разреждат урината могат да възникнат при следните случаи: **1**. Несъответна или липсваща секреция на АДХ. При липса на АДХ – състояние известно като безвкусен диабет (diabetes insipidus) се отделя голямо количество, силно разредена урина (виж Глава 16). Това състояние се коригира чрез приложение на синтетични аналози на АДХ (например desmopressin), които селективно повлияват V_2 рецепторите и увеличават пропускливостта за вода на дисталните извити и събирателни тубули. **2**. Неспособност на дисталните части на нефрона да реагират на отделения АДХ. Това състояние се означава като нефрогенен безвкусен диабет. **3**. Промени в хиперосмотичността на медуларния интерстициум. Концентриращата способност на бъбреците се намалява при увеличен тубулен поток, увеличен медуларен кръвоток, блокиране реабсорбцията на йони в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле след приложение на бримкови диуретици, намалено количество урея, достигащо до бъбреците при нискобелтъчна диета. При увеличен тубулен поток, резултат от нараснала ГФ или намалена реабсорбция в проксималния тубул, компенсаторно се увеличава реабсорбцията в бримката на Хенле. При насищане на транспортния капацитет в този отдел на нефрона концентриращата способност на бъбрека намалява, защото намалява концентрационния градиент между двете части на бримката (разликата става по-малка от 200 mosm/kg H_2O). Това води до намаление на медуларния хиперосмолалитет и на кортико-папиларния градиент. При хипергликемия или уремия високата концентрация на глюкоза или урея води до намаление на реабсорбцията в проксималните тубули по механизма на осмотичната диуреза. Тубулният поток към бримката на Хенле се увеличава, медуларният хиперосмолалитет намалява и се отделя крайна урина с осмотично налягане близко до това на плазмата. При увеличаване на медуларния кръвоток от АНП или простагландини концентриращата функция на бъбрека намалява.

При увеличаване на бъбречното перфузионно налягане, кръвният ток във vasa recta се усилва. Във възходящото рамо на vasa recta попадат повече осмотично-активни вещества от медуларния интерстициум и осмотичният градиент, необходим за реабсорцията на вода намалява. Това състояние, при което при покачване на бъбречното перфузионно налягане се отделя повече урина поради това, че концентриращата система става по-неефективна се нарича *пресорна диуреза*. В тези случаи обичайно се увеличава и натриевата екскреция – *пресорна натриуреза*. Пресорната диуреза и натриуреза играят важна роля в бъбречната регулация на артериалното налягане.

Обем и състав на крайната урина

Количеството урина, което се отделя при обичаен водно-солеви режим е 1.5 литра за 24 часа. При отделянето на повече от 2 литра/24 часа говорим за *полиурия*. Сумата от уреята и другите крайни метаболитни продукти, фосфатите, сулфатите, калия и малкия брой други йони, отделени с урината за едно денонощие, е приблизително 600 mosm/ден. Бъбреците у човек могат да концентрират урината до 1200 mosm/kg H_2O. Следователно, минималният обем урина, в който това количество осмотично-активни вещества трябва да се разтвори е 600/1200 = 0.5 литра на 24 часа. При отделянето на по-малко от 500 мл/24 часа говорим за *олигурия* и при по-малко от 100 мл/24 часа или при пълно преустановяване на отделянето на урина говорим за *анурия*. При продължително отделяне на по-малко от 400 мл урина за 24 часа не се екскретира цялото количество на крайните продукти от белтъчната обмяна и тяхната концентрация в плазмата се увеличава (*азотемия)*.

Цветът на урината се определя от пигментите, получени при разграждането на хемоглобина (виж Глава 6). Осмолалитетът на урината се движи между 50 mosm/kg H_2O при приемането на големи количества течности и 1200 mosm/kg H_2O при силна дехидратация на организма. pH на урината варира между 4.5 и 8.2, но обикновенно е около 6.0 - слабо кисела. Клетките на кръвта нормално не се установяват в крайната урина. При травма или бъбречни камъни се наблюдават еритроцити в крайната урина (*хематурия*). При инфекция на пикочните пътища се установяват левкоцити в урината (*левкоцитурия*). Крайната урина съдържа 95% вода и 5% разтворени вещества, главно урея, K^+, Na^+, Cl^-, и по-малко креатинин, пикочна киселина, фосфати, сулфати, Ca^{2+}, Mg^{2+}, HCO_3^-, пигменти. Нормално урината не съдържа глюкоза. Наличието на глюкоза в крайната урина носи наименованието *глюкозурия* и се наблюдава при повишаване на плазменото ниво на глюкозата над 16 mmol/l и се надхвърли транспортния максимум за глюкозата в проксималните тубули. Нормално в крайната урина не се съдържа белтък. Наличието на белтък в крайната урина се нарича *албуминурия*.

Отделяне на урината от организма

Образуваната в резултат на гломерулна филтрация, тубулна реабсорбция и тубулна секреция течност попада в бъбречното легенче и от там в уретера. При навлизането на урината в уретера той се разтяга. Това води до съкращение на гладката мускулатура на средния слой на стената му, което поражда перисталтична вълна, придвиждаща урината към пикочния мехур. Перисталтичните контракции на уретера се засилват при парасимпатикова стимулация и се потискат при симпатикова стимулация. Пикочният мехур е много разтеглив и може да побере максимално 700-800 ml урина. При наличие на около 200 ml урина се активират стреч рецепторите в стената на пикочния мехур. По хода на тазовия нерв информацията от тях достига до центъра, регулиращ отделянето на урина (*микция*), разположен в сегменти S2 – S3 на гръбначния мозък. От центъра на микцията започват парасимпатикови нервни влакна, вървящи по хода на тазовия нерв, които стимулират съкращението на m. detrusor и отпускането на вътрешния уретрален сфинктер. Симпатиковата стимулация причинява контракция на сфинктера. При разтягане на мехура по време на неговото пълнене рефлексно се потискат симпатиковите неврони към вътрешния уретрален сфинктер. Този рефлексен механизъм доминира у новородените деца. Постепенно се развива волева регулация на микцията с включването на външния уретрален сфинктер

и център, регулиращ изпразването на пикочния мехур, разположен в моста. Този център получава сигнали от стреч рецепторите в стената на пикочния мехур и интегрира информацията с тази постъпваща от кората и отчитаща подходящо ли е уринирането в този момент. Импулсите от центъра на микцията, разположен в моста активират m. detrusor и отпускат вътрешния уретрален сфинктер. Ако в този момент уринирането не е подходящо, импулсите по хода на n. pudendus поддържат съкратен външния уретрален сфинктер. При желание да се уринира тези импулси се потискат и външният сфинктер се отпуска. Урината се отделя поради съкращението на m. detrusor. Нормално, след уриниране в пикочния мехур не остават повече от 5 – 10 ml урина. Урината, която се отделя не се различава по състав от течността, която напуска събирателните тубули.

Когато пикочният мехур е празен, пасимпатиковата импулсация към m. detrusor е отслабена и той е отпуснат. Симпатиковата импулсация поддържа вътрешния сфинктер съкратен, а импулсацията по влакната, вървящи по хода на n. pudendus свиват външния уретрален сфинктер. Отделянето на урината, което се регулира от центъра на микцията разположен в поясната част на гръбначния мозък е неволеви процес. Той се контролира от центровете локализирани в моста и в мозъчната кора. Тези центрове потискат микционния рефлекс и предотвратяват отделянето на урина. Ако отделянето на урина е желано, тези центрове активират центъра на микцията, разположен в поясната част на гръбначния мозък и отпускат външния уретрален сфинктер.

Клирънс

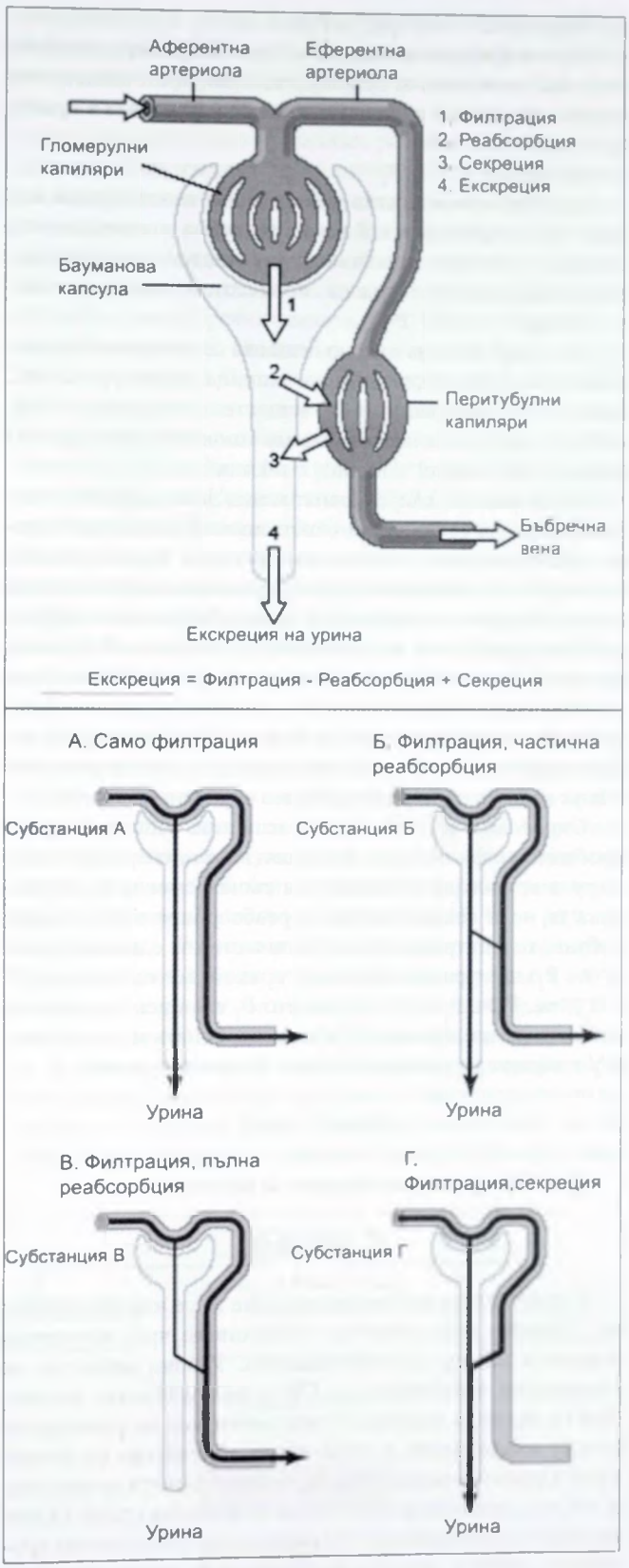
Клирънсът (от англ. clearance, очистване) отразява степента на очистване на дадено вещество от бъбреците, т.е. скоростта, с която то се екскретира. *Бъбречният клирънс на дадено вещество се дефинира като обемът плазма , който напълно се очиства от дадено вещество за единица време.* Ако плазмата, преминаваща през бъбреците съдържа 1 mg от дадена субстанция във всеки милилитър и ако 1 mg от тази субстанция се екскретира с урината всяка минута, тогава 1 ml/min от плазмата се очиства от субстанцията. Следователно, клирънсът представлява обемът плазма, който доставя количеството от субстанцията, която се екскретира с урината за единица време.

Количеството екскретирано вещество (E_x) се определя от диурезата V (обемът урина за единица време) и концентрацията на веществото в урината U_x, т.е.

$$E_x = V \cdot U_x$$

Веществата навлизат в бъбреците единствено чрез a.renalis и се връщат в системното кръвообращение през v.renalis. Количеството вещество, което се очиства може да се изрази и като разлика между бъбречната му артериална и венозна концентрация умножена по количеството плазма преминала през бъбреците и подложена на очистване (C). Следователно:

$$E_x = (P_a - P_v) \cdot C$$



Фиг. 13.24. Зависимост на екскрецията на дадено вещество с крайната урина от процесите, на които е подложено в нефрона

Ако веществото, което се очиства, не се метаболизира в бъбреците, между двете уравнения може да се сложи знак на равенство:

$$V \cdot U_x = (P_a - P_v) \cdot C$$

И тогава $C = V . U_x/(P_a - P_v)$

Когато при преминаването си през бъбреците, плазмата напълно се очиства от дадено вещество, чието количество изцяло преминава в урината, то не се установява в кръвта на v.renalis и $P_v = 0$.

Тогава $C = V . U_x/P_a$

Ендогенните вещества имат еднаква концентрация във венозната и артериалната кръв и затова за концентрацията на веществото във v.renalis може да се съди по концентрацията му във венозната кръв на системното кръвообръщение.

Затова $C = V . U/P$

Т.е. клирънсът на дадено вещесво се изчислява от произведението на отделената за единица време урина ($ml.min^{-1}$) и концентрацията на веществото в урината ($mg.ml^{-1}$), разделено на плазмената му концентрация ($mg.ml^{-1}$) или $ml.min^{-1} . mg.ml^{-1} / mg.ml^{-1} = ml.min^{-1}$

Следователно, клирънсовият метод дава възможност количествено да се определи очистващата функция на бъбрека чрез определяне на напълно достъпни параметри като плазмената (от венозната кръв) и уринната концентрация на дадено вещество и отделената урина. Бъбречният клирънс дава възможност и за количествено определяне на бъбречния кръвоток и на основните процеси в нефрона (ГФ, тубулна реабсорбция и тубулна секреция), защото количеството екскретирано вещество е равно на количеството филтрирано вещество плюс количеството секретирано в тубулите вещество минус количеството реабсорбирано в тубулите вещество.

Определяне на ГФ. Ако се използва вещество, което свободно се филтрира и има еднаква концентрация в гломерулния филтрат и плазмата и същевременно не се разгражда, не се секретира и не се реабсорбира в бъбречните тубули, то филтрираното му количество за единица време (ГФ . P_x) ще е равно на екскретираното му количество ($V . U_x$), т.е. ГФ . $P_x = V . U_x$, където P_x е концентрацията на веществото в плазмата, U_x е концентрацията му в урината, а V е обемът на урината отделен за единица време.

$$ГФ = V . U_x/P_x$$

Или ГФ е равна на клирънса на веществото x:

$$C_x = V . U_x/P_x$$

Гломерулната филтрация не може да се измери директно. Нейното определяне се осъществява чрез измерване клирънса на определени вещества. Удобно вещество за определяне величината на ГФ е полизахаридът *инулин*. Той се въвежда венозно и след постигане на равновесие между въвежданото и отделяното количество се вземат кръв и урина за определяне на концентрацията на инулина в тях и се установява количеството отделена урина. Освен инулин за определяне на ГФ се използва и ендогенния креатинин, който е продукт от обмяната на креатинфосфата в мускулите, при условие че плазмената му концентрация не надвишава 180 $\mu mol.l^{-1}$. Ако плазмената концентрация на креатинина надвишава посочената по-горе, той се секретира в тубулите и не бива да се използва за определяне на ГФ. Клирънсът на тези вещества, т.е. очистеният обем плазма, е равен на обема гломерулен филтрат.

Определяне на бъбречния плазмен поток и БК. Ако дадено вещество, което навлиза в бъбрека се извлича изцяло от плазмата и попада в тубулната течност чрез филтрация и секреция, то неговият клирънс е равен на бъбречния плазмен поток (БПП = C_x). Клирънсът на веществото се дефинира като количеството плазма, което е доставило даденото вещество и практически напълно се е очистило от него за единица време. Количеството на веществото достигнало до бъбрека ($C_x . P_x$) е равно на бъбречния плазмен поток (C_x) умножен по концентрацията на веществото в плазмата (P_x). Екскретираното с урината количество вещество е (U_x . V). Ако веществото не се реабсорбира и не метаболизира $C_x . P_x = U_x . V$ и $C_x = U_x . V/ P_x$. Такова вещество е парааминохипуровата киселина (ПАХ). Тя не се намира нормално в плазмата, и за да се получи постоянна плазмена концентрация, тя се инфузира венозно. Част от ПАХ попада в тубулната течност чрез филтрация в гломерулите, а останалото количество се секретира в проксималните тубули. *Клирънсът на ПАХ е мярка за ефективния бъбречен плазмен поток* – този който преминава през гломерулите и перитубулните капиляри. Около 9% от плазмата преминават през съединителната тъкан, мастната тъкан, тъканта на бъбречното легенче и на всички други структури на бъбрека, които нямат очистваща функция. Затова действителният бъбречен плазмен поток е по-голям с около 9% от клирънса на ПАХ. След определяне на хематокрита, от действителния бъбречен плазмен поток може да се изчисли бъбречният кръвоток.

Определяне на тубулните транспортни процеси. Повечето вещества след като се филтрират в тубулите се реабсорбират или се секретират. Само уреята и K^+ след филтриране се реабсорбират и секретират. Някои вещества като глюкоза, аминокиселини, фосфати, Li се реабсорбират само в проксималните тубули. Така клирънсът на тези вещества може не само да характеризира тубулните транспорни процеси, но и тяхното място в нефрона. *Клирънсът на вещества, които се реабсорбират е по-малък от стойноста на ГФ.* Особено нисък е клирънсът на натрия (по-малък от 1 $ml.min^{-1}$), защото нормално повече от 99% от филтрирания натрий се реабсорбират. Вещества, които изцяло се реабсорбират (глюкоза при нормална плазмена концентрация) и не се установяват в крайната урина имат клирънс равен на нула. *Клирънсът на вещества, които се секретират е по-голям от стойността на ГФ.* В случай на хиперкалиемия поради засилената секреция на K^+ в дисталните тубули C_K има стойност по-голяма от стойността на ГФ. Вещества, при които след филтрация и секреция се отделя цялото количество, преминаващо през бъбреците напълно се очистват и техният клирънс е мярка за ефективния бъбречен плазмен поток, както е $C_{ПАХ}$ (Фиг. 13.24).

При преминаване на плазмата през бъбреците в повечето случаи не се извлича цялото количество вещество. Затова нито един милилитър от плазмата не се очиства напълно от веществото. Получава се така, че терминът клирънс има условно значение за повечето вещества, защото плазмата условно се разделя на част, която напълно се очиства и част, която не се очиства. Тогава клирънсът на веществото представлява привиден обем плазма, който изцяло се очиства при преминаване през бъбреците за единици време. Във всеки отделен случай клирънсът е мярка за ефективността, с която бъбреците екскретират дадено вещество (Виж Ръководство за практически упражнения).

В клиничната практика за определяне на бъбречните клирънси се прилагат и радионуклиди като се използват и по-точните радиометрични измервания.

Клирънс на свободната вода и осмотичен клирънс. Общият клирънс на всички разтворени в плазмата вещества се означава като *осмотичен клирънс* (C_{osm}). $C_{osm} = U_{osm} . V / P_{osm}$, където U_{osm} е осмолалитетът на урината, V е количеството отделена урина, а P_{osm} осмолалитетът на плазмата.

Концентрирането и разреждането на урината изисква бъбреците да екскретират вода и разтворени вещества в определена степен независимо. Когато урината е разредена се отделя повече вода, а когато урината е концентрирана се отделят повече разтворени вещества. Клирънсът на свободната вода (C_{H2O}) се определя като разлика между количеството отделена урина и осмотичния клирънс ($C_{H2O} = V - C_{osm}$). Този клирънс дава представа какво количество вода свободна от разтворени осмотично активни вещества се отделя с урината. Когато бъбреците отделят разредена урина (U_{osm} по-нисък от P_{osm}), C_{H2O} има положителна стойност. Това означава, че се отделя повече вода, която хипотетично може да бъде разделена на две части – вода разтваряща всички осмотично-активни вещества като се създава осмолалитет равен на плазмения (урината не е разредена и не е концентрирана) и втора част вода, която е свободна от разтворени вещества. При положителна стойност на C_{H2O} крайната урина е хипоосмотична спрямо плазмата и се установява *водна диуреза*. Тубулната течност, която постъпва в началото на дисталните извити тубули винаги е хипоосмотична, т.е. съдържа осмотично свободна вода. Тази вода се реабсорбира при наличие на АДХ, който повишава пропускливостта на дисталните извити и събирателни тубули за вода. При стимулирана водна реабсорбция настъпва *антидиуреза* (отделя се малък обем урина с висока концентрация на разтворените вещества). Поради реабсорбцията на *осмотично свободна вода* (T^c_{H2O}) осмолалитетът на крайната урина е по-висок от този на плазмата.

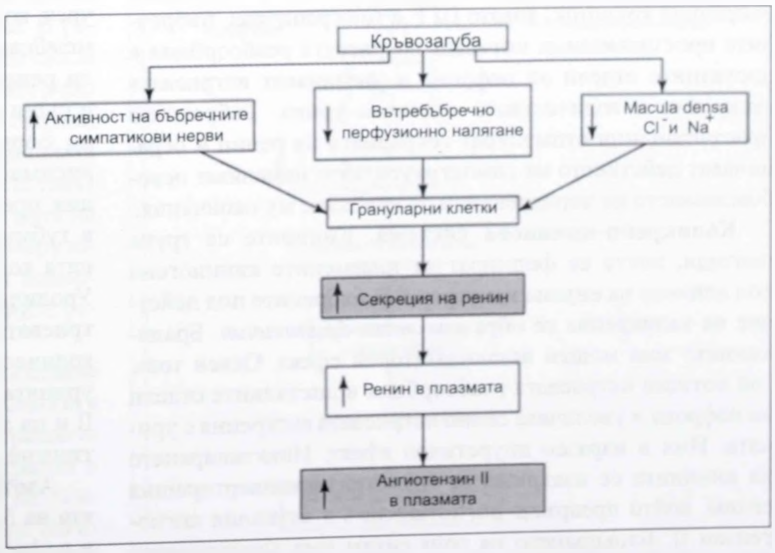
конвертиращия ензим, който се намира в белите дробове, бъбреците и мозъка, се откъсват две аминокиселини от ангиотензин I и се формира октапептида *ангиотензин* II, който е биологично активен. Всичките фактори, участващи в образуването на ангиотензин II, съставят *ренин-ангиотензиновата система*. Полуживотът на ангиотензин II е кратък, поради което активността на ренин-ангиотензиновата система зависи предимно от секрецията на бъбречния ренин. Секрецията на ренин от гранулите на миоепителните клетки на аферентната артериола, където той е складиран, се стимулира от бъбречни и извънбъбречни фактори (Фиг. 13.25). *Вътребъбречните фактори са*: **1**. Намаляване на вътребъбречното перфузионно налягане. **2**. Промяна в концентрацията на Cl^- и Na^+ в тубулната течност, достигаща до macula densa. **3**. Увеличение на бъбречните простагландини. *Извънбъбречните фактори*, стимулиращи секрецията на ренин са: **1**. Повишение тонуса на симпатикуса. **2**. Намаление на ЕЦО. **3**. Понижение на средното артериално налягане. **4**. Хипонатремия. **5**. Хипоксия. **6**. Увеличение на адреналина в кръвта. Освобождаването на ренин се стимулира главно при намаляване на бъбречното перфузионно налягане и при повишаване тонуса на симпатикуса. Секретиращите ренин клетки имат β_1-адренергични рецептори и затова при приложение на β-блокери се потиска секрецията на ренин.

Ангиотензин II е *мощен вазоконстриктор*, който бързо покачва артериалното налягане. Той е *най-важният стимул за секрецията на алдостерон* от кората на надбъбрека. Ангиотензин II *стимулира центъра на жаждата* и приема на вода се увеличава, а също така *стимулира секрецията на АДХ*. Ангиотензин II има *подчертано натрий-задържащо действие*. (Фиг. 13.26) То е резултат от промени в бъбречния кръвоток, директно действие в проксималните тубули и стимулиране секрецията на алдостерон. Под влияние на вазоконстрикторното действие на ангиотензин II намалява бъбречния кръвоток, но ГФ не се променя, защото той има по-силен вазоконстрикторен ефект върху еферентната артериола и филтрационното налягане се поддържа високо, въпреки намалението на БК. Поради намалението на налягането в перитубулните капи-

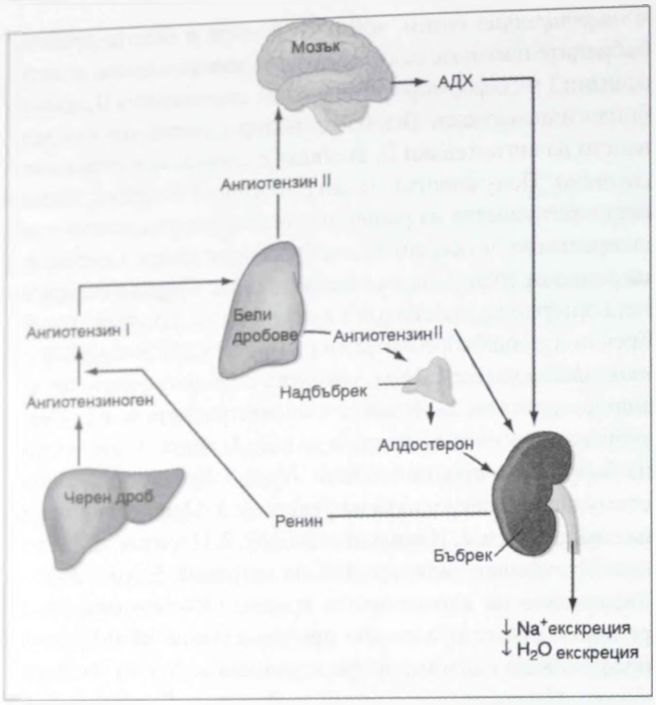
Ендокринна функция на бъбреците

В бъбреците се образуват ренин, простагландини, брадикинин, уродилатин, ендотелини, азотен оксид, бъбречен еритропоетин, активна форма на витамин D_3. Синтезата и физиологичните отнасяния на бъбречния еритропоетин са разгледани в глава 6, а тези на активната форма на витамин D_3 в глава 15.

Ренин. *Ренинът* се образува в миоепителните клетки на аферентната артериола на ЮГА. Освен в бъбреците, изоензими на ренина се образуват в мозъка и епитела на кръвоносните съдове. Ренинът е протеаза, чийто субстрат е α-глобулин, образуван в черния дроб, наречен *ангиотензиноген*. Под действие на ренина се откъсват 10 аминокиселини от пептидната верига на α-глобулина и се получава *ангиотензин* I. Той има много слаба биологична активност. Под действие на *ангиотензин*



Фиг. 13.25. Основните фактори, контролиращи секрецията на ренин и образуването на ангиотензин II – бъбречната симпатикова нервна активност, понижението на вътребъбречното перфузионно налягане и macula densa механизма



Фиг. 13.26. Ренин-ангиотензинова система

ляри реабсорбцията в проксималните тубули се увеличава. Реабсорбцията на натрий се увеличава и в събирателните тубули под действие на алдостерона, освободен под влияние на ангиотензин II. В крайна сметка се увеличава ЕЦО и в частност обемът на циркулиращата кръв.

Бъбречни простагландини. Простагландините (ПГ) се образуват от арахидоновата киселина под действието на ензима циклооксигеназа. Аспиринът, индометацинът и други нестероидни противовъзпалителни средства блокират ензима циклооксигеназа и потискат образуването на различните простагландинови форми. За бъбреците най-голямо значение имат $ПГЕ_2$, който се образува главно в бъбречната медула и папила, $ПГF_2\alpha$, който се образува в гломерулите и простациклин, който се образува в епитела на кръвоносните съдове. Образуваният в бъбреците $ПГЕ_2$ разширява бъбречните кръвоносни съдове и подобрява бъбречния кръвоток, докато $ПГF_2\alpha$ го ограничава. Бъбречните простагландини потискат натриевата реабсорбция в дисталните отдели на нефрона и увеличават натриевата екскреция и количеството отделена урина. Бъбречните простагландини стимулират секрецията на ренин и ограничават действието на симпатикуса, като намаляват освобождаването на норадреналин от крайните му окончания.

Каликреин-кининова система. Кинините са група пептиди, които се формират от плазмените кининогени под влияние на ензима каликреин. В бъбреците под действие на каликреина се образува *лизил-брадикинин*. Брадикининът има мощен вазодилататорен ефект. Освен това, той потиска натриевата реабсорбция в дисталните отдели на нефрона и увеличава силно натриевата екскреция с урината. Има и изразен диуретичен ефект. Инактивирането на кинините се извършва от ангиотензинконвертиращия ензим, който превръща ангиотензин I в активния ангиотензин II. Блокирането на този ензим има хипотензивно действие, както поради отпадането на собственото действие на ангиотензин II, така и поради засилване на вазодилататорното действие на кинините.

Ендотелини. В бъбреците се намират всички компоненти на ендотелиновата система (ЕТ), необходими за синтезата на ендотелини. Не само ендотелните, но и гломерулните епителни клетки, мезангиалните клетки, интерстициалните и особено тубулните епителни клетки синтезират и секретират ендотелини. От трите изоформи на ендотелините (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3) в бъбреците се образуват ЕТ-1 и ЕТ-3. Най-голямо количество ЕТ-1 и ЕТ-3 се образува в клетките на вътрешните медуларни събирателни тубули, като ЕТ-1 е около 10 пъти повече от ЕТ-3. $ЕТ_A$ и $ЕТ_B$ рецептори са установени във всички части на бъбреците, като $ЕТ_A$ рецепторите преобладават в бъбречните кръвоносни съдове, а $ЕТ_B$ рецепторите в тубулните клетки. Бъбречните кръвоносни съдове са изключително чувствителни на действието на ЕТ-1 (основната ендотелинова изоформа в бъбреците). ЕТ-1 повишава бъбречното съдово съпротивление, намалява кортикалния кръвоток и гломерулната филтрация и увеличава перфузията на бъбречната медула. Ефектът на ЕТ-1 върху бъбречните тубули е предимно диуретичен и натриуретичен. ЕТ-1 потиска Na^+/K^+АТФ-аза в клетките на вътрешните медуларни събирателни тубули, което увеличава натриевата екскреция с урината. ЕТ-1 потиска секрецията на ренин и алдостерон и стимулира секрецията на АНП и така има и индиректно натриуретично действие. ЕТ-1 потиска действието на АДХ върху реабсорбцията на вода в събирателните тубули и увеличава диурезата.

Уродилатин. Уродилатинът принадлежи към фамилията на натриуретичните пептиди. Образува се от същия прекурсор (АНП 1-126), от който се образува АНП (АНП 99-126) но е изграден от 32 аминокиселини (АНП 95-126). Инактивира се от неутрални пептидази и чрез свързване с клирънсови рецептори. Уродилатинът слабо се повлиява от бъбречните ензими, които инактивират АНП, затова голяма част от натриуретичната активност на фамилията натриуретични пептиди се дължи на него. Уродилатинът се екскретира с урината и има много ниска плазмена концентрация. Синтезира се в епителните клетки на дисталните извити тубули. Секретира се през луменалната мембрана и попада в тубулната течност, чрез която достига до разположените по луменалната мембрана на епителните клетки на събирателните тубули рецептори. Уродилатинът и АНП се свързват с едни и същи рецептори, активират гуанилатциклазата и водят до формирането на цГМФ. Активирането на цГМФ-зависимата протеинкиназа потиска натриевата реабсорбция през амилорид-чувствителните натриеви каналчета в тубулните епителни ктлетки и намалява вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} в гладко-мускулните клетки. Уродилатинът предизвиква вазодилатация, потиска натриевата и водната реабсорбция в нефрона и увеличава количеството отделена урина и натриевата екскреция с урината. Уродилатинът потиска ефектите на ангиотензин II и на алдостерона. Диуретичното действие на уродилатина не е свързано с повлияване на ефектите на АДХ.

Азотен оксид (NO). NO играе важна роля в регулацията на бъречния кръвоток, реабсорбцията на соли и вода в нефрона, секрецията на ренин и тубуло-гломерулната обратна връзка. NO, образуван в бъбрека, допринася за понижаване на бъбречното съдово съпротивление. Чрез повлияване на съпротивлението на аферентната артери-

ола, NO участва в регулацията на корикалния кръвоток. NO упражнява тонично вазодилататорно влияние върху медуларните кръвоносни съдове. NO, образуван при активирането на nNOS, противодейства на констрикцията на аферентната артериола, причинена от ангиотензин II. NO потиска реабсорбцията на Na^+ чрез амилоридчувствителните натриеви каналчета в дисталните тубули и реабсорбцията на Cl^- в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле. NO понижава стимулираната от АДХ реабсорбция на вода. NO стимулира секрецията на ренин и по този начин участва в авторегулацията на ГФ и на бъбречния кръвоток.

Регулация на бъбречните функции

Вътребъбречни регулаторни механизми

Към вътребъбречните механизми принадлежат компенсаторната промяна в реабсорбцията в различните отдели на нефрона, гломеруло-тубулният баланс и гломерулотубулната обратна връзка.

Реабсорбцията в отделните части на нефрона не протича напълно независимо една от друга. Промените в транспорта в една част от нефрона могат да бъдат компенсирани от следващите части. При намаление на реабсорбцията в проксималните тубули компенсаторно се увеличава реабсорбцията във възходящото рамо на бримката на Хенле и крайната урина не се увеличава много.

Гломеруло-тубулният баланс осигурява съответствие между ГФ и реабсорбцията в проксималните тубули. При увеличение на ГФ съответно се увеличава и реабсорбцията в проксималните тубули. Водната и солева реабсорбция в проксималните тубули се усилва, когато хидростатичното налягане в перитубулните капиляри намалява, а онкотичното налягане се увеличава. При увеличение на ГФ филтрираното количество вода и соли се увеличава. В резултат на това налягането в перитубулните капиляри спада и навлязлата в капилярите кръв е с по-високо онкотично налягане. Така по чисто физикални причини се създава съответствие между величината на ГФ и проксималната реабсорбция, в следствие на което количеството и съставът на тубулната течност, постъпваща в следващите отдели на нефрона се запазват относително постоянни. Гломерулотубулният баланс действа ефективно при запазен водносолеви баланс и обем на ЕЦТ, когато извънбъбречните регулаторни фактори имат минимално влияние.

Тубуло-гломерулната обратна връзка се осъществява по механизма на отрицателната обратна връзка. Клетките на macula densa са сензор за промените в концентрацията на Cl^- и Na^+. При повишаване на тяхната концентрация в тубулната течност, достигаща до края на бримката на Хенле, се увеличава секрецията на ренин и се формира ангиотензин II, който причинява констрикция на аферентната артериола и компенсаторно намаление на ГФ (Фиг. 13.27).

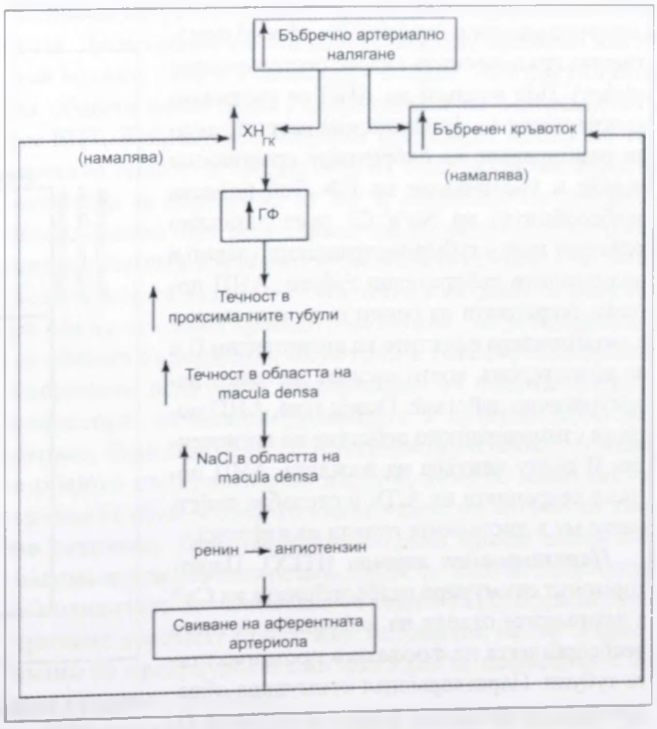
Вътребъбречните регулаторни механизми съдействат за интегриране на процесите, формиращи обема и състава на тубулната течност. Благодарение на тях до събирателните тубули нормално достига малко и относително постоянно количество соли и вода, което там е подложено на хормонална регулация. Тя извършва промени в тубулните транспортни процеси, които осъществяват приспособяването на бъбречната функция към хомеостатичните нужди на организма.

Хормонална регулация на бъбречните функции

Бъбречната функция се регулира от образуваните в бъбрека хормони: ренин, простагландини, брадикинин, ендотелини, азотен оксид, уродилатин (виж по-горе).

Бъбреците са прицелен орган за действието на редица други хормони: антидиуретичен хормон, атриален натриуретичен пептид, паратхормон, надбъбречни хормони.

Антидиуретичен хормон (АДХ). Образува се в супраоптичните и паравентрикуларните ядра на хипоталамуса и се отделя от неврохипофизата. Повлиява дисталните извити и събирателни тубули, като *повишава пропускливостта за вода* на луменалната мембрана на тубулните епителни клетки. Взаимодействайки с V_2 рецепторите по базолатералната мембрана на тубулните клетки, той води до образуването на cAMP като втори посредник, който активира формирането на водните канали *аквапорин-2*. Под действие на АДХ се увеличава осмолалитета на отделената урина, който при човек може да достигне до максимална стойност 1200 mosm/kg H_2O. АДХ повлиява реабсорбцията на осмотично свободна вода. При ниски плазмени концентрации или при отсъствие на хормона се екскретира осмотично свободна вода и крайната урина е с голям обем и ниско осмотично налягане. При високи плазмени концентрации на АДХ се реабсорбира осмотично свободна вода



Фиг. 13.27. Механизъм на тубулогломерулната обратна връзка

и крайната урина е с малък обем и високо осмотично налягане.

Транспортът на урея в събирателните тубули се засилва при увеличение на плазменото ниво на хормона. АДХ действа също и в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле, където повишава реабсорбцията на Na^+. Така АДХ допринася за покачване на хиперосмолалитета на медулата и увеличаване на концентриращата способност на бъбрека.

Алдостерон. Образува се от zona glomeruloza на кората на надбъбрека. Повлиява епителните клетки на дисталните извити и събирателни тубули. *Стимулира реабсорбцията на натрий* и с това участва в поддържане постоянството на обема на ЕЦТ и в регулацията на алкално-киселинното равновесие. След свързване на хормона с цитозолни рецептори се повлиява ДНК, формира се иРНК и в рибозомите се достига до синтезата на няколко белтъка. Те засилват пропускливостта на натриевите канали на луменалната мембрана, активират Na^+/K^+-АТФ-аза на базолатералната мембрана и стимулират ензими в митохондриите, които осигуряват енергия за активния транспорт на натрий. Алдостеронът също така *стимулира секрецията на калий*. В резултат на засилената реабсорбция на натрий се създава електронегативен градиент по посока на тубулния лумен, който е движеща сила за секрецията на K^+.

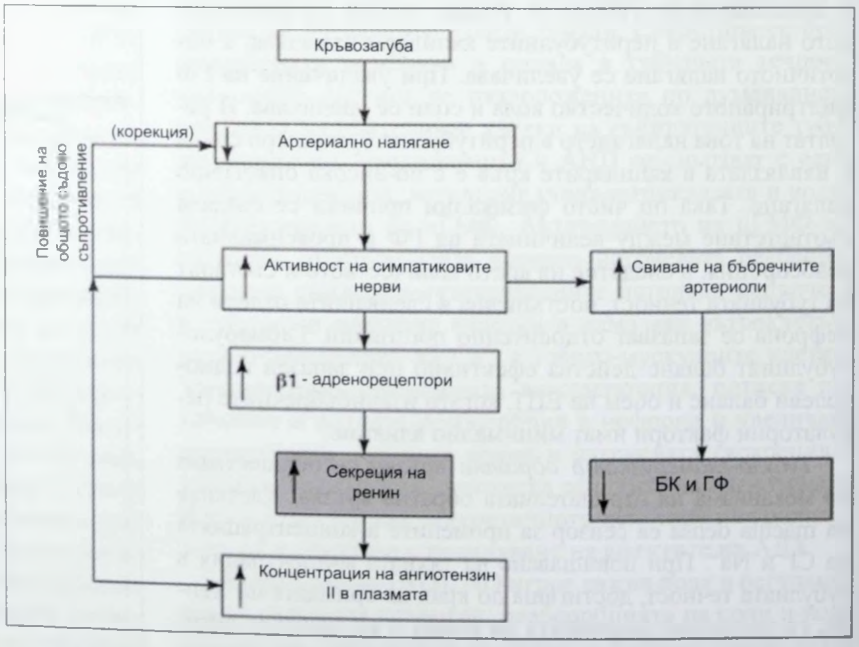
Глюкокортикоиди. Главният представител на глюкокортикоидите - кортизолът увеличава ГФ и стимулира разграждането на АДХ в черния дроб. При хипофункция на кората на надбъбрека намалява ГФ и съществува опасност от водна интоксикация, защото е намалена ГФ и е засилено действието на АДХ.

Атриален натриуретичен пептид (АНП). АНП е представител на група пептиди с натриуретични свойства. Образува се в кардиомиоцитите на предсърдията, където се складира под формата на секреционни гранули като прохормон и се отделя при разтягане на дясното предсърдие. АНП увеличава натриевата и водната екскреция с урината (*натриуретичен и диуретичен ефект*) и разширява кръвоносните съдове (*хипотензивен ефект*). Под влияние на АНП се увеличава количеството на филтрирания натрий поради разширяване на бъбречните кръвоносни съдове и увеличаване на ГФ. Той потиска реабсорбцията на Na^+ и Cl^- чрез директно действие върху тубулния транспорт главно в медуларните събирателни тубули. АНП потиска секрецията на ренин и на алдостерон и антагонизира ефектите на ангиотензин II и на алдостерона, което засилва неговото натриуретично действие. Освен това, АНП потиска стимулиращото действие на ангиотензин II върху центъра на жаждата. АНП потиска секрецията на АДХ и отслабва действието му в дисталните отдели на нефрона.

Паратироиден хормон (ПТХ). Паратхормонът стимулира реабсорбцията на Ca^{2+} в дисталните отдели на нефрона и потиска реабсорбцията на фосфати в проксималните тубули. Паратхормонът стимулира образуването на активната форма на витамин D_3 в бъбреците.

Нервна регулация на бъбречните функции

Нервната регулация на бъбречната функция е от съществено значение за приспособяването на екскреторната и ендокринната функция на бъбреците към промените във водно-солевия баланс на организма. Еферентните симпатикови бъбречни нерви регулират кръвоснабдяването, тубулните транспортни процеси и образуването на хормони в бъбреците. При активиране на бъбречните симпатикови нерви се свиват бъбречните кръвоносни съдове и намалява ГФ и БК (Фиг. 13.28). Повлияват се предимно аферентната артериола, еферентната артериола и мезангиалните клетки. Под действие на бъбречните нерви се контрахират мезангиалните клетки, което намалява филтрационната повърхност. Влиянието на бъбречните нерви върху бъбречния кръвоток е резултат не само на тяхното директно действие върху бъбречните съдове, но и на отделянето при определени условия на ренин и на бъбречни простагландини. Медуларният кръвоток е по-слабо чувствителен на вазоконстрикторното влияние на бъбречните нерви в сравнение с кортикалния кръвоток при умереното им активиране. Базалната бъбречна еферентна симпатикова активност е твърде ниска, за да повлияе бъбречния кръвоток, но е достатъчна да повлияе тубулния транспорт и секрецията на ренин. Увеличение на секрецията на ренин се наблюдава при активност на бъбречните нерви, която е по-ниска от тази, необходима за промяна на екскрецията на натрий с урината, докато промяната на натриевата екскреция се установява при активност на бъбречните нерви, която е по-ниска от тази необходима за промяна на бъбречния кръвоток. Поради непосредственото влияние на бъбречните нерви върху транспортните процеси в нефрона се засилва реабсорбцията на йони и вода. Най-добре е проявено това влияние в проксималните тубули и в дебелото възходящо рамо на



Фиг. 13.28. Бъбречните симпатикови нерви увеличават секрецията на ренин и понижават бъбречния кръвоток и ГФ. Влиянието на бъбречните симпатикови нерви върху ГФ отслабва до голяма степен от влючването на тубуло-гломерулната обратна връзка

бримката на Хенле. Натриевата реабсорбция се увеличава и поради увеличаване секрецията на ренин от бъбречните нерви. Образуваният ангиотензин II директно стимулира натриевата реабсорбция в проксималните тубули и засилва секрецията на алдостерон, който активира натриевата реабсорбция в дисталните извити и събирателните тубули. *Следователно, повишаването на активността на бъбречните еферентни симпатикови нерви предизвиква задържане на соли в организма.*

Бъбречните нерви имат значение за възникване и развитие на болестни състояния, свързани със задържането на соли в организма. При продължително активиране на бъбречните нерви поради трайна вазоконстрикция в бъбреците, стимулиране секрецията на ренин и на директно засилване на натриевата реабсорбция се задържа натрий в организма и трайно се увеличава ЕЦО, което е в основата на възникването и развитието на хипертония. При сърдечна слабост, поради симпатиково активиране се засилва натриевата реабсорбция, което допринася съществено за настъпването на отоци.

Бъбречен контрол на артериалното налягане

За поддържането на водно-солевия баланс бъбреците регулират едновременно водния баланс, солевия баланс, осмолалитета на екстрацелуларната течност и артериалното налягане. Регулирането на водната и солева екскреция с урината от бъбреците е насочено към балансиране на техния прием. Артериалното налягане е особено важна регулируема величина, защото всяка промяна в артериалното налягане води до генериране на сигнали за промяна на водната и натриевата екскреция от бъбреците.

Кръвното налягане се поддържа чрез *бърза* (секунди до минути), *краткотрайна* (минути до часове) и *дълготрайна* (часове, дни) регулация. Бързата регулация включва класическия барорецепторен рефлекс, чрез който се регулира дейността на сърцето и съдовото съпротивление. Краткотрайната регулация включва активиране на бъбречни рецептори при промени в артериалното налягане, което води до промени в секрецията на ренин и образуването на ангиотензин II, който повлиява съдовото съпротивление, за да коригира артериалното налягане. *Дълготрайният контрол на артериалното налягане се осъществява чрез бъбречна регулация на водната и солева екскреция, която поддържа обема на екстрацелуларното пространство.* Бързата регулация на артериалното налягане е разгледана в Глава 7.

Значение на бъбреците за краткотрайната регулация на артериалното налягане. Рецепторите в бъбреците, включени в краткотрайната регулация на артериалното налягане, възприемат промените на налягането в аферентната артериола. Това са специализирани *грануларни клетки*, които са част от юкстагломеруларния апарат, наречени вътребъбречни барорецептори. Те не са нервни клетки и не изпращат сигнали до сърдечно-съдовия център. Нервни сигнали генерирани в сърдечно-съдовия център, обаче, достигат до грануларните клетки по хода на бъбречните симпатикови нерви. В отговор на промени в налягането в аферентната артериола или при повлияване от бъбречните симпатикови нерви, грануларните клетки освобождават пептидния хормон ренин, който води до формирането на ангиотензин I. Ангиотензин-конвертиращият ензим от ендотелните клетки превръща ангиотензин I в ангиотензин II, който има мощно съдосвиващо действие, покачва съдовото съпротивление и артериалното налягане. Причинените от ангиотензин II промени в налягането настъпват за секунди или минути, но не са много продължителни.

Значение на бъбреците за дълготрайната регулация на артериалното налягане. Дълготрайното поддържане на налягането в съдовото русло изисква запазването на подходящ обем на кръвта, който е част от обема на ЕЦТ. Регулирането на обема на ЕЦТ, който е от значение за поддържането на средното артериално налягане е важна функция на бъбреците. Не всяка промяна в обема на ЕЦТ (приемане или загуба на течности) води до непосредствена промяна в налягането поради буфериращата роля на барорецепторния рефлекс. Ако обаче бъбреците не променят адекватно своята фунция в съответствие с приема или загуба на течности и соли за един по-продължителен период от време, то постепенно ще се промени трайно обема на ЕЦТ и с това кръвното налягане. Барорефлексната регулация не е в състояние да поддържа дълго време нормално артериалното налягане. Затова при състояние на постоянно променен обем ще се промени кръвното налягане. Обемът на телесните пространства (всъщност количеството на водата) се определя от отношението общо съдържание на осмотично-активни вещества/осмолалитет. Последният дава представа за съотношението на разтворените частици и съдържанието на вода. До промени в осмолалитета водят промени както във водния, така и в натриевия баланс. При регулиране на общото осмотично съдържание и на осмолалитета на ЕЦТ, бъбреците всъщност регулират обема на телесните течности. Около 90% от осмотично-активните вещества се определят от Na^+ и свързаните с тях анийони. Затова при регулиране на натриевото съдържание в плазмата и плазмения осмолалитет (количесвото вода, което се задържа от наличния натрий) се регулира обема, а с това кръвното налягане. За установяване на общото съдържание на натрий в телесните течности бъбреците получават информация от съдовите барорецептори, отчитащи промените в артериалното налягане. Тези промени се интерпретират като промени в общото съдържание на натрий, защото налягането, кръвният обем и общото съдържание на натрий са тясно свързани. При увеличен натриев прием и/или намалена натриева екскреция, за да се запази постоянен осмолалитета се увеличава обема на ЕЦТ. Поради тази причина високият прием или задръжане на Na^+ в организма са предразполагащи фактори за повишаване на артериалното налягане.

Бъбреците участват в регулацията на натриевия баланс и обема на телесните течности чрез промяна в ин-

креторната функция – секреция на ренин, простагландини, кинини, ендотелини, NO, уродилатин. Освен това, бъбрекът е прицелен орган за хормони с регулаторно за водно-солевата обмяна действие - АДХ, алдостерон, АНП.

Диуретици

Веществата, които увеличават количеството крайна урина и количеството екскретирани разтворени вещества се наричат диуретици. Те потискат реабсорбцията на йони в бъбречните тубули или слабо увеличават гломерулната филтрация. Тъй като реабсорбцията на вода е зависима от реабсорбцията на йони се увеличава силно и водната екскреция. Диуретиците се класифицират в зависимост от механизма и мястото на действие в нефрона. Увеличавайки водната и натриевата екскреция с урината, диуретиците намаляват екстрацелуларния обем и кръвното налягане. Повечето от тях, обаче, увеличават и калиевата екскреция с урината, защото калиевата реабсорбция в проксималните тубули и в бримката на Хенле е свързана с натриевата. Не малка част от увеличението на калиевата екскреция се дължи на увеличена калиева секреция в събирателните тубули. В резултат на действието на диуретиците до тях достигат по-големи количества Na^+, част от които се реабсорбират и това симулира секрецията на калиевите йони в тубулната течност и тяхната екскреция с урината. При приложение на вещества, които блокират ефекта на алдостерона върху Na^+/K^- помпа на базолатералната мембрана или блокират натриевите канали по луменалната мембрана на клетките в събирателните тубули се установява слаб диуретичен ефект поради потискане на натриевата реабсорбция. Тези диуретици се наричат „калий съхраняващи", защото потискат калиевата секреция. Следователно, *блокирането на натриевата реабсорбция преди събирателните тубули увеличава калиевата екскреция, докато блокирането на натриевата реабсорбция в събирателните тубули намалява калиевата екскреция с урината.*

Обобщение

Бъбреците регулират водния и електролитния баланс на организма. Те имат важно участие в регулацията на екстрацелуларния обем и с това на артериалното налягане, както и в регулацията на алкално-киселинното равновесие на организма. Бъбреците екскретират крайните продукти на белтъчната обмяна и метаболити на вещества, деактивирани в черния дроб, а също така и чужди за организма вещества (ксенобиотици). Чрез отделителната система на жената при бременност се елиминират крайните продукти от обмяната на веществата на плода. Бъбреците образуват важни хормони – ренин, еритропоетин, простагландини, брадикинин, ендотелини, азотен оксид, образуват глюкоза особено при гладуване. Бъбреците образуват активната форма на витамин D_3 след предварително формиране на прекурсори в кожата и в черния дроб. Активната форма на витамин D_3 стимулира резорбцията на Ca^{2+} в тънките черва.

Основната структурна и функционална единица на бъбрека е нефрона. Той се състои от бъбречно телце и тубули. Нефроните са два вида: *кортикални* и *юкстамедуларни*. Бъбреците са особено *богато кръвоснабдени*. Кортикалният бъбречен кръвоток е подложен на *авторегулация* и се поддържа изключително постоянен.

Основните процеси, чрез които се формира крайната урина са: *гломерулна филтрация, тубулна реабсобрция и тубулна секреция*. Количеството екскретирано вещество е равно на количеството филтрирано вещество плюс количеството секретирано минус количеството реабсорбирано вещество.

Първият етап от образуването на урината е филтрацията на плазмата в гломерулите и формирането на първичната урина. Гломерулната филтрация се осъществява от хидростатичното налягане в гломерулните капиляри, на което се противопоставят хидростатичното налягане в капсулата на Бауман и колоидоосмотичното налягане на плазмените белтъци. *Гломерулният филтрат съдържа всички съставки на плазмата, с изключение на плазмените белтъци и на свързаните с плазмени белтъци вещества, в същата концентрация както в плазмата.*

Приблизително 98-99% от гломерулния филтрат се реабсорбират в бъбречните тубули – около 70% в проксималните тубули, 20% в бримката на Хенле и 9% в дисталните части на нефрона.

Активният транспорт на вещества изисква разход на енергия и участието на преносители по базолатералната и луменалната мембрана. *Основната част от енергията се изразходва за активния транспорт на натрия.* Голяма част от веществата се реабсорбират чрез вторично активен транспорт заедно с натрия. Субстанции, за които тубулния епител е пропусклив се реабсорбират чрез дифузия, защото реабсорбцията на вода създава концентрационен градиент за тях. Степента на тубулната реабсорбция е висока за глюкоза, аминокиселини, йони, вода, но е ниска за крайните продукти на обмяната. Много от транспортните системи имат транспортен максимум, затова когато филтрираното количество вещество е по-голямо от транспортния максимум за веществото, то големи количества от него се явяват в крайната урина. Чрез тубулна секреция вещества попадат от кръвта в тубулната течност обичайно чрез активен транспорт, характеризиращ се също с транспортен максимум. *Секретират се K^+, H^+, HCO_3^-, NH_3, урея, пикочна киселина, жлъчни соли, катехоламини, креатинин при високо плазмено ниво, както и редица лекарства.*

Осмотичният градиент между тубулната течност и интерстициума се създава при реабсорбцията на Na^+, K^+ и Cl^- в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле, която не е съпроводена с реабсорбция на вода. Кортико-папиларният осмотичен градиент се създава от противотоковата множителна система и рециклирането на уреята. Ваза ректа, функционирайки като противотоков обменник поддържат този градиент. Урината се концентрира в събирателните тубули при наличие на АДХ.

Крайната урина е 1.5 l/24 часа при нормален водно-солеви режим. Минималното количество урина, което трябва да се формира за 24 часа, за да се отделят крайните продукти от обмяната е 0.5 l. *Крайната урина нормално не съдържа кръвни клетки, глюкоза, белтъци, кетони.*

Бъбречният клирънс се дефинира като количеството плазма, което се очиства от дадено вещество за единица време. Вещество, което само се филтрира, не се реабсорбира, не се секретира, не метаболизира и не се свързва с плазмените белтъци дава представа за гломерулната филтрация. Ако дадено вещество има клирънс по-голям от този на използваните като мярка за гломерулната филтрация вещества, то това вещество, освен че се филтрира и допълнително се секретира, ако клирънсът му е по-малък то се филтрира и реабсорбира.

Симпатиковите нерви регулират гломерулната филтрация, секрецията на ренин и тубулните транспортни процеси. Антидиуретичният хормон, алдостеронът, АНП, паратхормонът, катехоламините, глюкокортикоидите регулират бъбречната функция. АДХ повишава пропускливостта на дисталните извити и събирателни тубули за вода и намалява водната екскреция. Алдостеронът повлиява дисталните извити и събирателните тубули и стимулира натриевата реабсорбция и калиевата секреция. АНП увеличава натриевата и водната екскреция чрез потискане на натриевата реабсорбция в събирателните тубули, антагонизиране ефекта на алдостерона и на АДХ, увеличаване на ГФ. Паратхормонът стимулира калциевата реабсорбция в дисталните извити тубули и потиска фосфатната реабсорция в проксималните тубули.

Литература

1. Koeppen B.M., B.A. Stanton: Renal Physiology, Elsevier, 6-th Edition, 1-211, 2019.
2. Constanzo L.S. Physiology. 6-th Edition, Elsevier, 245-310, 2018.
3. Fox S.I.: Human Physiology. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 581-618, 2016.
4. Sieverthorn D.U.: Human Physiology: An Integrated Approach. 7-th Edition, Pearson, 613-641, 2016.
5. Windmaier E.P., H.Raff, K.Strang: Vander's Human Physiology: The mechanisms of body functions. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 484-497, 2016.
6. Derrickson B.H.: Human Physiology. Willy Edition, 664-701, 2016.
7. Seldin and Giebisch's The Kidney ed. by Alpern R.J., M.J. Caplan, O.W. Moe, 5-th Edition, vol.1, 1-539. 2013.
8. Guyton Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Saunders Elsevier, 12-th Edition, 303-412, 2011.
9. Boron W.F., E.L.Boulpaep: Medical Physiology. Saunders Elsevier, 2-nd Edition, 747-850, 2009.

ФИЗИОЛОГИЯ НА КОЖАТА 14.

Кожата, покривайки тялото представлява бариера, която предпазва подлежащите тъкани от увреждане, бактериална инвазия, дехидратация и действието на ултравиолетовите лъчи. Тя е най-големият "орган" в човешкия организъм. У възрастния човек повърхността й се движи между 1.5 и 2 m^2. Дебелината на кожата обичайно е 1-2 mm, но може да варира от 0.5 в клепачите до 5.0 mm на гърба. Кожата служи не само като механична бариера между външната среда и подлежащите тъкани, но и участва в обмяната на веществата и екскрецията на техните крайни продукти, играе съществена роля при регулирането на телесната температура, депо е на кръв и масти, играе важна роля в имунната защита на организма. В кожата се намират различни рецептори, чрез които се възприемат усещания за допир, натиск, температура и болка.

Функционална морфология

Кожата се състои от два слоя - ***епидермис*** и ***дерма***. Под дермата е разположена ***хиподерма*** изградена от мастна тъкан. Хиподермата прикрепя кожата към подкожните тъкани и органи.

Епидермисът е изграден от многослоен плосък епител, повърхностната част на който вроговява и последователно се олющва. Той варира в различните части на тялото от 0.4 до 4.0 mm дебелина. Вътрешните слоеве на епидермиса са съставени от клетки, които са живи и бързо се делят. Външният рогов слой се състои от мъртви, безядрени плоски клетки, от които организмът непрекъснато се освобождава. За 24 часа се елиминира около 1 g клетъчна маса.

Епидермисът съдържа четири различни вида резидентни клетки: **1**. меланоцити **2**. кератиноцити **3**. клетки на Лангерханс (Langerhans) **4**. клетки на Гранстейн (Granstein) плюс преходящите в епидермиса и дермата Т-лимфоцити. Меланоцитите образуват кафявия пигмент меланин. Под влияние на ултравиолетовите лъчи се активира ензимът тирозиназа, който превръща аминокиселината тирозин в меланин. Допълнително образуваният меланин има защитна функция, абсорбирайки вредните ултравиолетови лъчи на слънцето. Най-голям е броят на кератиноцитите - клетките образуващи кератина. След смъртта си те формират външния защитен рогов слой и участват в образуването на косите и ноктите. Клетките на Лангерханс и на Гранстейн участвуват в имунната защита на организма.

Епидермисът няма директно кръвоснабдяване. Клетките му се хранят чрез дифузия на хранителни вещества, идващи от богатата съдова мрежа на подлежащата дерма. Новообразуваните клетки във вътрешните слоеве постоянно изтласкват старите клетки по-повърхностно, по-далеч от местата, където храненето е възможно. Това, съчетано с постоянните въздействия от околната среда върху тези клетки, съдейства за тяхната смърт. Клетките на епидермиса са тясно свързани помежду си чрез десмозоми, позволяващи връзка на вътреклетъчните кератинови филаменти. По време на узряването на кератин-образуващите клетки, кератиновите филаменти прогресивно се натрупват и се преплитат в цитоплазмата. Кератинът оформя бариера, която прави кожата водонепроницаема и я предпазва от увреждане и навлизане на микроорганизми. След смъртта на външните клетки, остават само тези фиброзни кератинови центрове под формата на плоски втвърдени люспи, формиращи протективния *вроговен (кератинизиран) слой на епидермиса (Stratum corneum)*. Отпадналите от повърхността на кожата люспи се заместват от нови, образувани от клетките на по-дълбоките слоеве на епидермиса. Така например, клетките на петата на стъпалото се подменят напълно за срок от един месец. Степента на клетъчното деление, и следователно дебелината на кератиновия слой, варира в различните части на тялото. В области с по-голям натиск върху кожата този слой е по-дебел.

В клетките на по-дълбоките слоеве на епидермиса започват процесите на кератинизиране и загиване на клетките *(Stratum granulosum)*. Гранулите на тези клетки са изпълнени с протеин, наречен *филагрин*. Той е свързан с кератина, който го предпазва от разграждане. При намаляване влажността на кожата специфични протеолитични ензими разграждат филагрина до аминокиселини. Свободните аминокиселини, млечната киселина, уреята и солите задържат вода и запазват влажността на кожата. Те се означават като естествени овлажняващи фактори. Липидите, разположени между клетките на вроговения слой, също съдържат вода. Тези липиди се образуват при разграждането на клетките на грануларния слой. След 40 годишна възраст тези липиди силно намаляват и способността на кожата да задържа вода се ограничава. Липидите разположени между клетките на вроговения слой, белтъците в кератиноцитите и естествените овлажняващи фактори поддържат влажността на кожата, но също така изграждат бариера, предпазваща от загуба на вода. В още по-дълбоко разположения слой от епидермални клетки *(Stratum spinosum)* се установява активен белтъчен синтез, клетъчен растеж и делене. Новите клетки се образуват тук и след това се изтласкват към повърхността, за да заместят кератинизираните клетки от вроговения слой. В непосредствена близост до дермата е разположен единичен ред от кубоидни клетки, оформящи *Stratum basale*. Подобно на клетките от Stratum spinosum, тези клетки също се делят и образуват нови клетки, заместващи тези от по-повърхностните слоеве. Последните два слоя заедно се означават като *Stratum germinativum*.

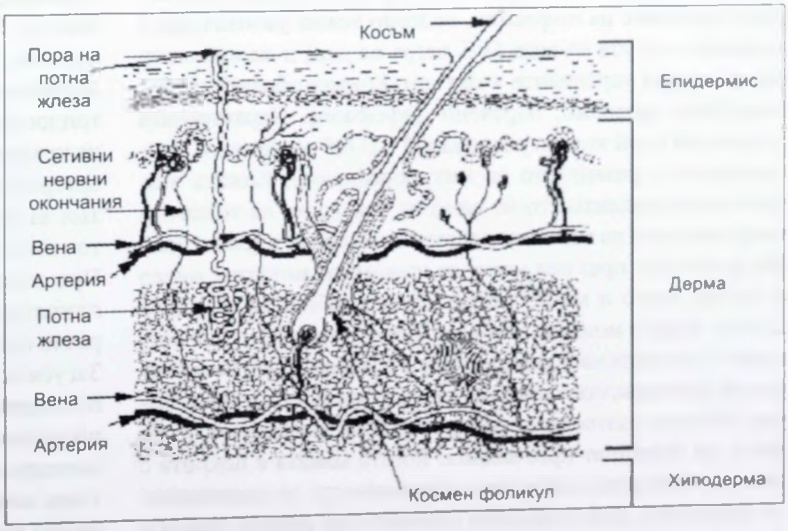
Дермата е изградена от влакнеста съединителна тъкан. Съдържа много еластинови и колагенови нишки. Еластиновите нишки придават разтегливост и еластичност на кожата (способност да се върне към първоначалната форма след разтягане). Колагеновите нишки са от значение за здравината на кожата. Установяват се множество кръвоносни съ-

довс, лимфни съдове, гладко-мускулни влакна (предимно в гениталната област, зърната на млечните жлези и около космените фоликули), както и специализирани нервни окончания, мастни, потни жлези и космени фоликули. Клетките в дермата са главно фибробласти, мастни клетки и макрофаги. Дермата се дели на два слоя: *дълбок мрежест* и *повърхностен папиларен слой*. В дълбочина мрежестият слой се свързва с ***хиподермата***, изградена от подкожна мастна тъкан. Чрез нея кожата се прикрепва към подлежащите мускули и кости. Голямата част от мастните клетки на организма са разположени в подкожната мастна тъкан. Тя обикновено е по-дебела от дермата и е богата на лимфни и кръвоносни съдове и нервни окончания. Границата между подкожната мастна тъкан и дермата не е така ясно определена, както тази между дермата и епидермиса.

Папиларният слой е изграден от рехава съединителна тъкан и струпвания на колагенни влакна и е представен от издатини към епидермиса, наречени папили. Повечето от папилите имат бримки от капиляри, които хранят епидермиса. Някои имат специализирани нервни окончания (телца на Майснер). На дланите на ръцете и особено на пръстите папилите са подредени по специфичен за всеки индивид начин. Дори и едноякичните близнаци нямат идентично подреждане. Най-долните слоеве на епидермиса следват контура на подлежащия папиларен слой.

Дълбокият мрежест слой на дермата е изграден от здрава еластична мрежа от влакна от колаген и еластин. В отделните части на тялото се установява различно подреждане на тези влакна. Оформят се характерни линии на опън. Тяхното познаване е важно за хирургичната практика, защото при разрез напречно на тези линии раните зарастват по-бавно и с по-големи цикатрикси в сравнение с разрез паралено на линиите. При паралелен разрез по-слабо се увреждат колагенните влакна. Въпреки високата еластичност на кожата, по време на бременност колагенните и еластични нишки могат да се разкъсат, което води до появата на белезникави линии в резултат на развитието на съединителна тъкан. Когато белтъкът еластин загуби своята еластичност и дегенерира в *елацин*, започва образуването на бръчки. Клончетата на подкожните артерии проникват в дермата и оформят дълбокия кожен плексус, чиито съдове се движат паралелно на повърхността на кожата и дават разклонения към артериолите на повърхностния (субпапиларен) плексус. Много кожни венозни съдове вървят палалелно и близо до артериалните съдове, което позволява обмяната на топлина от по-топлата артериална кръв към по-студената венозна кръв (Фиг. 14.1). Този *противотоков топлинен обменник* ограничава достъпа на топлина до повърхностния венозен плексус и така намалява загубата на топлина от организма. В кожата на ръцете, ходилата, носа, устните и ушните миди има много артерио-венозни анастомози, при отварянето на които рязко намалява кръвоснабдяването на повърхностните слоеве на кожата.

Специални нагъвания на епитела в подлежащата дерма формират потните и мастните жлези и космените фоликули. Потните жлези са два вида - малки и големи. *Малките потни жлези* са пръснати по цялото тяло с изключение на устните, тъпанчето, glans penis, labia minora. Извитата им секреторна част е разположена в дермата, а изходящата част почти изправена преминава до повърхността на кожата. Образуваната пот съдържа вода, NaCl, KCl, урея, неутрални масти, албумин, млечна киселина, следи от глюкоза. Количеството на образуваната пот е подложено на регулация и зависи от околната температура, образуваната в организма топлина и от емоционални фактори. *Големите потни жлези* са разположени по-дълбоко в дермата. Броят им е голям в гениталната и аналната област, ареолата на млечните жлези, под мишниците. Тези жлези стават активни през пубертета. Засилват секреция си при стрес, сексуална активност, но не и при необходимост от отдаване на топлина от организма. Секретът им е богат на белтък, който подпомага развитието на бактериите на повърхността на кожата. При разграждане на секрета на тези жлези от бактериите на кожата се получава характерен мирис на тялото, който особено при животните има значение при осъществяването на някои поведенчески реакции. Секретът на повечето потни жлези, а също така и на мастните жлези съдържа съставки с бактерицидни свойства. *Мастните жлези* са разклонени алвеоларни жлези разположени в дермата. Установяват се навсякъде по тялото с изключение на дланите и стъпалата. Секретът им се образува от разпадането на клетки в каналчетата и съдържа много липиди. Образуваният секрет се отделя в околните космени фоликули и на повърхността на кожата. Той омаслява както космите, така и външния вроговен слой на кожата, прави я по-мека и я предпазва от изсъхване, напукване и действието на бактериите. Мастните жлези са особено активни в юношеска възраст. Тестостеронът увеличава секрета на мастните жлези и го прави по-гъст. Естрогените увеличават количеството на водата в секрета на мастните жлези. *Космите* представляват вроговени нишки от клетки на епидермиса, разположени в дермата. Установяват се в една или друга степен по цялото тяло с изключение на дланите, устните, стъпалата, зърната на млечните жлези, пениса, labia minora. Космите по главата, клепачите, в носните проходи имат известна защитна роля. Космите растат по-бързо през нощта и при топло време. При съкращението на гладкомускулните влакна, заловени за основата на косъма, той се изправя и се изтласква секрета на мастните жлези.



Фиг. 14.1. Слоеве на кожата.

Цвят на кожата. Три фактора определят цвета на кожата: 1. Наличието на пигмента *меланин*. Той се образува от специализирани клетки - меланоцити разположени в долната част на stratum basale. Освен в кожата меланин се установява в космите, ириса и ретината. По-голямо е струпването на меланин в областта на половите органи, гърдата на млечните жлези и областта около тях, ануса, подмишечните ямки. Почти няма пигментация по дланите и по стъпалата. Всички раси имат меланин в кожата. В сравнение с хората от бялата раса, хората от черната раса имат малко повече меланоцити. Основната причина за тъмния цвят на кожата им се дължи на наличието на меланин и в по-повърхностните слоеве на епидермиса, а не само в долната част на stratum basale. Освен това техните меланоцити образуват повече меланин. Пълна липса на меланин поради генетичен дефект в образуването му се наблюдава у т.нар. *албиноси*. 2. Жълтият пигмент *каротен*. Освен меланин, кожата съдържа жълтия пигмент каротен. Неговият цвят не се установява поради наличието на меланин в кожата. У хората от жълтата раса, поради това че имат малко меланин в кожата се проявява цвета на каротена. 3. Цветът на кръвта, отразена през епидермиса. Кожата е бледа при малко кръв в субпапиларния венозен плексус. Кожата е със син отенък (цианотична) при ниско насищане на хемоглобина с кислород и е по-червена, когато насищането на хемоглобина с кислород е високо. Цветът на кожата обаче, не дава достатъчно информация за кожния кръвоток. В устните епителът не вроговява и е относително проницаем. Това позволява да се види червения цвят на кръвта в капилярите в папилите на дермата. При татуиране багрилата се въвеждат под stratum germinativum в дермата. Оцветените клетки не се придвижват към повърхността на кожата, поради което татуирането е трайно.

Функции на кожата

Защитна функция. Роговият слой е водонепроницаем, въздушнонепроницаем и непропусклив за повечето вещества в двете посоки. Той намалява до минимум загубата на вода и други съставки от организма. При обширни изгаряния на кожата, освен възможността за проникване на бактерии и развитие на инфекции, особено тежко усложнение е масивната загуба на вода (3-5 литра на ден) и на плазмени белтъци през увредените участъци. Кожата образува антимикробни протеини, наречени дефензини. Характерната за роговия слой кисела реакция pH 5.0-6.5 е пречка за проникването и развитието на микроорганизми. Кожата възпрепятства навлизането не само на бактерии, на токсични вещества, но и на повечето вещества, влизащи в досег с нея. Въпреки това, през нея могат да проникнат металите никел и живак, както и много пестициди и хербицили. В много случаи кожата модифицира влизащите в контакт с нея съставки. Ензимите на епидермиса са в състояние да превърнат много потенциални канцерогени в безвредни съставки. Някои липидно разтворими вещества както и лекарства обаче могат да преминат през кожата. Когато кожата е покрита с мастноразтворимо вещество, възможността за проникване се увеличава. Това позволява лечението на редица кожни и други заболявания. Кератинът в роговия слой може да неутрализира влиянието на кисели и основни продукти. Съдържащите се в потта млечна и въглена киселина предпазват кожата от неблагоприятните въздействия на различни алкални вещества. Чрез формирания в меланоцитите пигмент меланин, организмът до голяма степен се предпазва от по-дълбокото проникване на ултравиолетовите лъчи. При кожа с по-малко пигмент, в случай на интензивно излагане на слънце е по-чест ракът на кожата.

Имунна функция. Кожата е интегрална част на имунната система, предпазваща организма от възникване на инфекции. Епителните клетки на тимуса и тези на епидермиса имат генетични и структурни сходства. Кератиноцитите в кожата секретират *интерлевкин-1* (образува се също от макрофагите), който повлиява узряването на Т-лимфоцитите и локализацията им в кожата. Клетките на Лангерханс мигрират в кожата от костния мозък. Те улесняват отговора на хелперните Т-клетки на антигени. С напредване на възрастта броят на на клетките на Лангерханс намалява. Клетките на Гранстейн реагират със супресорните Т-клетки и потискат имунния отговор. Клетките на Лангерханс са по-малко устойчиви на ултравиолетовите лъчи от клетките на Гранстейн. Загубата на клетки на Лангерханс под влияние на ултравиолетово облъчване води до преобладаващ супресорен сигнал, за разлика от нормално доминиращия хелперен сигнал. Образуването на интерлевкин-1 от кератиноцитите е от съществено значение за образуването на лимфоцити в кожата. Когато чужди субстанции (антигени) проникнат през външния кератинов слой на кожата те се свързват с клетките на Лангерханс. Последните от своя страна доставят антигена на лимфоцитите в кожата, които имат рецептори по повърхността си, свързващи антигена. При това свързване на повърхността на лимфоцита се разкрива второ рецепторно място, където се свързва интерлевкин-1 от околните кератиноцити. В резултат на това лимфоцитите освобождават *интерлевкин-2*, който се свързва с антигенните рецептори на други лимфоцити, което стимулира лимфоцитната пролиферация. По този начин лимфоцитите стават напълно функционално активни. Те могат да навлязат в кръвоносните или лимфните съдове и да атакуват антигените и извън кожата.

Терморегулаторна функция. Подкожната мастна тъкан е топлинен изолатор. Тя е лош проводник на топлина - провежда до 30% от топлината, провеждана от другите тъкани. В същото време кожата е ефективна радиаторна система. Топлина се губи чрез радиация, конвекция, провеждане и изпарение (виж Терморегулация). Около 95% от топлоотдаването се осъществява през кожата. Промяната на кръвотока на кожата чрез включване или изключване на артерио-венозните анастомози е много ефективен механизъм за пренасяне или за ограничаване на пренасянето на топлина от вътрешността на тялото към повърхността му. При изпарение на водата от повърхността на кожата топлината, необходима за превръщането й от течно в газообразно състояние, се отнема от кожата и тялото се охлажда. Загубата на топлина в резултат на изпарение се наблюдава постоянно от повърхността на кожата. Водни молекули преминават през кожата независимо от нейната висока водонепроницаемост и се изпаряват незабележимо. Това е т.нар. *невидимо изпарение* (около 700 ml за 24 часа). Тази загуба на вода (респективно топлина) в резултат на пасивни процеси е постоянна и не подлежи на регулация. Дори

при много студено време съществува невидимо изпарение и загуба на топлина. Изпотяването е свързано с дейността на потните жлези. Образуването на пот е активен процес под симпатиков контрол. Максималното количество пот, което може да се образува е 2 литра на час или 5 литра на ден. Количеството на образуваната пот се мени в зависимост от нуждите на терморегулацията.

Сетивна функция. В кожата има рецептори за топло, студено, допир и натиск, болка. Кожната чувствителност включва комплексни процеси на обработване на информацията, получена от различни рецептори. Тя съдейства за по-доброто приспособяване на организма към промените в околната среда и за поддържане на хомеостазата на организма.

Резервоарна функция. В състояние на покой през кожата преминава около 10% от минутния обем на сърцето. Кожният кръвоток е в изключителна зависимост от нуждите на терморегулацията. Кожните кръвоносни съдове и най-вече подкожният венозен плексус имат значителна вместимост. При максимално разширение на кожните капиляри и венули в тях може да се задържи до 1 литър кръв.

Обменна функция. Под действието на ултравиолетовите лъчи на слънцето в кожата се образува холекалциферол от прекурсор, близък до холестерола - 7 –дехидрохолестерол (виж Витамини). Холекалциферолът се активира чрез поредица от превръщания в черния дроб и след това в бъбреците се образува активната форма на витамин D_3, играещ важна роля в калциево-фосфорната обмяна. При недостатъчно излагане на кожата на действието на слънчевите лъчи, образуването на витамин D_3 е намалено. Нарушенията в метаболизма на калция са по-чести през зимата, отколкото през лятото. Това налага витамин D_3 да се приема в достатъчни количества с храната.

Отделителна функция. Потните и мастните жлези на кожата участват в екскрецията на крайните продукти от обмяната на веществата, а така също и в регулацията на обема и на състава на телесните течности. С потта се отделят вода, NaCl, фосфати, сулфати, кетонови тела. До 1 g азот може да се елиминира през кожата всеки час. Отделят се и малки количества урея. При патологични състояния, кожата допълва в известна степен екскреторната функция на бъбреците.

Литература

1. Patton K.T., G.A.Thibodean: Structure and Function of the Body. 15-th Edition, Elsevier, 106-111, 2016.
2. Draelos Z.D., P.T. Pugliese: Physiology of the skin. 3-rd Edition, Alluredbooks 1-657, 2011.
3. Bukowsky L.E.: Skin Anatomy and Physiology Research Developments. Nova, 1-251, 2010.
4. Elias P.M., K.R.Feingold: Skin Barrier, Taylor&Francis, 1-446, 2006.

ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТНО И АЛКАЛНО-КИСЕЛИННО РАВНОВЕСИЕ НА ОРГАНИЗМА 15.

Обем и състав на телесните течности

Количество на водата в организма. Общото количество телесна вода се движи между 45 и 75% от телесната маса в зависимост от възрастта, пола и количеството на мазнини в организма. У новороденото, общото количество на водата представлява 70-75% от телесната маса. В края на втората година водата е 60-65%. За мъжете на средна възраст тя е около 60% от телесната маса, а при жените около 50%. Жените обичайно имат пропорционално повече мазнини в сравнение с мъжете, поради засиленото отлагане на масти в мастните депа под влияние на женските полови хормони. Процентното съдържание на вода в мастите е твърде ниско. Увеличава се при отслабване и силно намалява при затлъстяване. Над 60 годишна възраст процентното съдържание на вода в организма е приблизително 55% у мъжете и 45% у жените. Намалението на водата в организма, което настъпва с възрастта, отразява промяната в тъканния метаболизъм и представлява неотменен спътник на стареенето.

Разпределение на водата в организма. Общото количество на водата у човек на средна възраст с тегло 70 килограма е приблизително 40 литра. Тя се разпределя в две основни пространства - интрацелуларно и екстрацелуларно. Две трети от общата телесна вода (25 литра) се намира в клетките. Тя се означава като *интрацелуларна течност (ИЦТ)*. Изразена като процент от телесната маса при хората ИЦТ представлява приблизително 40%. ИЦТ е водната фаза на клетките, в която се извършва обмяната на веществата. Тя е разпределена неравномерно в клетките на отделните тъкани и органи – нерви 84%, бъбрек 80%, мускули 77%, кожа 70%, кости 22%, мастна тъкан 10%. Останалата една трета от телесната вода се намира извън клетките и се означава като *екстрацелуларна течност (ЕЦТ)*. Тя е приблизително 20% от телесната маса. ЕЦТ се състои от течности, които имат различен обем, състав и физиологично значение. Тази част от ЕЦТ, която се намира в междуклетъчното пространство, се нарича *интерстициална (тъканна) течност* и е около 15% от телесната маса. Останалата част от ЕЦТ е разположена в съдовата система и се нарича *вътресъдова* или *плазмена течност* (около 5 % от телесната маса).

Посредством ЕЦТ се извършва обмяна между клетките в организма, както и между него и околната среда. Поради постоянното движение на кръвта и благодарение на процесите на дифузия и осмоза между интерстициалната течност и плазмата, както и между интерстициалната течност и клетките, ЕЦТ непрекъснато се размесва, като създава относително еднакви условия за съществуването на всички клетки. Поради това тя се нарича *вътрешна течна среда на организма*. Към ЕЦТ спадат също и лимфната и трансцелуларната течност. Лимфата се формира от интерстициалната течност, движи се по лимфните съдове, преминава през лимфните възли и се влива във вените. *Трансцелуларната течност* се състои от течности, които се секретират от специализирани клетки в пространства, където изпълняват специална функция. Към трансцелуларната течност спадат: цереброспинална течност, вътреочна течност, синовиална течност, перикардна, плеврална и перитонеална течност. Тези течности предствляват малък процент от общата телесна вода (1.5%), но имат изключително важни функции на местата, където са образувани. Като правило върху тях не се отразяват промените във водния баланс на организма и могат да бъдат игнорирани при неговото обсъждане с изключение на случаите на загуба на големи количества вода при повръщане или диария, които могат да променят силно водно-електролитния баланс на организма.

Функции на водата в организма. Биологичните и физико-химичните процеси в организма се извършват във водна среда. Незначителни промени в количеството на водата водят до сериозни нарушения във функционирането на редица органи и системи. Човек не може да живее повече от няколко дни, ако е лишен напълно от вода. Водата изпълнява следните функции в организма: **1**. Среда за извършване на химични реакции. **2**. Среда за изхвърляне на отпадни продукти. **3**. Разтворител на електролити и на неелектролити. **4**. Осигурява слепване и свързване на твърди субстанции. **5**. Терморегулаторна роля поради голямата си топлоемкост. **6**. Поддържа размера и формата на клетките, както и обема на вътресъдовото пространство и с това кръвното налягане. **7**. Голямото повърхностно напрежение на водата е една от причините за съществуването на т.нар. капилярни сили, които са от значение за хемодинамиката, както и за свиването на белодробните алвеоли и тегленето на белодробната тъкан към хилуса. **8**. Среда за транспорт на хранителни вещества, ензими, хормони, крайни продукти на обмяната на веществата.

Воден баланс

В течение на едно денонощие организмът обменя с околната среда големи количества течности.

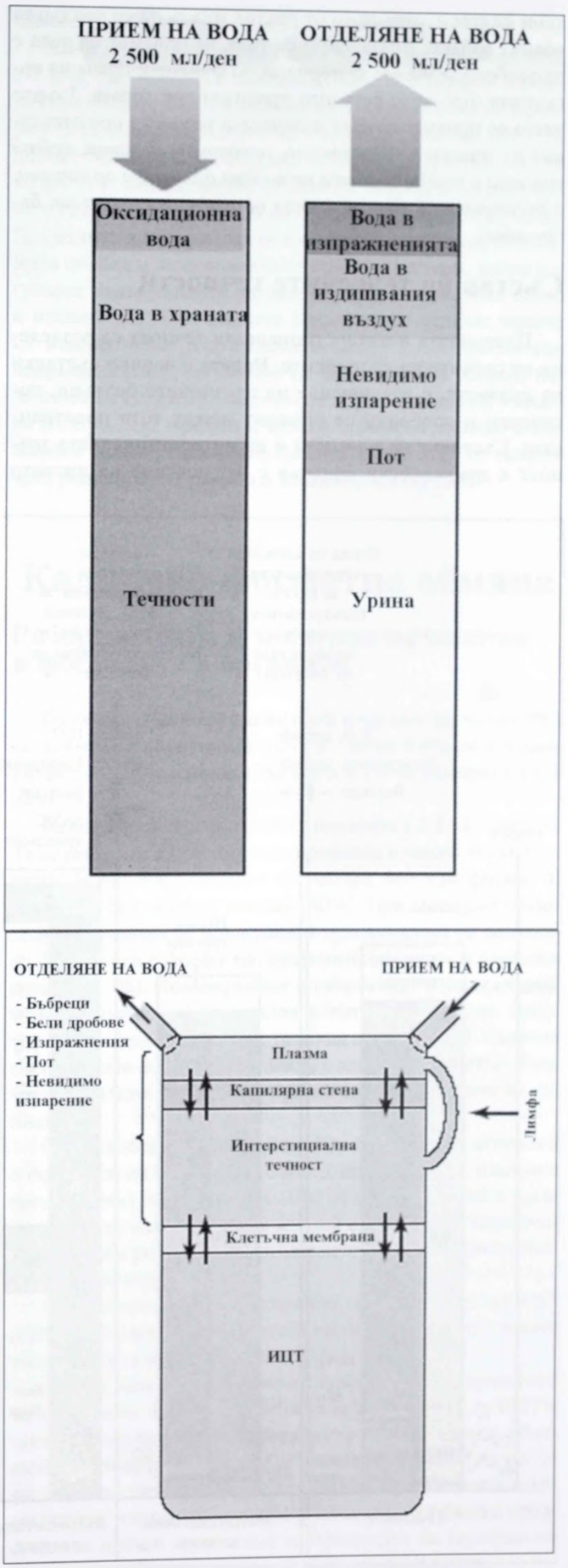
Независимо от това, обемът на телесните течности на организма остава сравнително постоянен. Нормално, съществува баланс между количеството приета и отделена от организма вода. При балансиран хранителен режим се приема около 50% от водата като чиста вода или други течности, а около 35% се приема като съставна част на храната. Третият източник на вода за организма е образуваната

оксидационна вода в резултат на метаболитните процеси в клетките (Фиг. 15.1).

Организмът губи вода с урината, потта, издишания въздух, изпражненията и чрез невидимо изпарение на вода от кожата без участието на потните жлези. Загубата на вода чрез дифузия през кожата - 700-800 ml/ден, чрез водните пари на издишания въздух - 300-400 ml/ден и с изпражненията - 100-150 ml/ден е невидима, *постоянна загуба на вода* от организма. За елиминирането на крайните разпадни продукти от обмяната на белтъците е необходимо образуването на минимум 500 ml урина за едно денонощие. При обикновени условия най-много вода се отделя с урината – около 1500 ml/24 часа. В зависимост от температурата на околната среда и от интензитета на извършваната физическа работа, отделянето на вода от организма се увеличава чрез активирането на потните жлези - до 2.0 l/час. Огромната част от секретираните храносмилателни сокове в общо количество 7.0-8.0 l се резорбират и с изпражненията се отделят около 150 ml вода. У децата, особено у кърмачетата процентната загуба на вода с изпражненията е по-голяма. Тя може бързо да нарасне и да се предизвика дехидратация и ацидоза (поради загуба на HCO_3^-). При загуба на храносмилателни сокове, винаги освен промени в обема на телесните течности, се наблюдават и промени в електролитния баланс. Загубата на вода с издишания въздух се увеличава при горещ и сух въздух на околната среда, а също така и при физическа работа. При невидимото изпарение от кожата не се губят соли, а само вода. То е пропорционално на телесната повърхност. Невидимото изпарение е относително по-голямо при кърмачетата и малките деца, тъй като отношението телесна повърхност/телесна маса е по-голямо при тях в сравнение с възрастните. Образуваната от потните жлези течност е хипотонична, съдържа електролити и урея и е променлива по състав. Увеличава се при покачване на околната температура, на телесната температура и при физическа работа. При увеличение на телесната температура у възрастен човек с 1 °C, водната загуба се увеличава с 100-150 ml на ден за всеки градус.

Поддържане на водния баланс. От множеството източници за прием на вода и на начините за загуба на вода от организма само два са подложени на регулация с цел поддържане на водния баланс. Количеството на приетата вода се регулира от механизма на жаждата, докато това на отделената вода зависи от дейността на бъбреците. Образуването на оксидационна вода, както и невидимото изпарение на вода от кожата не са подложени на регулация, имаща отношение към поддържането на водния баланс на организма. Приемът на храна се регулира във връзка с поддържането на енергийния баланс, а контролирането на дейността на потните жлези е от съществено значение за поддържането на телесната температура. Тази регулация няма отношение към поддържането на водния баланс.

Двата основни фактора, участващи в поддържането на водния баланс на организма, са възникването на чувство на жажда в резултат на стимулиране на центъра на жаждата в хипоталамуса и регулиране на секрецията на АДХ, който повлиявайки реабсорбцията на вода в дисталните и събирателните бъбречни тубули контролира количеството съхранена за организма вода. Приемът на вода у хората твърде често се повлиява повече от навиците и от соци-

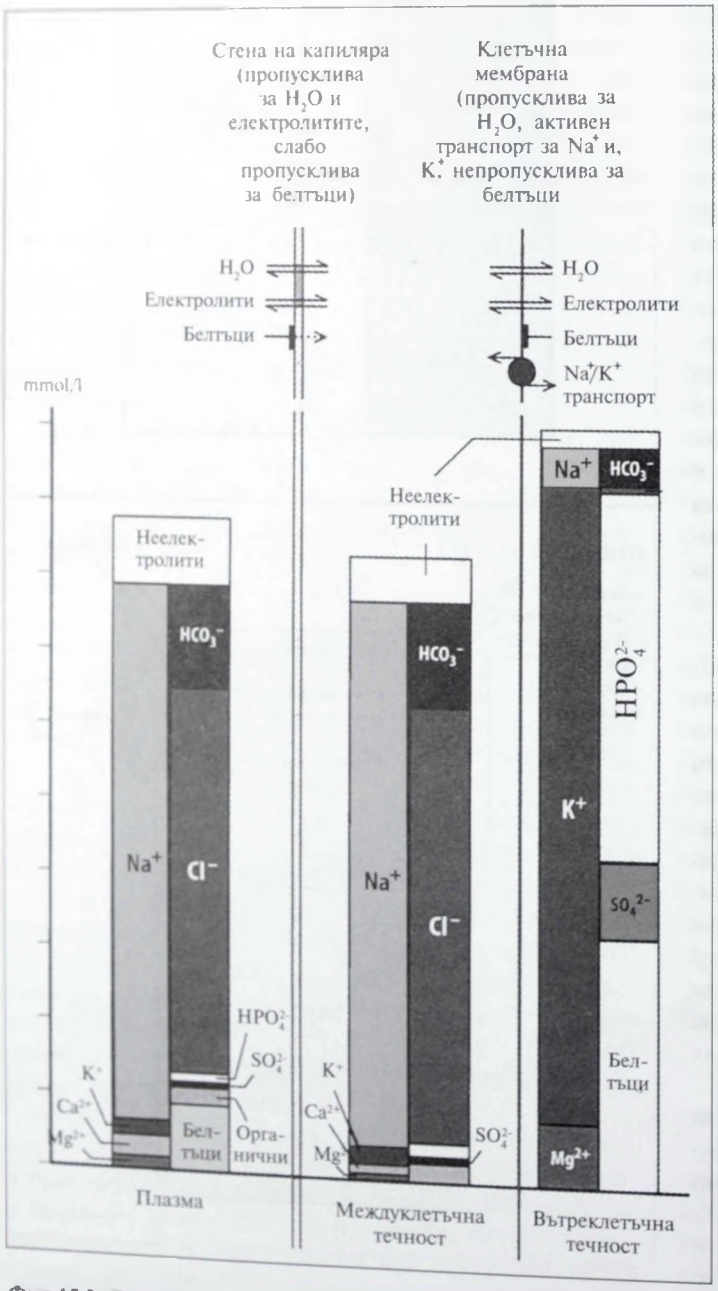


Фиг. 15.1. Прием и загуба на вода от организма при воден баланс. Разпределение на водата в организма

ални фактори, отколкото от реална нужда да се поддържа водния баланс. Независимо от това, че приемът на вода е от особено значение за нормалното функциониране на организма, той не се регулира прецизно при хората. Твърде често се приемат големи количества течности при отсъствие на жажда. *Следователно, основният фактор, който участва в поддържането на водния баланс на организма, е регулиране на количеството на отделена урина от бъбреците.*

Състав на телесните течности

Плазмената и интерстициалната течност са разделени от стените на капилярите. Водата и всички съставки на плазмата, с изключение на плазмените белтъци, постоянно и свободно се обменят между тези пространства. Съставът на плазмата и на интерстициалната течност е практически еднакъв с изключение на ниското съдържание на белтъци в интерстициалната течност. Всяка промяна в обема и в състава на едно от тези пространства бързо се отразява на обема и на състава и на другото пространство. Съставът на ЕЦТ, обаче, значително се различава от този на ИЦТ. Мембраните на клетките имат избирателна проницаемост за отделните йони. В резултат на активни транспортни процеси срещу концентрационен градиент редица йони се разпределят несиметрично от двете страни на мембраната. Основните разлики в състава на ЕЦТ и на ИЦТ са: **1**. Високо съдържание на белтъци в клетките и ниско съдържание на белтъци в интерстициалната течност. **2**. Неравномерно разпределение на електролитите в резултат на действието на натриево-калиевата помпа, която активно придвижва Na^+ навън от клетките и K^+ вътре в клетките. Този транспортен механизъм е установен във всички клетки. **3**. Високо съдържание на фосфати и на фосфатсъдържащи съединения в клетките.



Фиг. 15.2. Състав на телесните течности

Основният извънклетъчен катион е натриевият, а вътреклетъчен калиевият. От анийоните Cl^- е с най-голяма концентрация в ЕЦТ, следван от HCO_3^-, докато фосфатният анион преобладава сред вътреклетъчните аниони. Концентрацията на глюкозата е по-висока в ЕЦТ в сравнение с ИЦТ. HCO_3^- са три пъти повече в ЕЦТ. Уреята преминава свободно през клетъчните мембрани и е с еднаква концентрация във всички пространства. ЕЦТ съдържа големи количества натриеви и хлорни йони, умерени количества HCO_3^- и сравнително малки количества калциеви, фосфатни, сулфатни и органични йони. ИЦТ съдържа големи количества калиеви и фосфатни йони и умерени количества магнезиеви и сулфатни йони. Количеството на белтъците в клетките е приблизително четири пъти по-голямо от това в плазмата (Фиг. 15.2).

Независимо от значителните разлики в концентрациите на отделните разтворени вещества в ИЦТ и в ЕЦТ, осмотичното налягане е еднакво в тези пространства. Мембраните, разделящи отделните пространства, са свободно проницаеми за вода. Ако общата концентрация на разтворените вещества в дадено пространство стане висока, установената разлика в осмотичното налягане води до придвижване на вода от съседното пространство до установяване на равновесие.

Значение и баланс на основните електролити

Натрий. Приблизително 65% от Na^+ в организма е в ЕЦТ, където концентрацията му е 144-146 mmol/l, 25% в костите и по-малко от 10% в клетките, където концентрацията му е 14-16 mmol/l. Количеството на Na^+ в организма е около 58 mmol/kg телесна маса. В организма се намира под две форми: **1**. Обменящ се натрий, който е представен от Na^+ в телесните течности и от половината, намиращ се в костите Na^+ **2**. Необменящ се натрий - намира се в костите и представлява около 50% от тяхното натриево съдържание. Натрият има изключително значение за организма. Той обуславя транспорта на органични и неорганични вещества през клетъчните мембрани, възникването на акционния потенциал, активността на някои

ензими. Той определя в най-голяма степен осмолалитета на ЕЦТ и участва в поддържането на алкално-киселинното равновесие на организма. Дневната нужда от Na^+ е 2-8 грама (70-100 mmol). Тя се осигурява чрез внос с храната (предимно месна) и чрез добавяне на NaCl. Na^+ се резорбират по хода на целия храносмилателен тракт. Най-голяма част от Na^+ се резорбират в проксималната част на дебелото черво срещу концентрационния им градиент. Тази резорбция се стимулира от алдостерона. Натрий се отделя от организма непрекъснато. Това става чрез потта и урината. Главният орган за регулиране на натриевата хомеостаза е бъбрекът. Натриевата реабсорбция в бъбречните тубули се повлиява предимно от алдостерона, натриуретичния хормон, бъбречните нерви, простагландините. При намаление на вноса на натрий с храната, както и при увеличена загуба в резултат на обилно изпотяване, концентрацията му в урината силно се понижава.

Калий. Калият е основният вътреклетъчен катион. От 3500 mmol калий у 70 килограмов мъж (50 mmol/kg) само 2% се намира в ЕЦТ, където концентрацията му е 3.5-5.2 mmol/l. Останалите 98% се намират в клетките, главно мускулните, където концентрацията му е 140-150 mmol/l. Общото съдържание на K^+ намалява с възрастта главно в резултат на намаление на мускулната маса. Около 10% от общия клетъчен калий е свързан (еритроцити, мозък, кости), докато останалите 90% представляват т.нар. обменящ се калий. Калият участва в поддържане постоянството на pH на клетката и регулира нейната електрическа активност (мембранен и акционен потенциал). Тъй като отношението на интра- към екстрацелуларната калиева концентрация е съществен фактор, определящ мембранния потенциал на покой, промени в концентрацията на K^+ в ЕЦТ по-големи от 2 mmol/l водят до тежки смущения в дейността на миокарда. Дневните нужди на организма от K^+ са между 50-150 mmol. Те се осигуряват предимно от зеленчуците и плодовете. 90-95% от дневния прием на K^+ се екскретира с урината, а останалата част с изпражненията. Алдостеронът увеличава секрецията на K^+ в дисталните и събирателните бъбречни тубули. Диуретиците, с изключение на тези, действащи в дисталните части на нефрона, причиняват голяма загуба на K^+. Тъканите, които регенерират и нарастват, имат нужда от повече K^+. При белтъчен катаболизъм клетките губят K^+, които преминават в ЕЦТ и се отделят с урината. Инсулинът улеснява навлизането на K^+ в мускулните клетки. Адреналинът повлиява навлизането на K^+ в чернодробните и мускулните клетки чрез повлияване на β_2-адренергичните рецептори.

Магнезий. Количеството на магнезия в организма на възрастния индивид е приблизително 27 mg/kg т.м. Около 60% от него се намира в костите, 1% в ЕЦТ, а останалата част вътреклетъчно, където играе важна роля като активатор на редица ензимни реакции. Поради ниската концентрация на магнезия в ЕЦТ, той играе несъществена роля при поддържането на нейния обем и осмолалитет. Концентрацията на магнезия в плазмата се движи между 0.7-1.2 mmol/l. В плазмата се намира под три форми: **1**. Йонизиран магнезий (60%) **2**. Свързан с различни анийони (15%) **3**. Свързан с плазмените белтъци, главно албумините (25%). При намалено съдържание на Mg^{2+} в плазмата се наблюдава повишена нервно-мускулна възбудимост, вазодилатация, нарушение на ритъма на сърдечната дейност. Дневната нужда от магнезий е около 4.0 mg/kg т.м.

Хлор. Количеството на хлора при възрастни индивиди е 1 g/kg т.м. Хлорът е основният екстрацелуларен анион. 70% от общото съдържание на хлор в организма се намира в ЕЦТ. Концентрацията му в плазмата е около 104 -110 mmol/l. Набавя се под формата на NaCl и KCl. Обмяната на хлора в организма зависи от тази на натрия, и следователно е свързана с дейността на бъбреците и потните жлези. Промените в съдържанието на хлора в организма са в същата посока и се повлияват от същите фактори, които регулират съдържанието на натрий в организма. Има обаче и изключения. При ацидоза с урината се отделят повече Cl^- отколкото Na^+, а при алкалоза е обратното. При обилни повръщания се губят повече Cl^- отколкото Na^+ поради наличието на HCl в стомашния сок. При промяна на нивото на HCO_3^- в ЕЦТ в резултат на нарушения на алкално-киселинния баланс, електронеутралитетът на ЕЦТ се запазва чрез реципрочна промяна в концентрацията на Cl^-.

Калциево-фосфатна обмяна

Разпределение и значение на калция и фосфатите в организъм

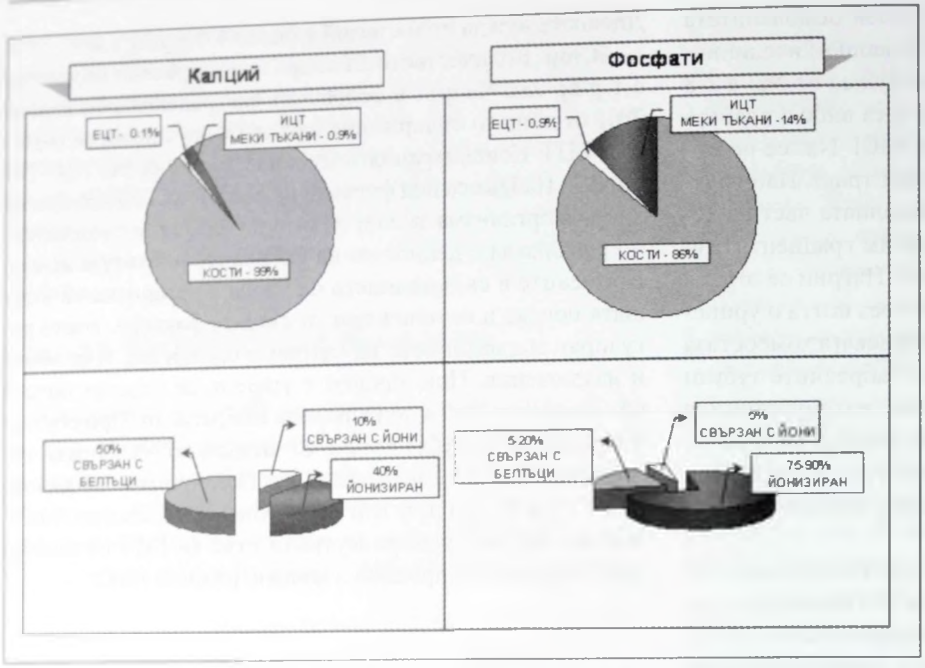
От общото количество ***калций*** в организма около 99% се намират в костите и в зъбите. Около 0.9% се намират интрацелуларно в меките тъкани и 0.1% се намират в ЕЦТ (Фиг.15.3).

Концентрацията на калция в плазмата е 2.2 - 2.7 mmol/l. Тя се регулира изключително прецизно в много тесни граници. В плазмата калцият се намира под три форми: **1**. Свободен /йонизиран/ калций (50%). При ацидоза степента на йонизация се повишава, а при алкалоза се понижава. **2**. Свързан с фосфатни, сулфатни, цитратни и лактатни аниони (10%). Йонизираният и свързаният с йони калций може свободно да преминава в интерцелуларното пространство и при определени условия в клетките. **3**. Свързан с плазмените белтъци, предимно с албумините (40%). Тази част от калция не може да преминава през стените на капилярите.

Само свободният калций (Ca^{2+}) е биологично активен и е подложен на регулация. Свободният калций в плазмата представлява по-малко от 1/1000 от общия калций в организма. Тази малка фракция калций в ЕЦТ играе изключително важна роля в осъществяването на редица биологични процеси в организма:

Нервно-мускулна възбудимост. Намалението на Ca^{2+} в ЕЦТ повишава нервно-мускулната възбудимост, докато увеличението им я потиска.

Връзка между процесите на възбуждане и съкращение на мускулите. Навлизането на калциевите йони от ЕЦТ в гладко-мускулните и в миокардните клетки поради повишената пропускливост за Ca^{2+} и освобождаването им от вътреклетъчните места за съхранение при напречно-набраздените, гладко-мускулните и миокардните клетки представлява пусков механизъм за процесите на мускулното съкращение. Увеличението на Ca^{2+} в мускулните клетки предизвиква мускулно съкращение, докато увеличението им в ЕЦТ намалява нервно-мускулната възбудимост.



Фиг.15.3. Разпределение на калция и фосфатите в костите, ИЦТ на меките тъкани и ЕЦТ (горе). Разпределение в плазмата на йонизираните, свързаните с белтъци и свързаните с йони калций и фосфати (долу)

Освобождаване на хормони от ендокринни клетки. Навлизането на Ca^{2+} в секреторните ендокринни клетки, в резултат на увеличена пропускливост за тях при възбуждане, води до освобождаване чрез екзоцитоза на предварително образуваните пептидни хормони, както и на катехоламини.

Освобождаване на медиатори в синапсите. В синапсите освободените Ca^{2+} стимулират отделянето на медиатор от везикулите.

Участие в процесите на кръвосъсирване. Калциевите йони са изключително важни за стимулирането на редица ензими в плазмата, участващи в каскадната ензимна реакция на кръвосъсирването.

Роля на вътреклетъчен посредник. Вътреклетъчните калциеви йони (не свободните Ca^{2+} на ЕЦТ) играят роля на втори посредник в множество клетки.

Калциевите йони участват в състава на плътните съединения между клетките.

Формиране на костите и зъбите. Калцият в костите и зъбите е от изключително значение за структурния и функционалния им интегритет.

От общото количество ***фосфати*** в организма около 86% се намират в костите и в зъбите. Следователно, освен депо за калций, костите са депо и за фосфати. Те са главният анион в кристалната структура на костите. Запасите от фосфати в меките тъкани (особено в мускулите) са сравнително големи (около 14%). Обмяната между тях и ЕЦТ е важен фактор за бързата регулация на плазмената концентрация на фосфати. За едно денонощие около половината от общото съдържание на фосфати в плазмата се обменя с това в костите. Около 0.09% от фосфатите в организма се намират в ЕЦТ (Фиг.15.3).

Фосфатите се намират в плазмата под три форми: **1.** Йонизирани фосфати (75-90%). **2.** Свързани с плазмените белтъци (5-20%). **3.** Около 5% свързани с калциеви или магнезиеви йони. Неорганичните фосфати в плазмата са главно – PO_4^{3-}, HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$. Концентрацията на HPO_4^{2-} е около 1.05 mmol/l, а на $H_2PO_4^-$ 0.26 mmol/l. При ацидоза относително се увеличават $H_2PO_4^-$ и намаляват HPO_4^{2-}, докато при алкалоза е обратно: $H_2PO_4^-$ намаляват и HPO_4^{2-} се увеличават.

Фосфатите имат важно значение за образуването на *макроергични съединения* - АТФ, АДФ, креатинфосфат и така се явяват ключов фактор във вътреклетъчния метаболизъм на енергията. Неорганичните фосфати повлияват редица *ензимни системи*. Фосфатните йони (HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$) участват в поддържането на *алкално-киселинното равновесие*, като част от фосфатната буферна система. Във вътреклетъчната среда, както и в бъбречните тубули, нейното участие в поддържането на алкално-киселинното равновесие е значимо. Фосфорът играе важна роля в организма като *структурен компонент на костите и зъбите*.

Обмяна на калция и фосфатите в организма

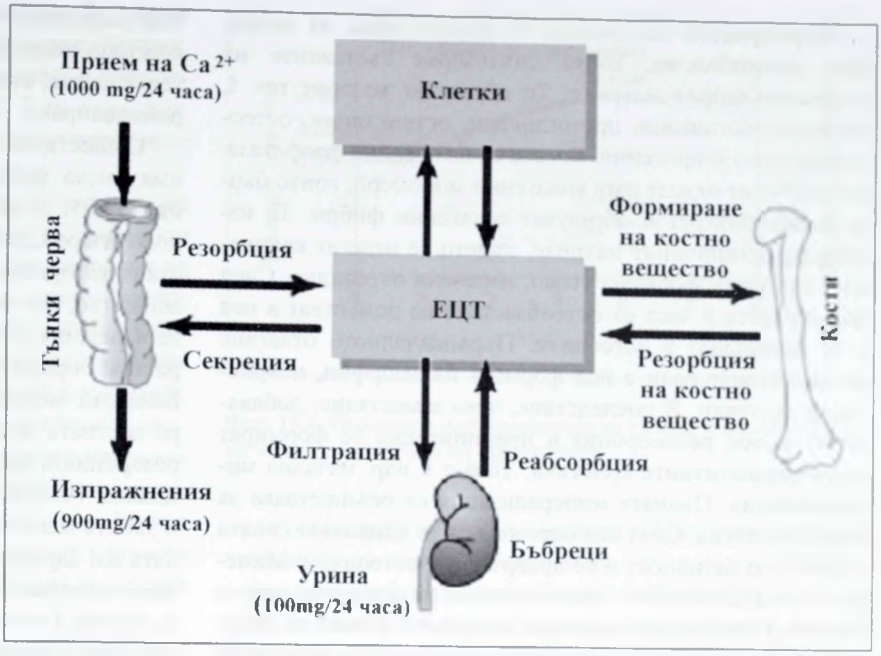
Основни източници на ***калций*** за организма са млякото, сиренето, орехите, бобовите и зърнените храни. Калцият е от малкото хранителни съставки, чиято резорбция в тънките черва се регулира под действие на витамин D_3.

Дневната нужда от калций е около 1.0 g, като около 35% от приемания калций се резорбира, а останалата част се отделя с изпражненията. По-киселото pH в проксималната част на тънкото черво, съдържанието на лактоза и оптималното съотношение Ca/P стимулират резорбцията. Калциевата резорбция се намалява от богатата на липиди храна и от високото съдържание на алкализиращи съставки. При бременност и кърмене нуждата от калций е увеличена с около 30%. Калциеви йони попадат в лумена на червата при секреция на храносмилателни сокове и поради олющване на клетки от чревната лигавица. Така около 90% от приетия калций се отделят с изпражненията (Фиг. 15.4).

Отлагането на калций в костите и зъбите в детска възраст е засилено, а след 10 годишна възраст започва да намалява. На 75 годишна възраст съдържанието на калций в костите при мъжа е с 10% по-ниско от това в средна възраст, а при жените е с 30% по-ниско.

В бъбречните гломерули се филтрира йонизираният и свързаният с аниони калций, но не и свързаният с плазмените белтъци калций. Около 60 % от филтрираният калций се реабсорбира в проксималните извити тубули, 10% в проксималните прави тубули. Твърде малко калций се реабсорбира в тънките рамена на бримката на Хенле. Около 20% от филтрирания калций се реабсорбират в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле. Около 8% се реабсорбират в дисталните извити тубули и 1-2% в кортикалните събирателни тубули. Така около 1% от филтрирания калций,

което е около 10% от приетия калций се екскретира с урината. Реабсорбцията на Ca^{2+} в проксималните тубули е пасивна и до голяма степен паралелна на натриевата и водната реабсорбция. Изотоничната реабсорбция на натриеви соли и вода увеличава концентрацията на Ca^{2+} в тубулната течност, което създава градиент за пасивна реабсорбция на Ca^{2+} чрез дифузия. Паратиреоидният хормон не повлиява реабсорбцията на калция в този сегмент на нефрона. В дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле основната част от Ca^{2+} се реабсорбира пасивно. Малка част от Ca^{2+} се реабсорбира чрез активен транспорт. Активният транспорт на калция в този сегмент на нефрона се повлиява от паратхормона и калцитонина. Дисталните извити тубули са основното място, където се регулира реабсорбцията на Ca^{2+} от паратхормона. Транспортът на Ca^{2+} в този сегмент на нефрона е активен. Паратхормонът увеличава калциевата реабсорбция, причинявайки увеличение на цикличния АМФ.



Фиг.15.4. Прием, обмяна и екскреция на калций. Въпреки, че обичайно основната част от калция се екскретира с изпражненията, бъбреците са в състояние силно да променят количеството екскретиран калций чрез промяна в тубулната му реабсорбция

Средният дневен прием на ***фосфати*** е близък до този на калция - около 1.0 g за възрастни. Необходимостта от фосфати е увеличена при бременност. Фосфатният баланс на организма обичайно е положителен до 20 годишна възраст, докато след 50 годишна възраст обикновено е отрицателен. Общото съдържание на фосфати в организма се изразява като количество фосфор и е 1.1 g за килограм т.м. За разлика от калция, резорбцията на фосфатите в червата е зависима пряко от приема им с храната. Фосфатите се резорбират в дванадесетопръстника и тънките черва чрез дифузия и чрез вторично активен транспорт. Почти цялото количество приети фосфати се резорбира в храносмилателната система с изключение на тази част от фосфатите, която се отделя с изпражненията заедно с екскретирания калций.

Регулацията на екскрецията на фосфатите с урината е основен начин за поддържане на баланса им. Неорганичните фосфати се филтрират в гломерулите. От филтрираното количество фосфати от 70 до 100%, обичайно 85%, се реабсорбира в бъбречните тубули. Основната част се реабсорбира в проксималните тубули чрез вторично активен транспорт с натрия. Когато концентрацията на фосфатите е под критичната стойност 1.0 mmol/l, те не се елиминират с урината. При увеличаване на плазмената концентрация над тази критична стойност, екскрецията на фосфати с урината е право пропорционална на увеличението. Следователно, бъбреците регулират концентрацията на фосфати в ЕЦТ, променяйки степента на екскрецията на фосфати в съответствие с плазмената им концентрация. Паратхормонът увеличава силно екскрецията на фосфати с урината, потискайки тяхната реабсорбция в проксималните тубули.

Костна тъкан

Костната тъкан е изградена от органична основа (*екстрацелуларен матрикс*) и *минерално вещество* в отношение 30:70. Матриксът е изграден главно от колагенни влакна, които имат характерно подреждане и придават на костите здравина на опън и от хомогенна субстанция, съставена от извънклетъчна течност и протеогликани, особено хондроитин сулфат и хиалуронова киселина. Минералното вещество се състои основно от хидроксиапатитни кристали ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), които съдържат калций и фосфор. В хидроксиапатитните кристали са включени 70% от цитратите в организма, 60% от магнезия, 50% от натрия, калий, карбонатни йони. Могат да се включват и елементи, нормално чужди за костите, като стронций, ураний, плутоний, олово, злато и други тежки метали. Малкият размер на апатитните кристали обуславя наличието на голяма повърхност за единица обем. Това създава възможност за бърза обмяна с плазмата на много съставки. Нормално, калциевите и фосфатните соли са разтворени в ЕЦТ. В костите тези соли се отлагат (кристализират) около колагенните фибри на матрикса. Ако костите са изградени само от неорганични соли те биха били твърде чупливи. Неорганичните кристали придават на костите устойчивост на натиск.

В костната тъкан се съдържат три вида клетки: остеобласти, остеокласти и остеоцити. *Остеобластите* произхождат от мезенхимните стволови клетки (от които се развиват още хондроцитите, адипоцитите, миобластите и фибробластите). Те съдържат мембранни рецептори за ПТХ и участват в образуването и минерализацията на костта. *Остеокластите* са големи многоядрени клетки, които произхождат от предшествениците на моноцитите. Те са клетките, които осъществяват резорбцията на костното вещество. *Остеоцитите* са плоски клетки с множество израстъци и връзки помежду си, разположени плътно в костния матрикс. Те произлизат от остеобластите и в крайна сметка се разрушават в резултат на апоптоза или фагоцитоза.

Формирането на костите се осъществява от активните *остеобласти*, които синтезират съставките на екстрацелуларния матрикс. Те образуват колаген тип I, глюкозаминогликани, протогликани, остеокалцин, остеонектин и сиалопротеини. Богати са на алкална фосфатаза. Колагенът се отделя като колагенни мономери, които бързо полимеризират и образуват колагенни фибри. Те изграждат органичният матрикс, където се отлагат калциевите соли и се формира тъкан, наречена остеоидна. След формирането й част от остеобластите се помещават в нея и се превръщат в остеоцити. Първоначалното отлагане на калциевите соли е под формата на аморфни, некристални съставки. В последствие, чрез заместване, добавяне на атоми, реабсорбция и преципитация се формират хидроксиапатитните кристали. Това е т. нар. начална минерализация. Пълната минерализация се осъществява за няколко месеца. След нея остеобластите намаляват своята секреторна активност и се превръщат в остеоцити. Минерализацията изисква нормална плазмена концентрация на калций и фосфати и зависи от активната форма на витамин D_3. Паратхормонът намалява образуването на колаген от остеобластите, а кортизолът потиска узряването на преостеобластите и превръщането им в остеобласти. Продължителното физическо натоварване стимулира остеобластната активност и калцификацията на костите.

Част от калциевите соли в костите остават в аморфно състояние. Това има голямо значение, защото точно тези соли се използват като източник за бързо извличане на калций от костите към ЕЦТ и представляват т.нар. *обменен калций*, (около 0.5-1.0% от общото количество на калция в организма), който винаги е в равновесие с Ca^{2+} в ЕЦТ. Значението на този обменен калций е, че той участва в бързите буфериращи механизми за запазване постоянството на концентрацията на Ca^{2+} в плазмата.

Остеоцитите са разположени в концентрични слоеве в костния матрикс и са свързани помежду си с множество израстъци, които ги свързват и с остеобластите на повърхността на костите. Тази организация създава условия за пренасяне на Ca^{2+} от вътрешността към повърхността на костите и от там към ЕЦТ. Този процес на пренос осъществяван от остеоцитите се нарича *остеоцитна остеолиза*. Той не намалява костната маса, но води до отнемане на Ca^{2+} от образуваните наскоро кристали. Остеоцитите са свързани с бързите промени в концентрацията на калция в плазмата. Те имат и остеолитични свойства, свързани с локалното, краткотрайно костно ремоделиране.

Остеокластите са големи многоядрени клетки с богато съдържание на киселa фосфатаза, много митохондрии, лизозоми и добре развит апарт на Голджи. По повърхността на нагъната им мембрана се извършва костната резорбция. Остеокластите извършват секреция на органични аниони (цитрати), които увеличават разтворимостта на минералната фаза, секреция на лактати, трансцелуларен транспорт на Ca^{2+} и Na^+. Остеокластите освобождават протеолитични ензими от лизозомите, които повлияват органичния матрикс, както и освободени от митохондриите киселини – лимонена, млечна и др., разтварящи солите. Компонентите на екстрацелуларния матрикс се разграждат от екстрацелуларни колагенази, протеогликанази, протеолитични катепсини. Процесът на резорбция на костния матрикс не води само до освобождаване на Ca^{2+}. Той разрушава и самия матрикс и води до намаление на костната маса. Костната резорбция, осъществявана от остеокластите, е свързана предимно с дълготрайното костно ремоделиране.

Съществува погрешна представа, че костната тъкан има ниска функционална активност. Във всеки момент около 20% от костното вещество се намират в процес на ново изграждане (*ремоделиране*). Ремоделирането представлява процес на непрекъснато резорбиране на костно вещество, последвано от изграждане на нов матрикс и минерализация. Костната маса се увеличава през периода на растеж поради лекия превес на процесите на формиране. Балансът между формирането и резорбцията стабилизира костната маса до към 50-годишна възраст, след което резорбцията надделява и общата костна маса бавно намалява. Ремоделирането запазва устройството на костите и зъбите максимално ефективно и така поддържа нормалната им здравина. В детска възраст скоростта на резорбция и отлагане е голяма, а в напреднала възраст тя е доста по-малка. Съответно на това костите при деца са по-слабо чупливи в сравнение с костите в зряла и особено в напреднала възраст. Ремоделирането създава условия за постоянно отлагане и отделяне на калций от костите и зъбите. Обмяната на калция между ЕЦТ и костите подпомага поддържането на калциевия баланс и има съществено значение за осъществяването на калциевата хомеостаза в организма. Ремоделирането на костта се регулира от значителен брой допълнителни фактори – както местни (растежни фактори, цитокини), така и хормонални. В този сложен процес участват и витамин D_3, калцитонинът, растежният хормон, андрогените и естрогените.

Регулация на калциево-фосфатната обмяна

Плазмената концентрация на Ca^{2+} се регулира изключително прецизно в много тесни граници. Регулирането на *калциевата хомеостаза* включва незабавни промени, насочени към поддържането на постоянна концентрация на свободни калциеви йони в плазмата. Тя е свързана предимно с бързата обмяна на калция между костите и ЕЦТ и в по-малка степен с промени в екскрецията на калций с урината. Регулацията на *калциевия баланс* включва по-бавни промени, насочени към поддържане на постоянно общо количество на Ca^{2+} в организма. В случая по-голямо е значението на промените на резорбцията на Ca^{2+} в храносмилателната система и на регулацията на калциевата екскреция с урината. Контролът на калциевия баланс осигурява прием на Ca^{2+}, еквивалентен на екскрецията на Ca^{2+} за дълъг период от време.

Поддържането на постоянна плазмена концентрация на свободни Ca^{2+} се различава от регулацията на плазмената концентрация на натрия и калия. Хомеостазата на натрия и калия се поддържа основно чрез регулиране на екскрецията им с урината, защото приемът им не е подложен на прецизна регулация. Резорбцията на Ca^{2+} в храносмилателния тракт се контролира в зависимост от калциевия статус в организма. Освен това, костите са голям резервоар за Ca^{2+}, който може да поддържа в тесни граници концентрацията им в плазмата, когато приемът на Ca^{2+} с храната стане твърде нисък. Подобен голям резервоар за Na^+ и K^+, подло-

жен на контрол няма в организма. Обмяната на Ca^{2+} между ЕЦТ и костите също подлежи на хормонален контрол. Около 1% от калция в костите в даден момент е лабилен и може да се обменя лесно и бързо с ЕЦТ. Това е калцият, който служи като източник за поддържане постоянството на концентрацията на Ca^{2+} в плазмата.

В калциевата хомеостаза и баланс са включени *три места* - кости, бъбреци, храносмилателна система, *три хормона* - паратхормон, калцитонин и активната форма на витамин D_3 и *три типа клетки в костите* - остеобласти, остеокласти и остеоцити. Паратхормонът, калцитонинът и активната форма на витамин D_3 регулират концентрацията на йонизирания (свободния) калций в плазмата. Плазмената концентрация на Ca^{2+} се поддържа забележително постоянна независимо от твърде големите вариации в приема на калций с храната. Основният фактор, регулиращ плазменото ниво на свободните калциеви йони е паратхормонът (ПТХ), който през целия живот използва костите като депо от което изтегля калций, за да поддържа плазменото му ниво.

Паратхормонът (ПТХ) запазва калция за организма и елиминира фосфатите (виж Ендокринна система).

При понижение на плазмената концентрация на Ca^{2+} се стимулират директно секреторните клетки на паращитовидните жлези и секрецията на ПТХ се увеличава и обратно, тя намалява при увеличението на Ca^{2+} в плазмата. Промените в секрецията на паратхормона в отговор на промени в плазмената концентрация на Ca^{2+} се извършват много бързо по механизма на отрицателната обратна връзка без участието на други хормони или нервни структури. Секрецията на ПТХ не се повлиява директно от промени в концентрацията на плазмените фосфати. Увеличението на плазмените фосфати, обаче води бързо до намаляване на Ca^{2+} в плазмата, което всъщност стимулира секрецията на паратхормона. При хронична хипомагнезиемия се потиска секрецията на ПТХ и отслабва отговорът на прицелните му клетки. Активната форма на витамин D_3 потиска секрецията на ПТХ, но е необходима за да се проявят в максимална степен ефектите му. Съществуват циркадни вариации в секрецията на ПТХ, вероятно независими от плазмената концентрация на Ca^{2+}. Най-високо е нивото на ПТХ вечер.

Действие на ПТХ в костите: Паратхормонът придвижва Ca^{2+} от костите към плазмата по два начина: **1**. Чрез бързо придвижване на Ca^{2+} към плазмата от малкия, лабилен басейн за Ca^{2+} в костната течност. Най-ранният ефект на паратхормона е придвижване на Ca^{2+} от костната течност към плазмата, без това да е съпроводено от придвижване на PO_4^{3-} през остеоцитно-остеобластната мембрана. **2**. Стимулирайки костната резорбция.Така той предизвиква бавно преминаване в плазмата на Ca^{2+} и на PO_4^{3-} от стабилния басейн за Ca^{2+} в хидроксиапатитните кристали. ПТХ стимулира остеобластите, които отделят простагландини, интерлевкин-1 и левкотриени. Те предизвикват остеолиза. При продължителна секреция на паратхормон се формират пространства в костите с намалено съдържание на Ca^{2+}, изпълнени с много големи остеокласти. Ca^{2+} попадат от костите в ЕЦТ и плазмената концентрация на Ca^{2+} се повишава. При разграждането на хидроксиапатитните кристали в плазмата попадат и PO_4^{3-}. Увеличението на плазмената концентрация на PO_4^{3-} би довело до промяна

Фиг. 15.5. Промени в концентрацията на калций и фосфати в плазмата след приложение на паратхормон

на отношението между калциевите и фосфатни йони и до тенденция за обратно отлагане на Ca^{2+} в костите. Потискайки реабсорбцията на фосфати в бъбречните тубули, паратхормонът води до намаляване на плазменото ниво на фосфатите и така предпазва от отлагане на Ca^{2+} в костите. ПТХ има обаче и анаболен ефект върху костите, тъй като увеличава общата костна маса. В костите както и в бъбреците ПТХ води до образуването на цикличен АМФ като вътреклетъчен посредник.

Действие на ПТХ в бъбреците. Паратхормонът проявява три ефекта в бъбреците: **1**. Увеличава реабсорбцията на Ca^{2+} предимно в дисталните извити тубули и по-слабо в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле и екскрецията им с урината намалява **2**. Потиска реабсорбцията на фосфати в проксималните бъбречните тубули и увеличава екскрецията на фосфати с урината. Този ефект настъпва бързо и позволява да се елиминират от организма фосфатите, отделени от костите в резултат на действието на самият паратхормон. **3**. Засилва превръщането на 25-хидроксихолекалциферола в активната форма на витамин D_3 (1, 25-дихидроксихолекалциферол).

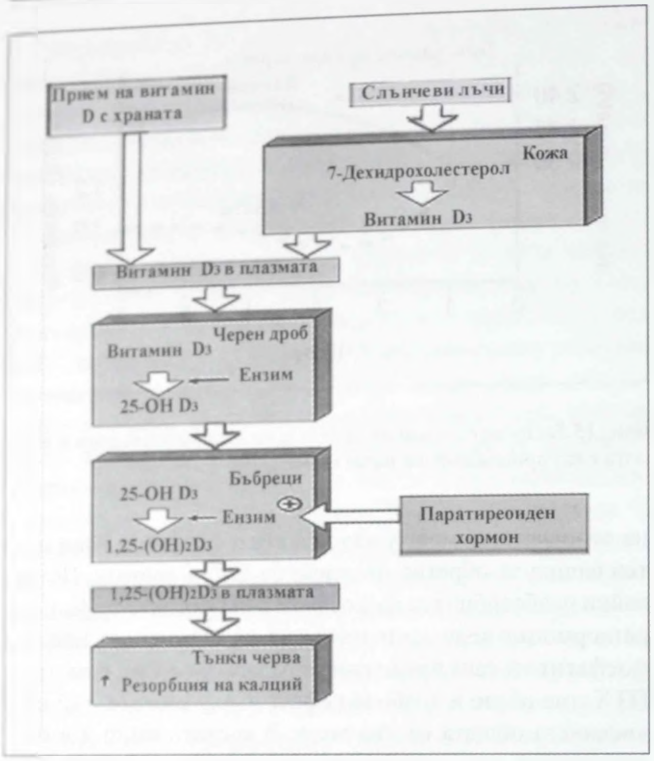
Действие на ПХ в тънките черва. Паратхормонът увеличава резорбцията на Ca^{2+} и на PO_4^{3-} в тънките черва. Това става индиректно, засилвайки образуването на активна форма на витамин D_3 в бъбреците. Самият витамин директно увеличава резорбцията на Ca^{2+} и на PO_4^{3-}.

Паратхормонът увеличава концентрацията на Ca^{2+} в плазмата и намалява концентрацията на фосфатите, действайки на трите прицелни места: *кости, бъбреци и храносмилателна система.* Ефектите на паратхормона и на трите места на действие спомагат за увеличаването на плазмената концентрация на Ca^{2+}. Действието на паратхормона върху костите и храносмилателната система, което води до увеличаване на плазмената концентрация на фосфатите, обаче се неутрализира от действието на хормона в бъбреците, където той увеличава екскрецията на фосфати с урината и това води до намаляване на плазмената концентрация на фосфатите (Фиг.15.5).

Калцитонинът се образува от парафоликуларните С клетки на щитовидната жлеза.

Основният регулатор на секрецията на калцитонин е концентрацията на Ca^{2+} в плазмата. Увеличението й стимулира секрецията на калцитонин, докато намалението й потиска секрецията му (виж Ендокринна система).

Калцитонинът предпазва от поява на хиперкалциемия.



Фиг.15.6. Етапи в синтезата на активната форма на витамин D_3

Той бързо намалява концентрацията на Ca^{2+} в плазмата чрез ограничаване придвижването на Ca^{2+} през остеоцитно-остеобластната мембрана. Този бърз ефект е сравнително кратък. Освен това, калцитонинът дълготрайно намалява костната резорбция, потискайки активността на остеокластите. Това понижава плазмената концентрация на Ca^{2+} и на PO_4^{3-}. Хипокалцемичният и хипофосфатемичният ефект на калцитонина са резултат изцяло от действието на хормона върху костите. Калцитонинът увеличава вътреклетъчната концентрация на цикличен АМФ в прицелните клетки.

Калцитонинът е физиологичен антагонист на паратхормона по отношение на калция. По отношение на фосфатите, обаче той има същият ефект както паратхормона - понижава плазменото им ниво. Фосфатите, които напускат ЕЦТ навлизат в костите.

Калцитонинът има значение за запазване на интегритета на костите при наличие на големи нужди от Ca^{2+} при бременност и кърмене. Калцитонинът в плазмата е по-нисък при жените в сравнение с мъжете. Концентрацията му в плазмата намалява с напредване на възрастта. Счита се, че това е една от причините за появата на остеопороза у жените след менопаузата.

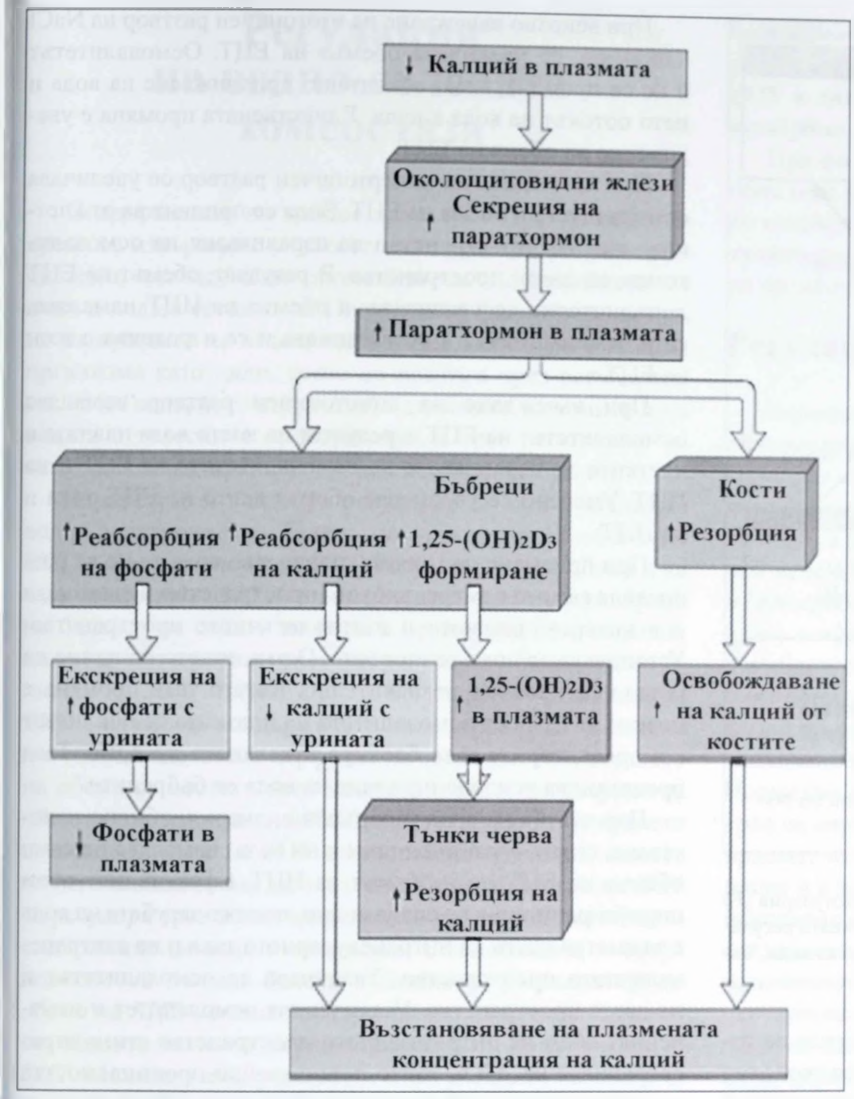
Активна форма на витамин D_3. Първият етап от образуването на активната форма на витамин D_3 се извършва в кожата от прекурсора 7-дехидрохолестерол под влияние на ултравиолетовите лъчи на слънцето. При недостатъчно излагане на кожата на действието на слънчевите лъчи се налага част от витамин D_3 да се приема с храната. Най-богатите хранителни източници на витамин D_3 са рибата, черният дроб, жълтъкът на яйцето (виж Витамини). Образуваният витамин D_3 (холекалциферол) е неактивен, докато не претърпи две хидроксилирания (Фиг.15.6).

Първото е на 25-то място и се извършва в черния дроб. Процесът на образуване на 25-хидроксихолекалциферола в черния дроб се регулира по механизма на отрицателната обратна връзка от собствената му концентрация в плазмата. Така се поддържа постоянна концентрацията на 25-хидроксхолекалциферола независимо от промените в количеството на наличния витамин D_3. Това предпазва организма от появата на хиповитаминоза D_3. Веднъж образуван 25-хидроксихолекалциферолът е стабилен само няколко седмици, докато витамин D_3 може да да се съхранява в черния дроб с месеци. Следователно, контролирането на превръщането на холекалциферола в 25-хидроксикалциферол запазва резервите от витамин D_3 на организма. В бъбреците 25-хидроксикалциферолът се хидроксилира и на 1-во място и се получава 1,25-дихидроксихолекалциферол /1,25-$(OH)_2$-D_3/. Това е активната форма на витамин D_3 (Фиг.15.6). Превръщането се извършва в проксималните извити тубули. За това превръщане е необходимо участието на паратхормона, тъй като бъбречните ензими, които стимулират получаването на активната форма на витамин D_3 се активират от ПТХ.

При потисната секреция на ПТХ почти не се образува 1,25-дихидроксихолекалциферол, а се образува 24,25-дихидроксихолекалциферол, който има твърде слаб ефект. Покачването на плазмената концентрация на Ca^{2+} потиска секрецията на ПТХ и формирането на 1,25-дихидроксихолекалциферола е силно намалено. При тази ситуация намалява резорбцията на Ca^{2+} в тънките черва и реабсорбцията в бъбречните тубули и не се наблюдава придвижване на Ca^{2+} от костите към ЕЦТ. В резултат на всичко това концентрацията на Ca^{2+} в плазмата се връща към нормата. Увеличението на плазмената концентрация на PO_4^{3-} потиска активирането на витамин D_3, докато намалението й засилва активирането му. Намалението на концентрацията на Ca^{2+} в плазмата стимулира образуването на витамин D_3. Следователно, ПТХ и хипокалциемията стимулират образуването на витамин D_3, докато хиперфосфатиемията я потиска. Когато действието на ПТХ съвпада със състояние на хипокалциемия, ефектите се потенцират.

Образуването на витамин D_3 се стимулира от калцитонина и се потиска от собствената му продукция. Растежният хормон и пролактинът стимулират освобождаването на витамин D_3. По време на растеж, при бременност и при лактация, когато нуждите от калций са по-големи, освобождаването на витамин D_3 се увеличава от пролактина и растежния хормон. В дългосрочен план витамин D_3 намалява образуването на ПТХ и стимулира образуването на калцитонин.

Ефекти на активната форма на витамин D_3: **1.** *Увеличаване на резорбцията на* Ca^{2+} *в тънките черва.* Голямата част от приетия с храната калций обичайно не се резорбира и се елиминира с изпражненията. Когато е необходимо, приетият с храната калций се резорбира под влияние на активната форма на витамин D_3. Резобцията на Ca^{2+} се контролира пряко от активната форма на витамин D_3, и косвено от ПТХ, който засилвайки формирането на активната форма на витамин D_3, може да увеличи калциевата резорбция в тънките черва. Под действие на активната форма на витамин D_3 в клетките на чревната лигавица се образува специфичен белтък, който осигурява свързването и пренасянето на калция. Този белтък се нарича "калций-свързващ протеин". Този протеин остава в клетките няколко седмици след прекратяване на действието на 1,25-дихидроксихолекалциферола. Така се осъществява един продължителен ефект. **2.** *Увеличаване на реабсорбци-*



Фиг.15.7. Хомеостаза на плазмената Ca^{2+} концентрация

ята на неорганичните фосфати в тънките черва. Наред със засилената резорбция на Ca^{2+}, активната форма на витамин D_3 засилва и резорбцията на PO_4^{3-} в тънките черва. **3**. *Витамин D_3 увеличава чувствителността на костите към действието на ПТХ.*

Дефицит на витамин D_3 води до рахит у деца или остеомалация у възрастни - налице е намалена минерализация на екстрацелуларния матрикс на костите. Влиянието върху минерализацията е индиректно чрез регулиране на набавянето за организма на калций от храната. При липса на калций образуването на хрущялната тъкан и на органичните съставки на костната тъкан продължава да се извършва нормално, но поради намаленото отлагане на калций костите стават меки и лесно се деформират. При продължително лечение с кортикостероиди, витамин D_3 се превръща в неактивни метаболити и настъпва деминерализация на костите. При бъбречни и чернодробни заболявания е намалено образуването на витамин D_3.

При резки промени в приема на калций или фосфати в екстрацелуларното пространство попадат големи количества от тях. Плазмената концентрация се запазва относително постоянна чрез бърза обмяна с т.нар. *обменен калций* в костите (около 0.5-1.0% от общото количество на калция в организма или 5-10 грама калций), който винаги е в равновесие с Ca^{2+} в ЕЦТ. Калциевите соли в костите, които са в аморфно състояние са главно под формата на $CaHPO_4$. Поради високата разтворимост и лесното отлагане на тези соли, при всяка промяна в концентрацията на калция или фосфатите в ЕЦТ бързо се установява отлагане или отнемане на калций или фосфати. Тази реакция е много бърза поради голямата сумарна площ на калциевите соли в аморфно състояние. Освен това, в митохондриите на много клетки, по-специално в черния дроб и тънките черва, се намира голямо количесво обменен калций, който също участва в поддържането на концентрацията на Ca^{2+} в ЕЦТ. Обменният калций има важно буфериращо действие, което се включва преди да се задействат хормоналните регулаторни системи. Затова той се означава като *първа защитна линия*.

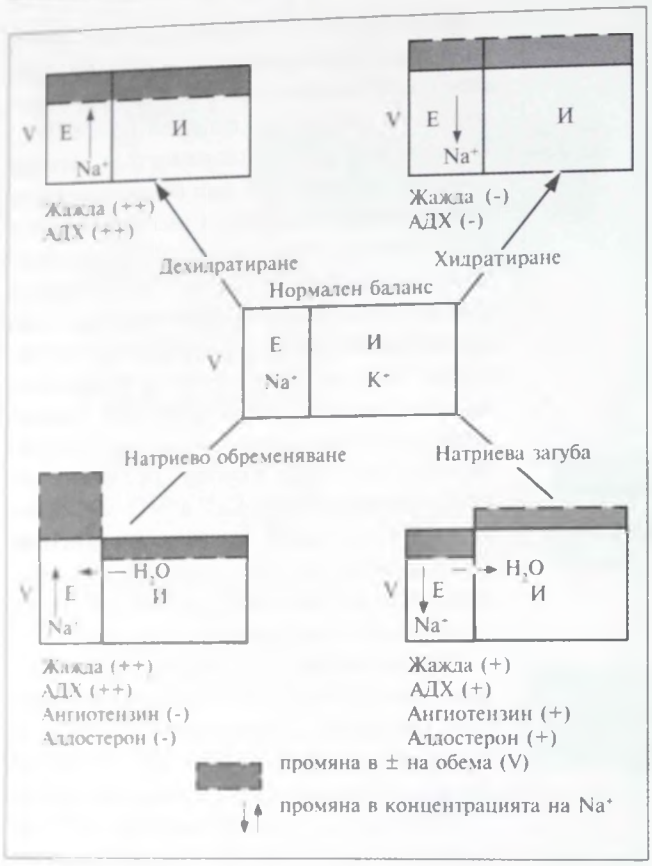
При промяна в плазменото ниво на калция малко по-късно се включват хормоналните регулаторни механизми, действащи на принципа на отрицателната обратна връзка. Те се означават като *втора защитна линия*.

ПТХ е главният регулатор на Ca^{2+} хомеостаза в организма. В детска възраст и послабо в зряла възраст калцитонинът стимулира отлагането на калций в костите. Действието на витамин D_3 е сравнително бавно и той не допринася за бързата регулация на концентрацията на Ca^{2+} в плазмата. ПТХ и витамин D_3 са от съществено значение за поддържането на Ca^{2+} баланс на организма, т.е. за постигане на равновесие между приема и елиминирането на Ca^{2+} от организма. При намаление на приема на Ca^{2+} с храната, намалението на плазмената концентрация на калция стимулира секрецията на ПТХ. Отделеният ПТХ има две важни действия за поддържане на калциевия баланс: **1**. Увеличава реабсорбцията на Ca^{2+} в бъбречните тубули и намалява загубата на калциеви йони с урината. **2**. Активира витамин D_3, който увеличава резорбцията на попадналия с храната калций в храносмилателната система (Фиг.15.7).

Концентрацията на фосфатите в плазмата не се контролира в толкова тесни граници както концентрацията на Ca^{2+}. Концентрацията на фосфатите се регулира директно от витамин D_3, който увеличава резорбцията на фосфати в тънките черва и индиректно чрез включване на паратхормона. Трябва да се отбележи, че балансът на Ca^{2+} не се нарушава при тези промени.

Динамика на обема и осмолалитета на телесните течности

Приетите в организма соли и вода постъпват първо в екстрацелуларното пространство. Обмяната на вода и на



Фиг. 15.8. Динамика на телесните течности - екстрацелуларна (Е) и интрацелуларна (И) и на факторите, участващи в тяхната регулация при загуба на вода, приемане на големи количества вода, натриево обременяване и натриево обедняване

разтворени вещества между ИЦТ и околната среда се извършва през ЕЦТ. Всички клетъчни мембрани са свободно проницаеми за вода. Тя се придвижва през капилярната стена в зависимост от съотношението между хидростатичното и колоидоосмотичното налягане, а през мембраните на клетките единствено чрез осмоза. Хидростатичното налягане на интерстициалната течност и на вътреклетъчната течност е много ниско и на практика еднакво. Осмотичното придвижване на вода през стените на капилярите е резултат от големите разлики в съдържанието на белтъци между плазмата и интерстициалната течност, докато осмотичното придвижване на вода през клетъчните мембрани е резултат от разлики в концентрацията на йоните между ЕЦТ и ИЦТ. Осмолалитетите на ЕЦТ и на ИЦТ са еднакви, защото сумарните осмотични концентрации на всички разтворени вещества са еднакви екстра- и интрацелуларно. При промяна на осмолалитета на ЕЦТ спрямо този на ИЦТ се извършва придвижване на вода и при обичаен воден и солеви прием както обемът на общата телесна течност, така и обемът на ЕЦТ и на ИЦТ остават постоянни. Това определено важи и за обема на кръвта. Обемът на ЕЦТ и на ИЦТ може да се променя значимо при приемане на големи количества вода, при дехидратация, обилни изпотявания, венозна инфузия на различни разтвори, загуба на големи количества течности от храносмилателната система или от бъбреците. При промяна в обема и състава на ЕЦТ за кратък период от време, вода се придвижва от място с по-ниска концентрация на разтворените вещества към място с по-висока концентрация до изравняването им.

При венозно въвеждане на изотоничен разтвор на NaCl например, се увеличава обемът на ЕЦТ. Осмолалитетът й не се променя, няма осмотично придвижване на вода и нето потокът на вода е нула. Единствената промяна е увеличение на обема на ЕЦТ.

При въвеждане на хипертоничен разтвор се увеличава осмолалитета и обема на ЕЦТ. Вода се придвижва от клетките към ЕЦ пространство до изравняване на осмолалитетите на двете пространства. В резултат, обемът на ЕЦТ допълнително се увеличава, а обемът на ИЦТ намалява, като осмолалитетът й се увеличава и се изравнява с този на ЕЦТ.

При въвеждане на хипотоничен разтвор намалява осмолалитетът на ЕЦТ, в резултат на което вода навлиза в клетките до изравняване на осмолалитетите на ЕЦТ и на ИЦТ. Умерено се увеличава обемът както на ЕЦТ, така и на ИЦТ.

При приемане на голямо количество вода тя не се разпределя само във вътресъдовото пространство, а също така и в интерстициалното и вътреклетъчното пространство. Установява се ново равновесие. Осмотичното налягане на кръвта се променя незначително. Когато тази промяна е повече от 1.5% от осмолалитета на плазмата се повлияват осморецепторите и се блокира отделянето на АДХ. Това предизвиква усилено отделяне на вода от бъбреците.

При загуба на вода (повръщане, диария, обилно изпотяване, силно ограничен прием на вода) намалява не само обемът на ЕЦТ но и обемът на ИЦТ. Ефективният обем циркулираща кръв не спада силно, понеже загубата на вода е за сметка както на интрацелуларното така и на екстрацелуларното пространство. Увеличава се осмолалитетът и на двете пространства. Увеличеният осмолалитет и намаленият обем на интравазалното пространство стимулират секрецията на АДХ, който повишавайки проницаемостта на дисталните и събирателните бъбречни тубули за вода, увеличава водната реабсорбция и намалява загубата на вода с урината. При дехидратация поради силна загуба на вода се активира и центъра на жаждата.

При увеличение на вноса на Na^+ с храната нараства осмолалитетът на ЕЦТ. Вода от ИЦТ преминава към ЕЦТ и увеличава обема й. Повишава се осмолалитетът на ИЦТ и се намалява нейният обем. При хиперосмолалитет се понижава чувствителноста на клетките, секретиращи алдостерон от кората на надбъбрека.

При приемане на бедна на сол диета (намаление на Na^+ в ЕЦТ без загуба на вода) в ИЦ пространство навлиза вода и се увеличава неговия обем. Осмолалитетът на ЕЦТ и на ИЦТ намалява (Фиг. 15.8).

В случаите, при които се налага венозно прилагане на разтвори, за да се осигури храненето на пациента, обичайно се използват разтвори на глюкоза и на аминокиселини. Добавят се и соли, докато разтворът стане изотоничен. След метаболизирането на глюкозата и аминокиселините остава осмотично свободна вода, която се елиминира от бъбреците.

Следователно, отделните пространства изграждат единна система, подобна на скачени съдове, което не позволява резки промени във водното или солевото съдържание на кръвта. След тези бързи промени, причинени от придвижването на вода между ЕЦТ и ИЦТ следва включване на регулаторни механизми с участието на редица хуморални фактори.

Регулация на водно-солевата хомеостаза

Поддържането на хомеостазата на вътрешната течна среда се извършва с участието на прецизни регулаторни системи, съгласуващи промените на съдържанието на соли и вода в организма. Получава се фино координиране на нуждите на отделните органи и системи с тези на организма като цяло, което се постига чрез регулиране вноса на вода, чрез вътрешната динамика на солите и на водата в телесните пространства и чрез регулиране на тяхното елиминиране от специализираните органи.

Параметрите, които се регулират за да се поддържа водно-електролитния баланс на организма са *обема* на ЕЦТ и *осмолалитета* на ЕЦТ. Регулирането на обема и на осмолалитета на ЕЦТ се осъществява чрез контролиране на баланса на соли и на вода в организма. Две отделни, но тясно интегрирани системи регулират обема и осмолалитета на ЕЦТ (Таблица 15.1). Регулирането на обема на ЕЦТ е важно за поддържането на артериалното налягане и с това на адекватна перфузия на органите. Регулирането на обема се постига чрез мониториране и регулиране на общото съдържание на NaCl в организма. Регулирането на осмолалитета на ЕЦТ е от особено значение, защото от него зависи обема на клетките. Осмолалитетът на ЕЦТ се регулира чрез мониториране и контролиране на общото съдържание на вода в организма. Следователно, *поддържането на солевия баланс е важно за регулацията на обема на ЕЦТ, докато поддържането на водния баланс е от основно значение за регулацията на осмолалитета на ЕЦТ.* Механизмите, участващи в регулацията на обема и на осмолалитета на телесните течности са тясно свързани. Контролирането на осмолалитета на ЕЦТ предотвратява промени в обема на ИЦТ, защото водата се движи чрез осмоза от място с по-ниска осмотична концентрация (повече вода) към място с по-висока осмотична концентрация (по-малко вода), т.е. от пространство с по-нисък осмолалитет към пространство с по-висок осмолалитет. Чрез регулиране на осмолалитета на ЕЦТ се избягва ненужното придвижване на вода в или от клетките.

Единствено плазмата е подложена директно на регулация на нейния обем и състав. Поради свободния обмен на вода и разтворени вещества (с изключение на плазмените белтъци) между плазмата и интерстициалната течност, регулирането на обема и на състава на плазмата е фактически регулиране и на обема и състава на цялата ЕЦТ. ИЦТ се повлиява от промените в ЕЦТ в зависимост от проницаемостта на клетъчните мембрани.

При физиологични условия, регулацията на плазмения обем и на плазмения осмолалитет се извършва относително независимо. При резки промени в обема и осмолалитета организмът регулира бързо и прецизно обема за сметка на временно забавяне в регулацията на осмолалитета.

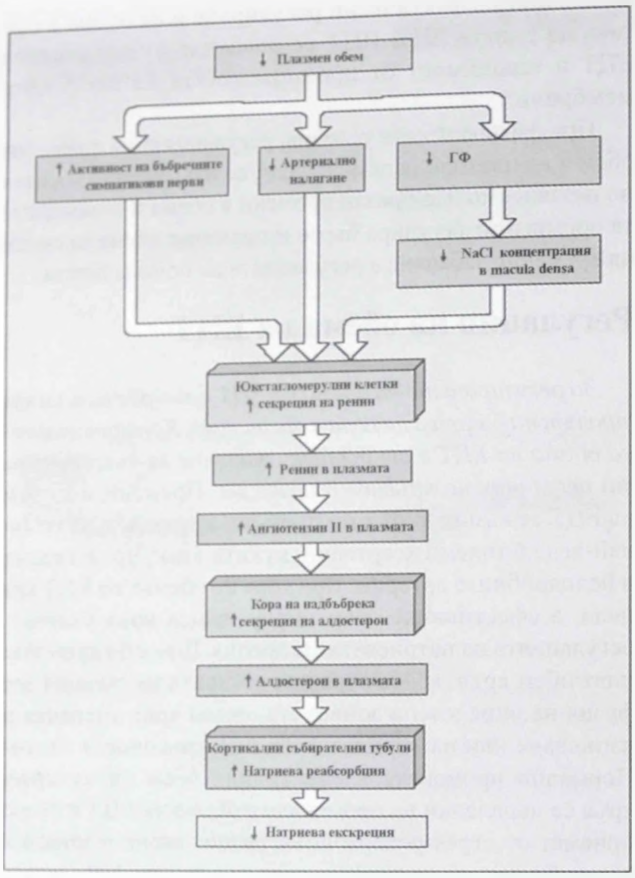
Регулация на обема на ЕЦТ

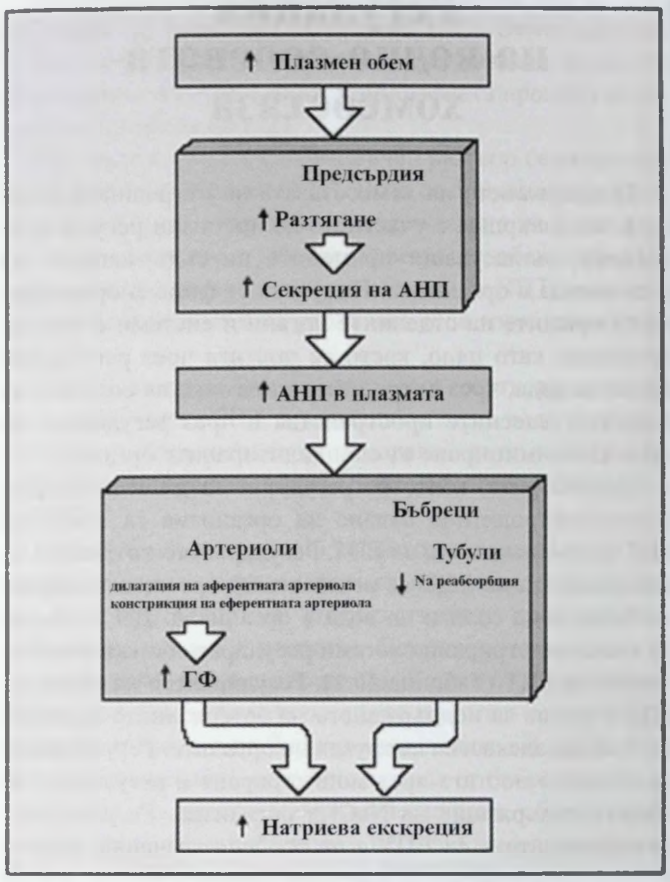
За регулирането на обема на ЕЦТ е твърде важен контролът на баланса на соли в организма. Контролирането на обема на ЕЦТ е от особено значение за дълготрайната регулация на кръвното налягане. Промените в обема на ЕЦТ се възприемат като промени в кръвното налягане, най-вече в големите артерии, кухите вени, предсърдията и белодробните артерии. При това не обемът на ЕЦТ като цяло, а ефективният обем циркулираща кръв участва в регулацията на натриевата екскреция.Това е функционалният обем кръв, който отразява степента на тъканна перфузия на определени зони, установена чрез степента на изпълване или налягането в техните кръвоносни съдове. Нормално промените в ефективния обем циркулираща кръв са паралелни на промените в обема на ЕЦТ и се възприемат от стреч-рецепторите, разположени в зоната на ниско и в зоната на високо кръвно налягане. Na^+ заедно с основните екстрацелуларни аниони Cl^- и HCO_3^-, допринасят за около 90% от общия осмолалитет на ЕЦТ. Тъй като осмотичното постоянство се поддържа чрез определено съотношение между водата и разтворените вещества, общото количество натриеви соли в ЕЦТ ще определят следователно обема на ЕЦТ, т.е. обемът на последното зависи преди всичко от контролирането на солевия баланс. Като правило се консумират повече соли в сравнение с нуждите на солевия баланс поради задоволяване на вкусови желания, а не на необходимост от регулация на солевия апетит, т.е. на физиологична потребност. Солите се елиминират чрез урината, потта и изпражненията. Елиминирането чрез последните не е подложено на контрол. Загубата на солите с потта е частично регулирана, защото количеството на образуваната пот е в зависимост не от нуждите на водно-солевия баланс, а от нуждите на терморегулацията. Алдостеронът намалява съдържанието на Na^+ в образуваната пот. Екскрецията на соли с урината с цел поддържане на водно-солевия баланс на организма се извършва твърде прецизно от бъбреците. За разлика

Таблица 15.1 Сравнение между системите, регулиращи обема и осмолалитета на ЕЦТ.

	Регулация на ЕЦО	Регулация на осмолалитета
Какво се регулира	Ефективния обем циркулираща кръв	Плазмения осмолалитет
Рецептори	Стреч рецептори в белодробни съдове, предсърдия, бъбречна аферентна артериола, каротидна и аортна дъга	Хипоталамични осморецептори
Еферентни пътища	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система, симпатикус, АДХ, АНП	АДХ, Жажда
Ефектори	Сърце, съдове Бъбреци	Бъбреци Мозък – прием на вода
Повлияни функции	Кръвно налягане Натриева екскреция	Бъбречна водна екскреция Прием на вода

АДХ – антидиуретичен хормон; АНП – атриален натриуретичен пептид





Фиг. 15.9. Роля на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и на атриалния натриуретичен пептид в регулацията на плазмения обем

от много други бъбречни механизми на регулация, бъбречната екскреция на натрий зависи от *количеството* на натрия в организма, а не от натриевата концентрация в ЕЦТ. Бъбреците увеличават натриевата екскреция в отговор на увеличение на обема на ЕЦТ, а не на увеличение на екстрацелуларната натриева концентрация. Чрез регулиране на екскрецията на електролити с урината бъбреците запазват общото им количество в ЕЦТ, независимо от значимите промени, които могат да възникнат във вноса с храната или в елиминирането от организма при обилни изпотявания или диария. В резултат на поддържането на постоянството на общото съдържание на Na^+ в ЕЦТ се поддържа постоянен и нейният обем.

Стреч-рецептори (*барорецептори*) се намират в сино-каротидната и аортната зони, аферентните артериоли на гломерулите. Стреч-рецептори (*обемни рецептори*) се намират в двете предсърдия, в долната куха вена, белодробните съдове. *Рецептори за Na^+* са установени в латералния хипоталамус, третия мозъчен вентрикул и macula densa на бъбрека. Информацията за промените в обема на телесните течности и за съдържанието на Na^+ достигат до задната хипоталамична област. Тук се обработва получената информация за настъпилите промени в обема и състава на телесните течности. От тук тръгват еферентни импулси, като се включват различни изпълнителни звена: **1.** *Бъбречни нерви.* При увеличаване на бъбречната симпатикова активност се покачва бъбречното съдово съпротивление и намалява ГФ, увеличава се тубулната реабсорбция на натрий и секрецията на ренин. **2.** *Ренин-ангиотензин-алдостеронова система.* Активността на ангиотензин II се определя от секрецията на ренин от грануларните клетки на ЮГА. Секрецията на ренин се стимулира чрез три механизма **а**/ При намаление на артериалното налягане, понижението на ефективния обем циркулираща кръв се възприема от барорецепторите, локализирани в сънната артерия и дъгата на аортата. Информацията от тях достига до медуларния сърдечно-съдов център, увеличава се активността на симпатикуса към клетките на ЮГА и секрецията на ренин. **б**/ Понижението на концентрацията на Na^+ и Cl^- в тубулната течност стимулира секрецията на ренин. **в**/ Намалението на бъбречното перфузионно налягане, възприето от стреч-рецепторите в аферентната артериола, води до увеличаване секрецията на ренин. Образуваният ангиотензин II увеличава реабсорбцията на Na^+ в проксималните части на нефрона, има силен съдосвиващ ефект, стимулира центъра на жаждата и секрецията на АДХ. Ангиотензин II стимулира секрецията на алдостерон, който увеличава реабсорбцията на Na^+ в дисталните и събирателните бъбречни тубули. Ангиотензин II играе ключова роля в отговора на организма при хиповолемия, хипотония, хипонатремия. **3.** *Антидиуретичен хормон.* При силно намаление на ефективния обем циркулираща кръв се освобождава АДХ, който освен, че причинява вазоконстрикция, стимулира водната реабсорбция в дисталния отдел на нефрона, но също така стимулира и натриевата реабсобция в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле. **4.** *Атриален натриуретичен пептид.* АНП се образува и отделя от мускулните клетки на предсърдията на сърцето при увеличение на обема на ЕЦТ. АНП увеличава екскрецията на Na^+ с урината и количеството на

отделената урина, понижава кръвното налягане и потиска секрецията на ренин, алдостерон и АДХ. Понижението на ефективния обем циркулираща кръв потиска освобождаването на АНП и натриевата екскреция с урината намалява (Фиг. 15.9).

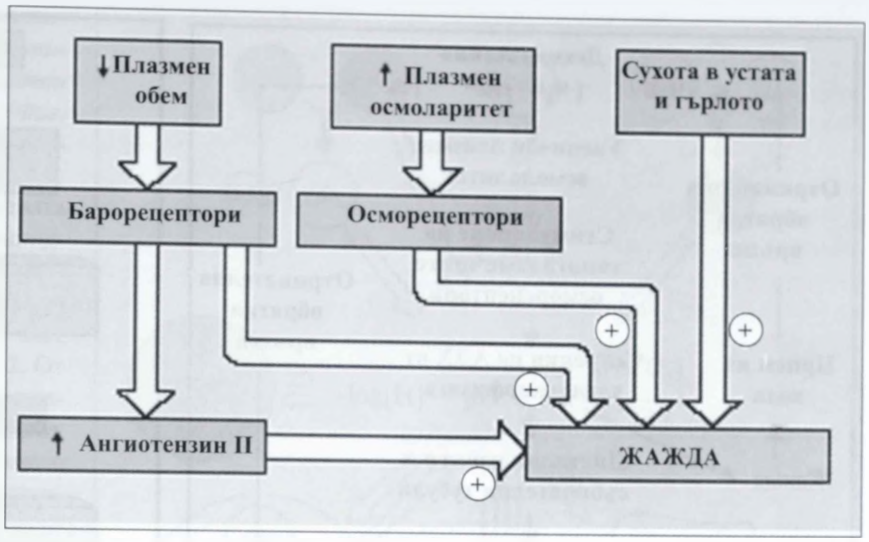
Поради централната роля на Na^+ в регулацията на обемната хомеостаза, в регулацията на неговата екскреция са включени множество регулаторни фактори. Основният орган, към който са адресирани тези многобройни еферентни влияния и който е от изключително значение за поддържане на хомеостазата на вътрешната течна среда на организма е бъбрекът.

Освен това бъбреците могат да регулират екскрецията на натрий вследствие на чисто хемодинамични промени. При силно понижение на ГФ, натриевата екскреция намалява в по-голяма степен в сравнение с понижението на филтрацията, защото дисталните отдели на нефрона продължават да реабсорбират големи количества натрий независимо от намалената доставка на натрий до тях. Увеличението на ефективния обем циркулираща кръв може да доведе до трайно увеличение на артериалното налягане. ГФ се увеличава, а с това и филтрираното количество натрий. Натриевата реабсорбция по хода на нефрона намалява поради **1**. Потискане активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. **2**. Увеличаване на кръвотока във vasa recta и намаляване на хипертоничността на медуларния интестициум, което намалява пасивната реабсорбция на натрий **3**. По неизяснен механизъм силно намалява Na^+/H^+ антипорт през апикалната мембрана на епителните клетки в проксималните тубули. **4**. Покачване на хидростатичното налягане в перитубулните капиляри, което намалява проксималната реабсорбция.

Регулация на осмолалитета на ЕЦТ

За регулирането на осмолалитета на ЕЦТ от основно значение е контролът на водния баланс. Движението на вода между отделните пространства на организма е свързано с промени в осмолалитета на телесните течности. Регулацията на водно-солевата хомеостаза се осъществява от сложни взаимно свързани механизми, чрез които се регулира постоянството на електролитите (предимно на Na^+) и вода в организма. Съществуват обаче ефекторни механизми, регулиращи предимно съдържанието на вода, а други предимно концентрацията на електролити в ЕЦТ. Така например, отделянето на АДХ е свързано главно с промените на плазмения осмолалитет и количеството на екстрацелуларната вода, докато това на алдостерона с концентрацията на Na^+ в ЕЦТ, а с това разбира се и с нейния обем.

При загуба на вода без съответна загуба на соли ЕЦТ става хипертонична, а при прием или задържане на вода в организма без съответни промени в съдържанието на солите в ЕЦТ става хипотонична. Осмолалитетът на ЕЦТ се коригира чрез възстановяване на баланса на водата и чрез придвижване на вода от или в клетките.

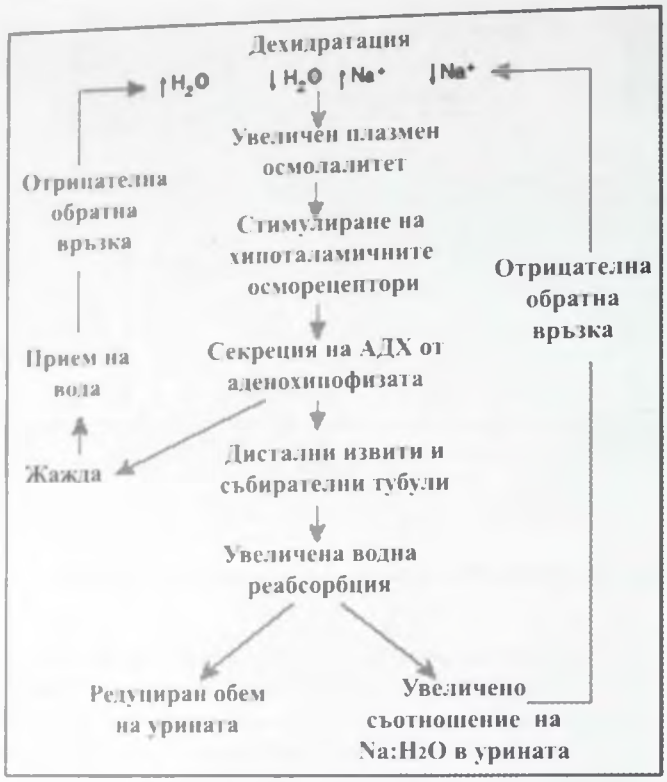


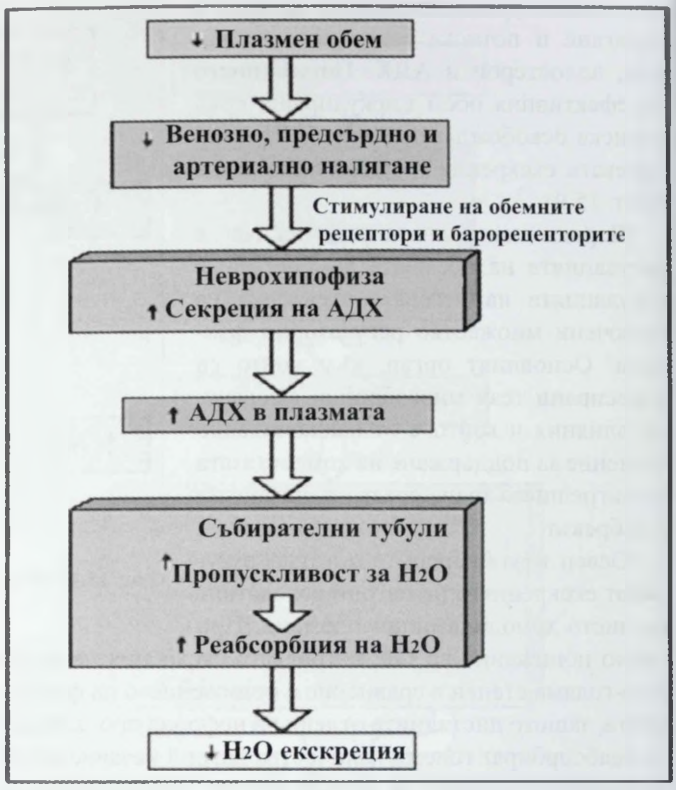
Фиг. 15.10. Регулиране на водния баланс чрез повлияване на центъра на жаждата

Водното съдържание в организма се регулира от бъбреците, които регулират екскрецията на осмотично-свободна вода и от механизма на жаждата, който регулира приема на осмотично-свободна вода. Това води до стабилизиране на осмолалитета и на натриевата концентрация. При негативен воден баланс, манифестиран с увеличение на осмолалитета на плазмата се стимулират *центъра на жаждата* в хипоталамуса и хипоталамичните неврони, секретиращи *АДХ*. Увеличава се приемът на вода и намалява елиминирането й с урината. Увеличеното задържане на вода в организма възстановява осмолалитета на ЕЦТ. При намален осмолалитет на ЕЦТ се потиска центъра на жаждата и секрецията на АДХ. Основният стимул, повишаващ секрецията на АДХ и стимулиращ центъра на жаждата е увеличението на осмолалитета на ЕЦТ (Фиг. 15.10).

При сухота на лигавицата на устната кухина се стимулира центъра на жаждата, но не и секрецията на АДХ. В някои случаи чувството на жажда може да бъде премахнато и без приемане на вода в организма, чрез навлажняване на лигавицата на устната кухина. Сухота в устата и стимулиране на центъра на жаждата може да се наблюдава и в случаите на намалено отделяне на слюнка от фактори, които не са директно свързани с регулацията на водния баланс - например приемане на някои лекарства.

Осмолалитетът на плазмата е между 280-300 mOsm/kg H_2O, но се поддържа обичайно в границите 280 -285 mOsm/kg H_2O. Промяна на осмотичното налягане на плазмата с 1% е достатъчна за повлияване на осморецепторите, което води до промяна в секрецията на АДХ. Секрецията на АДХ е потисната до 280 mOsm/kg H_2O и започва след увеличаване на плазмения осмолалитет над тази стойност. Осмотичният праг, над който се установява чувство на жажда, е около 294 mOsm/kg H_2O. *Осморецептори* се намират в предния хипоталамус, сънната артерия, съдовете на тънките черва и крайниците, в порталната система на черния дроб. Промените в плазмения осмолалитет са основният регулатор на секрецията на АДХ. Намалението на ефективния обем циркулираща кръв или на артериалното налягане с повече от 7-10% стимулира също секрецията на АДХ (Фиг.15.11). Освен увеличение на плазмения осмолали-





Фиг. 15.11. Осмотични (лява графика) и обемни (дясна графика) стимули в секрецията на АДХ

тет, силно намаление на ефективния обем циркулираща кръв или на артериалното налягане също водят до стимулиране на центъра на жаждата. Секрецията на АДХ и центъра на жаждата се повлияват при промени в обема на ЕЦТ, които се възприемат от барорецепторите в лявото предсърдие, отчитащи промените в налягането като следствие от промени в обема на кръвта. При увеличение на обема се потискат секрецията на АДХ и центъра на жаждата, а при намаление на на обема те се стимулират. Ангиотензин II повлиява както центъра на жаждата, така и секрецията на АДХ. Осмолалитетът на плазмата може да бъде повлиян от промени в количеството на водата или на разтворените в нея вещества. Някои от разтворените вещества като уреята например, която лесно преминава през клетъчните мембрани, има малко значение за разпределението на телесната вода. При промяна в концентрацията на уреята не се установява разлика в концентрациите на урея между интра- и екстрацелулярното пространство и не се създават условия за нето придвижване на вода. Увеличението на Na^+ или на други йони в ЕЦТ увеличава нейния осмолалитет. Вода се придвижва навън от клетките в ЕЦТ до изравняване на осмолалитетите. При задържане или при загуба на вода в организма се установяват пропорционални промени във всички телесни пространства.

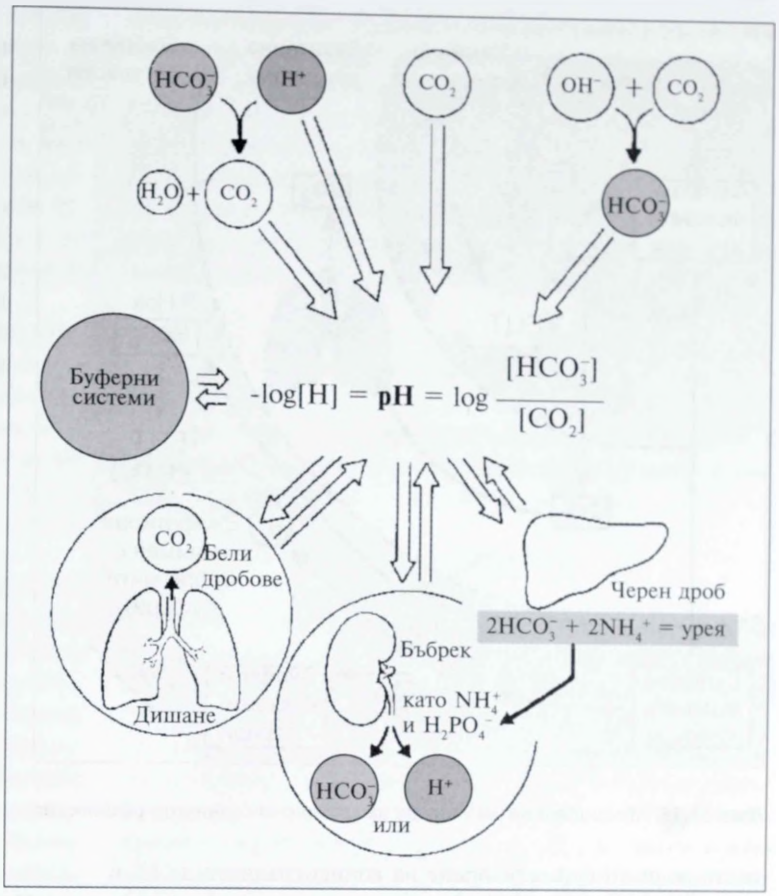
Приемът на вода при хората е силно повлиян от навиците и от социални фактори. Независимо, че приемът на вода е от голямо значение за поддържане на водния баланс, той не е прецизно регулиран при хората като често се наблюдава прекомерен прием на вода. От решаващо значение за поддържане на водния баланс на организма е регулиране на количеството на отделената от бъбреците урина. Промените в осмолалитета на ЕЦТ бързо се компенсират чрез промяна на екскрецията на вода с урината, без промяна в екскрецията на соли. Реабсорбцията и екскрецията на вода е частично дисоциирана от реабсорбцията и екскрецията на соли. Количеството задържана или елиминирана свободна вода може бързо да се променя и така се възстановява осмолалитета на ЕЦТ. Това количество пряко зависи от промените в секрецията на АДХ, който повишава проницаемостта на клетките на дисталните и събирателните бъбречни тубули за вода.

Регулация на алкално- киселинното равновесие

В резултат на метаболитните процеси, в телесните течности непрекъснато се добавят H^+. При окислението на хранителните вещества за денонощие се получават огромни количества CO_2, част от който се превръща във H_2CO_3. Образуват се и други киселини - сярна, фосфорна, оцетна, млечна, мастни киселини. Независимо от големите количества образувани киселини, които дисоцират, $[H^+]$ в ЕЦТ се поддържа в тесни граници. Това е особено важно за оптималното протичане на повечето химични реакции, особено тези, включващи участието на ензими и преносители. Дори незначителни отклонения от нормалните стойности на концентрацията на H^+ причиняват значителни промени в скоростта и посоката на химичните реакции в клетките. Поради тази причина регулацията на концентрацията на H^+ в телесните течности е един от най-важните аспекти на хомеостазата.

Когато се говори за регулация на алкално-киселинното равновесие в организма, на практика се има предвид регулация на концентрацията на свободните H^+ в телесните течности (Фиг. 15.12). Нормално H^+ постоянно постъпват в телесните течности от три източника: **1.** От H_2CO_3. От крайните продукти на обмяната на веществата CO_2 и H_2O под влияние на ензима карбоанхидраза се формира H_2CO_3. Тя частично дисоциира и освобождава H^+ ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$). От 800 части CO_2, разтворен във вода, 1 част е H_2CO_3 и 0.03 части HCO_3^- (съответно H^+). **2.** От органични киселини, образувани при междинната обмяна - млечна, оцетна, мастни киселини. Много малко са киселините, които се приемат с храната - например лимонена киселина. Основната част органични киселини се образуват в резултат на метаболитните процеси. **3.** Неорганични киселини, образувани при катаболизма на органични съставки. Белтъците, приети с храната, съдържат големи количества сяра и фосфор. От тях в организма се образуват сярна и фосфорна киселина.

Постъпването на H^+ в телесните течности е непрекъснато, твърде променливо и не е подложено на регулация.



Фиг. 15.12. Поддържане на постоянството на pH в организма.

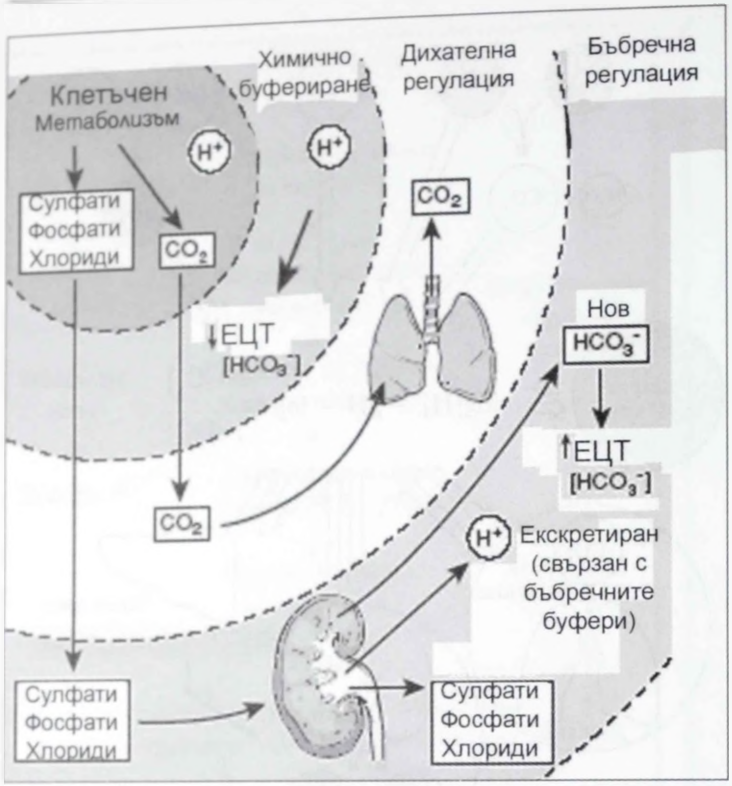
Промяната в концентрацията на H^+ в телесните течности води до следните по-важни последствия: **1.** Промени във възбудимостта на нервните и мускулните клетки. Увеличението на концентрацията на свободните H^+ (ацидоза) води до потискане на процесите в ЦНС и в тежките случаи до кома и смърт. Намалението на концентрацията на свободните H^+ (алкалоза) води до свръхвъзбудимост, първоначално на периферната, а след това и на централната нервна система и до мускулни конвулсии. При тежки случаи на алкалоза настъпва смърт в резултат на спазми на дихателната мускулатура. **2.** Промени в ензимната активност. Дори малки отклонения в концентрацията на H^+ променя активността на ензимите, като някои клетъчни реакции се ускоряват, а други се потискат. **3.** Повлиява се съдържанието на K^+ в организма. В дисталните бъбречни тубули реабсорбираните Na^+ се разменят за H^+ или за K^+. Увеличението на секрецията на единия от тези йони е свързано с намаление на секрецията на другия.

Концентрацията на свободните H^+ в ЕЦТ нормално е $4x10^{-8}$ или 0.00000004 мола на литър. За по-удобно изразяване на актуалните концентрации на свободните H^+ в телесните течности се използва отрицателният десетичен логаритъм на концентрацията им, а именно pH, т.е. pH = $\log 1/[H^+]$. Ниско pH кореспондира на висока $[H^+]$ (ацидоза), а високо pH на ниска $[H^+]$ (алкалоза). Всяка единица промяна в pH отразява десетократна промяна в $[H^+]$.

Нормално pH на артериалната кръв е 7.40 (7.36 - 7.44), докато pH на венозната кръв и на интерстициалната течност е около 7.31 (7.25 - 7.35) поради по-голямото количество CO_2 в тези течности и формирането на по-голямо количество H_2CO_3. При pH под на 7.36 артериалната кръв говорим за ацидоза, над 7.45 за алкалоза. Неутралната точка от значение за определяне на алкално-киселинното състояние на организма е 7.40, а не химически неутралното pH на чистата вода, което е 7.00. Долната граница на pH на артериалната кръв съвместима с живота е 6.80, а горната е 8.00. Вътреклетъчното pH варира между 6.00 и 7.40 в различните клетки. Образуването на големи количества H_2CO_3 в резултат на метаболитните процеси и по-слабият кръвоток в някои тъкани са причина за по-ниското pH в тях. Независимо от постоянното постъпване на H^+ в телесните течности, pH се поддържа в тесни граници чрез свързване на свободните H^+ или чрез елиминиране на киселини или на основи.

Киселината се дефинира като молекула или йон, донор на протони, а основата - като акцептор на протони т.е. киселината освобождава H^+ в разтвора, а основата свързва H^+ от разтвора. Силна киселина е тази, която има голяма способност да дисоциира на йони и да освобождава H^+ в разтвора, а слабата киселина има малка способност. Силна киселина например е HCl, а слаби са H_2CO_3 и NaH_2P0_4. Силната основа (например OH^-) свързва големи количества H^+ и ги отстранява от разтвора, а слабата основа (например HCO_3^-) се свързва много по-слабо с H^+. Повечето киселини и основи, участващи в нормалната регулация на алкално-киселинното равновесие в организма са *слаби киселини* и *основи*.

Три защитни механизма поддържат постоянството на $[H^+]$ в телесните течности и предпазват от възникване на ацидоза или алкалоза: **1.** Буферните системи на организма, които реагират мигновено с кисели или алкални продукти и не допускат големи отклонения в концентрацията на свободните H^+. **2.** Дихателната регулация на pH. Чрез промяна на честотата и дълбочината на дишането се променя степента на елиминиране на CO_2 от организма,



Фиг. 15.13. Механизми на регулиране на алкално-киселинното равновесие

което води до нормализиране на концентрацията на H^+ в телесните течности. 3. Бъбречният механизъм на регулация на pH. При промяна в концентрацията на H^+ бъбреците екскретират кисели или алкални продукти с урината.

Следователно, поддържането постоянството на $[H^+]$ в телесните течности в организма се извършва чрез механизми, които от една страна осъществяват свързването на свободните H^+, а от друга елиминирането на H^+ от организма. Основни начини за отстраняване на H^+ от организма са отделяне на CO_2 с издишания въздух и на H^+ с урината (Фиг. 15.13).

Буферни системи на телесните течности

Буфери и буфериране. Буферните системи са изградени от две или повече химически съединения и предпазват от големи промени в концентрацията на H^+, когато към разтвора се добавят киселини или основи. Обикновено буферната система се състои от слаба киселина и нейната алкална сол, т.е. съединенние, което е в състояние да освобождава H^+, когато $[H^+]$ започва да намалява и друго, което може да свързва свободни H^+, когато $[H^+]$ започва да се увеличава.

Пример за такава система е хидрогенкарбонатната буферна система, която е от изключително голямо значение за регулацията на алкално-киселинното равновесие в организма. Тя е съставена от H_2CO_3 и $NaHCO_3$.

При добавянето на силна основа, например NaOH, се получава алкална сол и pH на средата почти не се променя:

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

При добавяне към хидрогеркарбонатния буфер на силна киселина, например HCl, се наблюдава следното взаимодействие:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow H_2CO_3 + NaCl$$

H_2CO_3 е много слаба киселина и степента на електролитната ѝ дисоциация е твърде малка. H_2CO_3 дисоцира на H^+ и HCO_3^-. Във всеки разтвор на въглена киселина произведението от H^+ и HCO_3^-, разделено на концентрацията на недисоцираната H_2CO_3 е равно на константа:

$$[H^+] \times [HCO_3^-]/[H_2CO_3] = K`$$

(K` - дисоциационна константа).

Тъй като количеството на недисоцираната H_2CO_3 е пропорционално на количеството на CO_2, образуван при нейното разграждане, горното уравнение може да се представи по следния начин:

$$[H^+] \times [HCO_3^-]/[CO_2] = K.$$

При решаване на уравнението по отношение на $[H^+]$ се получава:

$$[H^+] = K \times [CO_2]/[HCO_3^-].$$

При логаритмуване на двете страни на уравнението и умножението им с (-1) се получава:

$$-\log[H^+] = -\log K + \log[HCO_3^-]/[CO_2].$$

Отрицателният десетичен логаритъм на $[H^+]$ се означава като pH. При заместване на $-\log[H^+]$ с pH и на $-\log K$ с pK получаваме:

$$pH = pK + \log[HCO_3^-]/[CO_2]$$

pK е тази стойност на pH, при която концентрациите на киселината и нейната алкална сол са равни помежду си. Всеки буфер е най-ефикасен в среда, в която pH е в граници ± 1.0 от стойността на неговата pK. За хидрогенкарбонатната буферна система pK е равно на 6.1 и уравнението се изразява по следния начин:

$$pH = 6.1 + \log[HCO_3^-]/[CO_2].$$

Това е уравнението на ***Хендерсон-Хаселбалх*** (Henderson-Hasselbalch) за хидрогенкарбонатната буферна система. От него може да се изчисли pH ако са известни концентрациите на HCO_3^- и на CO_2. При увеличение на $[HCO_3^-]$ се увеличава pH (алкалоза), докато при увеличение на $[CO_2]$ pH намалява (ацидоза). $[CO_2]$ може да се променя чрез увеличаване или намаляване на белодробната вентилация. Така дихателната система участва в регулацията на pH. От своя страна бъбреците могат да регулират концентрацията на $[HCO_3^-]$ в телесните течности.

Двата основни фактора, определящи буфериращата сила на дадена буферна система са концентрациите на елементите на системата и степента на съвпадение на pK на буферната система с актуалното pH, в което тя оперира. Тя е най-голяма, когато pK е равно на pH - т.е., когато отношението

на концентрациите на елементите на системата е 1:1. Буфериращата сила е сравнително добра до отношение на концентрациите 8:1. При увеличение на концентрациите на елементите на системата се увеличава буферната сила.

Буферните системи на телесните течности са ***хидрогенкарбонатна*** буферна система, ***фосфатна*** буферна система, ***белтъчна*** буферна система и ***хемоглобина***. Буферирането се извършва както екстрацелуларно така и интрацелуларно. Значителна част от химичното буфериране на киселините се извършва в клетките на тъканите.

Голямо е значението на основния вътреклетъчен катион K^+, а също така и на вътреклетъчния натрий, които се разменят с H^+. При ацидоза се увеличава вътреклетъчната концентрация на H^+ и част от K^+ попадат в плазмата като след това се екскретират с урината. При увеличение на pH, K^+ се връщат в клетките. В костите се съдържат големи количества калциеви соли, които се включват в регулацията на pH при хронична ацидоза.

Хидрогенкарбонатна буферна система. pH на артериалната кръв е 7.40, докато pK на хидрогенкарбонатната буферна система е 6.10. При тези условия HCO_3^- е приблизително 20 пъти повече в сравнение с H_2CO_3. Освен това, концентрациите на HCO_3^- и на CO_2 не са високи. Поради тези причини буфериращата сила на хидрогенкарбонатната буферна система, взета сама за себе си, е сравнително слаба. Независимо от това обаче, значението на хидрогенкарбонатната буферна система за регулиране на алкално-киселинното равновесие на организма е особено голямо, защото концентрацията на всеки един от нейните елементи подлежи на регулация. $[CO_2]$ *се регулира от дишането, а и тя е отворена система (Фиг. 15.14),* $[HCO_3^-]$ *от дейността на бъбреците.* Хидрогенкарбонатната буферна система е основен екстрацелуларен буфер за буфериране на промени в концентрацията на H^+ причинени от киселинни продукти, между които не е H_2CO_3 (CO_2). Ако се увеличи концентрацията на H^+ без да има промяна във CO_2 (например образуване на млечна киселина при физическо натоварване) буферирането се извършва с участието на хидрогенкарбонатната буферна система. Тя обаче, не може да буферира промени в концентрацията на H^+ в ЕЦТ причинени от промяна на концентрацията на CO_2. Тъй-като отношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$ е 20:1, хидрогенкарбонатната буферна система е с по-голяма буфериираща сила за неутрализиране на киселини в сравнение с основи.

Фосфатна буферна система. Съставена е от примерен (NaH_2PO_4) - 20% и секундерен (Na_2HPO_4) натриев фосфат - 80%. При добавяне на киселина, системата реагира със секундерния фосфат: $HCl + Na_2HPO_4 \leftrightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$. В случая силната киселина HCl се заменя с примерния натриев фосфат, който е слаба киселина и pH се променя незначително. При добавяне на силна основа, например NaOH, тя реагира с примерния натриев фосфат: $NaOH + NaH_2PO_4 \leftrightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$. Полученият секундерен натриев фосфат е слаба основа и pH почти не се променя. Фосфатната буферна система има pK 6.80, т.е. не е много далече от нормалното pH на ЕЦТ. Количеството на елементите на фосфатната буферна система в ЕЦТ, обаче е едва 1/12 от това на хидрогенкарбонатната. Поради това нейната обща буфериираща способност в ЕЦТ е значително по-слаба от тази на хидрогенкарбонатната. Фосфатната буферна система има важна буферна роля в интрацелуларната течност, защото нейната вътреклетъчна концентрация е значително по-висока от екстрацелуларната и тъй като вътреклетъчното pH почти съвпада с нейната pK. Фосфатната буферна система има голямо значение за буфериране на свободни H^+ в тубулната течност на нефрона.

Белтъчна буферна система. Плазмените и клетъчните протеини са ефективни буфери, защото могат да свързват както кисели така и алкални продукти и да неутрализират тяхното действие. Белтъците могат да свързват и да отделят H^+.

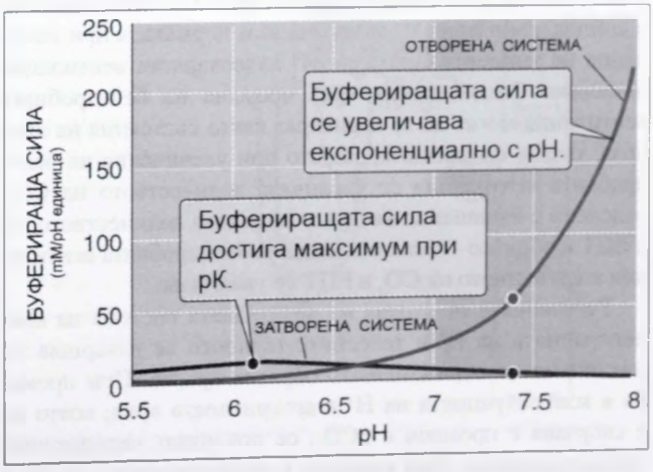
$$R\text{-}COOH \leftrightarrow R\text{-}COO^- + H^+$$

Недисоцираната карбоксилна група може да отделя, а дисоцираната да свързва H^+. Друга буферна система е амониевата група.

$$R\text{-}NH_3^+ \leftrightarrow R\text{-}NH_2 + H^+$$

$R\text{-}NH_3^+$ е киселина, която отдава H^+, а $R\text{-}NH_2$ е основа, която приема H^+. pK на белтъчната буферна система съвпада с актуалното pH на кръвта. Поради това и поради сравнително високото съдържание на белтъците в плазмата, белтъчната буферна система има около два пъти по-голям буферен капацитет от хидрогенкарбонатната буферна система. Особено голямо е значението на белтъчната буферна система за поддържане на алкално-киселинното равновесие в клетките поради изключително високата концентрация на белтъците в тях. Дифузията на H^+ и на HCO_3^- през мембраната на клетките (с изключение на червените кръвни клетки) е слаба, докато CO_2 преминава лесно през клетъчната мембрана. В течение на няколко часа pH на интрацелуларната течност се доближава до pH на екстрацелуларната. Буферните системи в клетките, от които най-голямо значение има белтъчната буферна система, макар и с известно забавяне подпомагат буферирането на ЕЦТ. Около 75% от общия буферен капацитет на химическите буфери на организма се проявява вътреклетъчно, най-вече поради високото клетъчно белтъчно съдържание.

Хемоглобинова буферна система. Хемоглобинът обхваща около 80% от общия буферен капацитет на кръвта. При пренасянето на CO_2 от тъканите до белите дробове, в еритроцитите се образува H_2CO_3. Хемоглобинът буферира H^+ полу-



Фиг. 15.14. Отворена и затворена буферна система.

Таблица 15.2 Роля на буферните системи на телесните течности

Буферна система	pK	Основна функция
Хидрогенкарбонатна	6.10	Буферира промени в $[H^+]$ не свързани с промени във CO_2
Фосфатна	6.80	Единствен буфер на ЦСТ Важен буфер на ИЦТ и в урината
Белтъчна	7.40	Основен буфер на ИЦТ Важен буфер на плазмата
Хемоглобин	(Буферен Капацитет в кръвта %) 80%	Буферира основно промени в $[H^+]$ в резултат на промени на CO_2

чени при дисоцирането й. Благодарение на големия буферен капацитет на хемоглобина, венозната кръв е съвсем малко по-кисела от артериалната кръв, независимо от огромното количество образувани H^+ при пренасянето на CO_2.

Буферните системи се включват незабавно при промяна на концентрацията на H^+ и за части от секундата намаляват до минимум промените в pH. Затова те се наричат *първа защитна линия* на организма срещу промени в концентрацията на H^+ (Табл. 15.2).

Буферните системи, обаче, не елиминират H^+ от организма, те единствено не допускат наличие на свободни H^+ в телесните течности. Тъй-като всяка буферна система има ограничен капацитет да свързва (или отдава) H^+, абсолютно необходимо е образуваните H^+ да се отстраняват от организма. Чрез дихателния механизъм за регулиране на алкално-киселинното равновесие се елиминират кисели продукти, а бъбречният механизъм участва чрез елиминиране от организма както на кисели така и на алкални продукти.

Дихателна регулация на pH

Дихателната система играе важна роля в регулирането на концентрацията на H^+, контролирайки нивото на CO_2 в плазмата чрез промяна на белодробната вентилация. Увеличението на концентрацията на CO_2 в телесните течности води до намаление на pH (ацидоза), докато намалението на CO_2 води до увеличение на pH (алкалоза). При увеличение на концентрацията на H^+ се учестяват и задълбочават дихателните движения и се увеличава алвеоларната вентилация. В резултат на това концентрацията на CO_2 в ЕЦТ намалява и концентрациятана H^+ се връща към нормата, а при намаление на концентрацията на H^+ алвеоларната вентилация намалява. Следователно, чрез промяна на белодробната вентилация могат да се коригират както състояния на ацидоза, така и на алкалоза, защото при увеличение на белодробната вентилация се увеличава количеството на CO_2, отделено с издишания въздух и намалява количеството му в ЕЦТ и обратно - при намаление на белодробната вентилация количеството на CO_2 в ЕЦТ се увеличава.

Регулацията от страна на дихателната система на концентрацията на H^+ в телесните течности се извършва по механизма на отрицателната обратна връзка. При промяна в концентрацията на H^+ в артериалната кръв, която не е свързана с промени в pCO_2, се повлияват периферните химиорецептори. При промяна в концентрацията на H^+ в артериалната кръв и на pCO_2 се повлияват периферните и централните химиорецептори (виж Глава 8). Периферните химиорецептори са силно чувствителни на промени в концентрацията на H^+ в артериалната кръв и сравнително слабо на промени в pCO_2. Промени в концентрацията на H^+ в артериалната кръв не могат директно да повлияят централните химиорецептори поради това, че H^+ не преминават през кръвно-мозъчната бариера. Периферните химиорецептори играят важна роля в регулацията на белодробната вентилация при промени в концентрацията на H^+ в артериалната кръв, които не са свързани с промени на pCO_2. При захарен диабет например, поради образуване на големи количества кетонни тела се увеличава количеството на свободните H^+, които повлиявайки периферните химиорецептори рефлексно променят белодробната вентилация. Увеличеното количество отделен от организма CO_2 компенсира увеличената концентрацията на H^+ в артериалната кръв, което не е резултат на увеличено образуване на CO_2. За регулацията на алкално-киселинното равновесие на организма по-съществени са промените в белодробната вентилация в резултат на повлияване на централните химиорецептори. CO_2 преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера за разлика от H^+. Централните химиорецептори се активират от H^+ получени при дисоцирането на H_2CO_3, образувана в цереброспиналната течност от вода и от преминалия от кръвта CO_2. Концентрацията на H^+ в цереброспиналната течност точно съответства на артериалното pCO_2. Ето защо всяка промяна в pCO_2 се отразява на дишането. При стимулиране на дихателния център се увеличава честотата и дълбочината на дишането, което увеличава белодробната вентилация, увеличава се количеството на отделения CO_2 и концентрацията на CO_2 в ЕЦТ намалява и това възстановява концентрацията на H^+, т.е. нормалните стойности на pH.

Дихателната система играе важна роля в регулацията на алкално-киселинното равновесие на организма чрез постоянното елиминиране на големи количества CO_2, който постоянно се образува в резултат на метаболитните процеси в клетките. Освен това, дихателната система чрез нейната способност да регулира артериалното pCO_2 всъщност регулира количеството на H^+ добавени към телесните течности, когато е необходимо да се възстанови pH при промени в концентрацията на H^+ в резултат на увеличено образуване на кисели продукти, между които не е H_2CO_3. Когато промените в $[H^+]$ са следствие от промени в $[CO_2]$, в резултат на отклонения във функцията на самата дихателна система, буферните системи (без хидрогенкарбонатната) и бъбречният механизъм са факторите, участващи в регулацията на алкално-киселинното равновесие в резултат на причинени от дихателната система отклонения в алкално-киселинния баланс.

Дихателната регулация на алкално-киселинното равновесие се включва за няколко минути, когато буферните системи не са в състояние самостоятелно да поддържат постоянството на pH. Тя представлява *втората защитна линия* на организма срещу промени в концентрацията на H^+. Ако pH на артериалната кръв се понижи от 7.40 на 7.00, алвеоларната вентилация нараства 4-5 пъти. За около 10 минути респираторният механизъм, действайки

самостоятелно възстановява pH до 7.20-7.30 (т.е. има ефективност между 50 и 75%). Дихателната регулация не може самостоятелно да възстанови pH до нормалната стойност 7.40. Причина за това е, че при връщане на pH към нормата постепенно отслабва влиянието на стимула причинил промени в алвеоларната вентилация. Освен това усилената вентилация бързо намалява буферния капацитет на кръвта (оксихемоглобинът има по-малко буфериращо значение от редуцирания хемоглобин). Цялостната "буфериираща сила" на дихателната регулация на алкално-киселиното равновесие е до 2 пъти по-голяма в сравнение с тази на всички химически буфери. Дихателният контрол има голямо значение за бързата и прецизна, но краткотрайна регулация на pH на ЕЦТ. До окончателното възстановяване на pH до нормата продължава да действа бъбречният механизъм.

Бъбречна регулация на pH

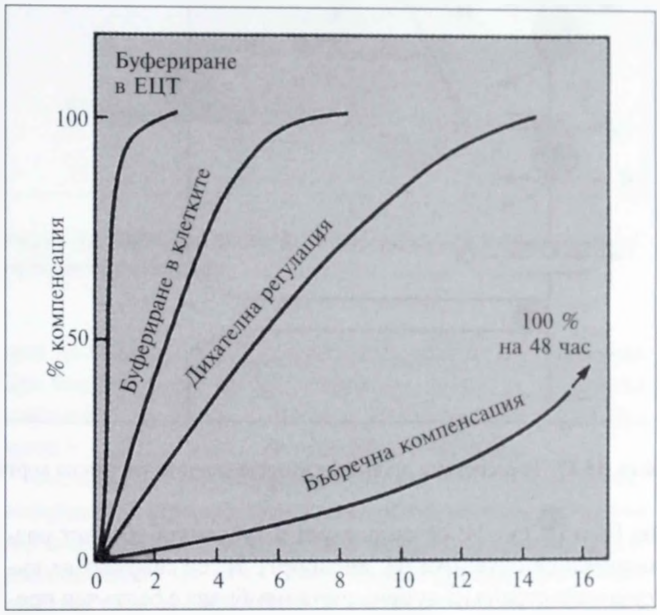
Бъбречният механизъм е *третата защитна линия*, която се включва при промени в концентрацията на H^+ в телесните течности. За пълно компенсиране на отклоненията в pH на бъбречния механизъм са необходими часове или дни. Той обаче, е най-мощният регулаторен механизъм, който в зависимост от алкално-киселинното състояние на организма може да варира отстраняването на H^+ от организма, както и да варира съхраняването или елиминирането на HCO_3^- (Фиг. 15.15).

Чрез белите дробове се екскретират огромните количества CO_2, които се образуват в организма и така силно се ограничава възможността за образуване на H^+. Белите дробове са в състояние чрез елиминиране на CO_2 да отстраняват единствено H_2CO_3 от организма. Пред бъбреците стои задачата да елиминират H^+, получени от останалите киселини, образувани в организма и на нелетливите основи. Бъбреците регулират pH на телесните течности чрез промяна на: **1**. Екскрецията на H^+ с урината. **2**. Екскрецията на HCO_3^- с урината. **3**. Секрецията на NH_3.

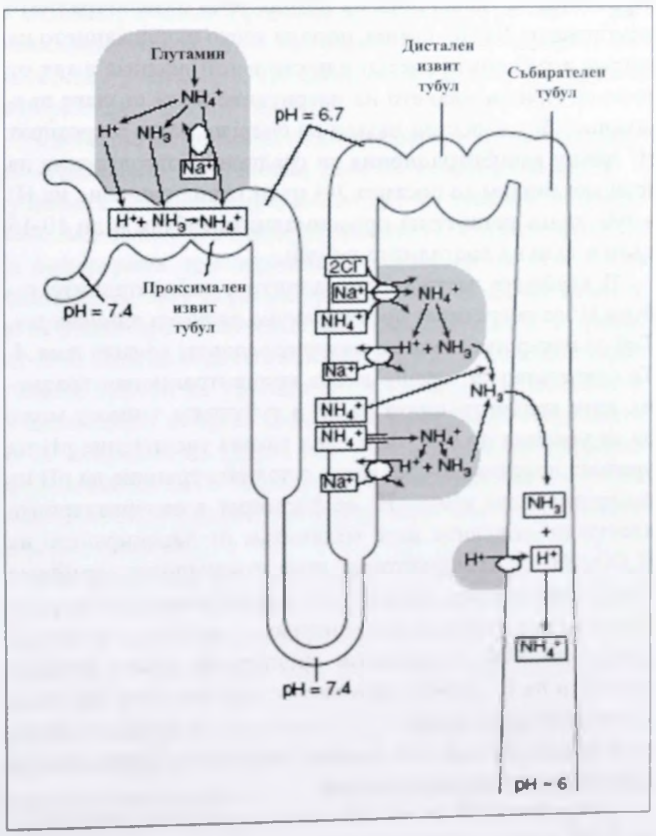
Бъбреците не само постоянно елиминират H^+, получени от нелетливите киселини в организма, но те също така могат да компенсират промените в концентрацията на H^+ възникнали в резултат на отклонения в концентрацията на H_2CO_3.

Тъй-като плазмената концентрация на H^+ е изключително ниска, много малко е количеството H^+ попаднали в урината в резултат на филтрация в гломерулите. На практика цялото количество екскретирани H^+ попадат в тубулната течност в резултат на секреция. Величината на секрецията на H^+ пряко зависи от концентрацията на H^+ в ЕЦТ. При увеличение на концентрацията на H^+ в ЕЦТ, тубулните клетки засилват секрецията на H^+, а при понижение на концентрацията намалява секрецията на H^+. Тъй като филтрацията на H^+ е изключително ниска и не съществува реабсорбция на H^+ в бъбречните тубули, единственият механизъм за промяна на екскрецията на H^+ с урината е промяна в тяхната секреция от тубулните клетки.

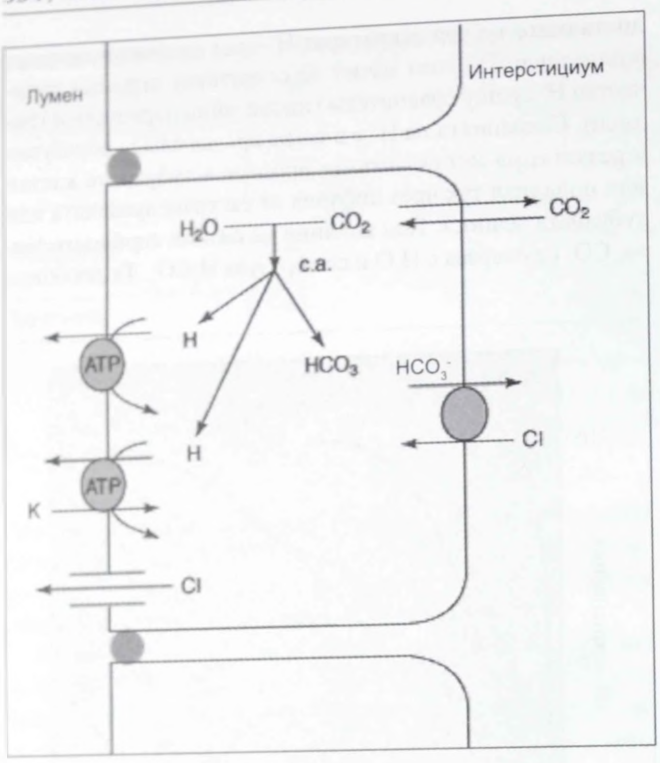
Тубулните клетки по дължината на целия нефрон, с изключение на тънките рамена на бримката на Хенле, секретират H^+ в тубулната течност (Фиг. 15.16). В различните сегменти съществуват два напълно различни механизма на секреция на H^+. Епителните клетки на проксималните тубули, дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле и дисталните тубули секретират H^+ чрез *вторично активен транспорт*. По този начин се секретират огромни количества H^+ срещу сравнително нисък концентрационен градиент. Секрецията на H^+ е в тясна връзка с CO_2, образуван в резултат на метаболитните процеси в тубулните клетки или попаднал тук чрез дифузия от екстрацелуларната или тубулната течност. Под влияние на ензима *карбоанхидраза*, CO_2 се свързва с H_2O и се образува H_2CO_3. Тя дисоцира

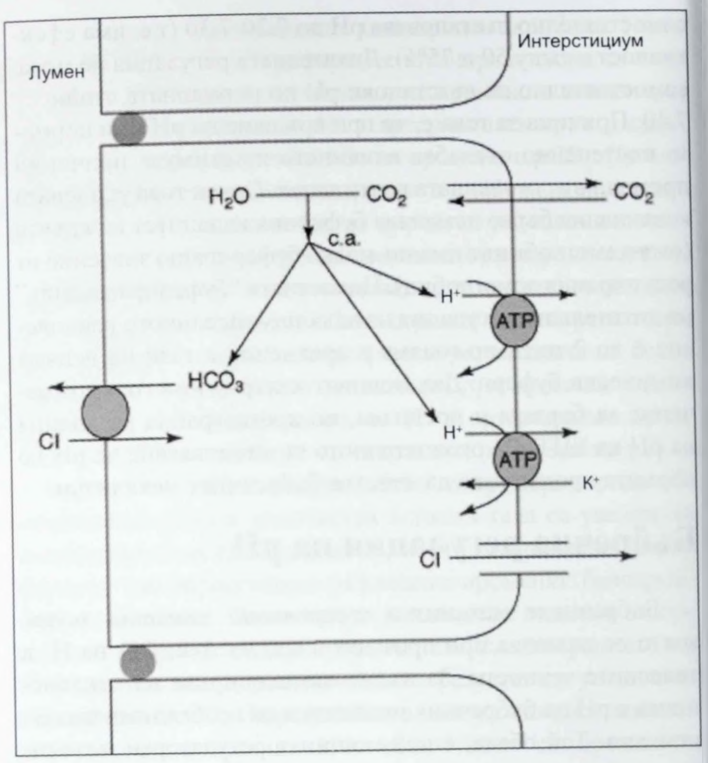


Фиг. 15.15. Време, необходимо за компенсиране на отклонения в алкално-киселинното равновесие



Фиг. 15.16. Секреция на H^+ и промени в pH на тубулната течност по хода на нефрона





Фиг. 15.17. Транспортни процеси в интеркаларните клетки на кортикалните събирателни тубули. с. а.- карбоанхидраза

на H^+ и HCO_3^-. H^+ се секретират в тубулната течност разменяйки се с Na^+ (Na^+/H^+ антипорт). H^+ се свързват от вътрешната страна на луменалната мембрана с белтъчен преносител, който свързва Na^+ от външната страна на същата мембрана. Na^+ навлизат в тубулните клетки по хода на концентрационния си градиент, а H^+ се секретират. Енергия се изразходва за транспорта на натрия през базолатералната мембрана от Na^+/K^+ помпа, поради което съдържанието на натрия в тубулните клетки е ниско и той навлиза в тях от лумена. Придвижването на натриевите йони създава възможност без директен разход на енергия да се секретират H^+ срещу концентрационния си градиент. Благодарение на този механизъм се постига 3-4 пъти концентриране на H^+ в тубулната течност на проксималните тубули и до 10-15 пъти в тази на дисталните тубули.

В крайните части на дисталните и събирателните тубули H^+ се секретират *чрез първично активен транспорт*. Той се извършва главно в *интеркаларните клетки тип А*. Те секретират H^+ срещу висок концентрационен градиент, като концентрацията на H^+ в тубулната течност може да се увеличи до 900 пъти. При такова увеличение pH на урината достига до 4.50, което е долната граница на pH на екскретираната урина. H^+ се формират в интеркаларните клетки по описания вече механизъм от дисоцирането на H_2CO_3. H^+ се транспортират през луменалната мембрана срещу много висок градиент от специфичен транспортен белтък, като необходимата енергия се набавя от разграждането на АТФ. Секрецията продължава докато концентрацията на H^+ в тубулната течност не надвиши 900 пъти тази на екстрацелуларната течност и pH на крайната урина не достигне 4.50. В този момент секрецията спира, защото градиентът става твърде висок.

Секреция на H^+ се осъществява и чрез електронеутрална K^+/H^+ помпа (първично активен транспорт), действаща в интеркаларните клетки тип А на събирателните тубули, чрез която се реабсорбира калият при ниска калиева диета и като допълнение се секретират H^+ (Фиг.15.17).

Интеркаларните клетки тип А (лява фигура) секретират H^+ срещу висок градиент с разход на енергия чрез самостоятелна H^+ помпа или чрез K^+/H^+ антипорт. Интеркаларните клетки тип Б, установени само в кортикалните събирателни тубули (дясна фигура), секретират HCO_3^- в тубулната течност и реабсорбират H^+. При тези клетки активният транспорт на H^+ е локализиран вместо на луменалната, на базолатералната мембрана.

При секретиране на H^+ се създават условия за свързване в тубулната течност с филтрираните HCO_3^- и формиране на CO_2 и H_2O от образуваната H_2CO_3. Нормално бъбреците реабсорбират цялото количество филтрирани HCO_3^- (около 80% в проксималните тубули, 10% в бримката на Хенле и 10% в дисталните тубули). Останалите след това свободни H^+ се буферират от фосфатния и амониевия буфер.

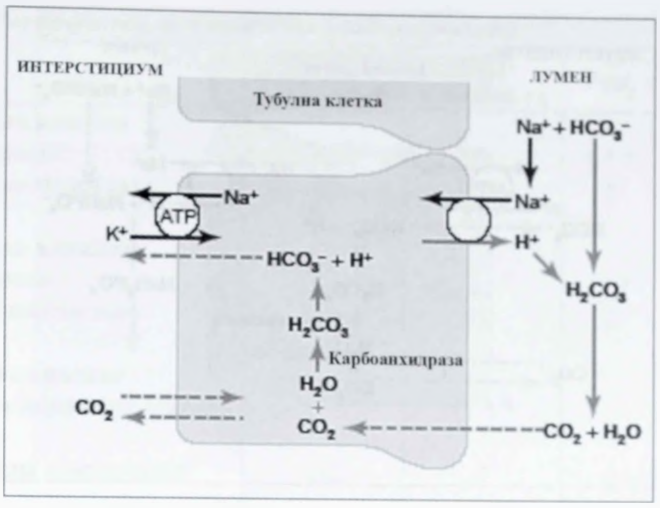
Бъбречният механизъм участва в регулацията на алкално-киселинното равновесие на организма и чрез промяна на екскрецията на HCO_3^- с урината. В гломерулите постоянно се филтрират големи количества HCO_3^-. Мембраните на епителните тубулни клетки са слабо пропускливи за HCO_3^- поради големината и електричния заряд на този анион. Реабсорбцията на HCO_3^- се осъществява ако той взаимодейства с H^+ като се получава H_2CO_3. Образуваният CO_2 лесно преминава през луменалната мембрана и вътре в тубулните клетки отново се формира H_2CO_3, която дисоцира на H^+ и на HCO_3^-, т.е. във всеки момент, в който в тубулните клетки се образува H^+ също така се образува и HCO_3^-. Този HCO_3^- след това преминава през базолатералната мембрана в ЕЦТ. Крайният резултат от тези реакции е реабсорбирането на HCO_3^- от тубулната течност, въпреки че HCO_3^-, попаднал в ЕЦТ не е същият HCO_3^-, който е отстранен от тубулната течност.

Нормално съществува приблизително равновесие между количеството на секретираните H^+ от тубулните клетки и количеството на филтрираните HCO_3^-. Тези два йона се свързват и практически се неутрализират в тубулната течност. Когато в тубулната течност преобладава единия или другия йон (при ацидоза или алкалоза), бъбрекът възстановява алкално-киселинното равновесие чрез елиминиране с урината на останалите в повече йони. При алкалоза отношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$ се увеличава и филтрираните в гломерулите HCO_3^- са повече от секретираните в тубулите H^+. Тъй като HCO_3^- могат да се реабсорбират в тубулите само ако взаимодействат с H^+, тези които са в повече остават в урината и се елиминират с нея свързани с Na^+ или други катиони. Така намалява $NaHCO_3$ в ЕЦТ, възстановява се отношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$ и pH се нормализира. При ацидоза отношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$ намалява и се увеличава секрецията на H^+ в тубулните клетки като тяхното количество превишава това на филтрираните HCO_3^-. При тези условия се реабсорбира цялото количество филтрирани HCO_3^-. Излишъкът от H^+ реагира с буферите на тубулната течност и се екскретира с урината.

Основен механизъм, чрез който бъбрекът коригира състояния на ацидоза или на алкалоза е свързването на H^+ и HCO_3^- в тубулната течност и елиминиране на останалите излишни йони. На нивото на бъбрека действат три механизма, регулиращи екскрецията на кисели и алкални продукти - *хидрогенкарбонатен, фосфатен* и *амониев*.

Хидрогенкарбонатен механизъм. От CO_2 и вода в тубулните клетки се образува H_2CO_3, която дисоцира на H^+ и HCO_3^-. По дължината на целия тубул без тънките рамена на бримката на Хенле се секретират H^+. В същото време в тубулните клетки навлизат Na^+, от където активно се изпомпват към интестициума и попадат в кръвта. Този процес се съпътства от придвижване на HCO_3^- от тубулните клетки през интерстициума към плазмата. По такъв начин за организма се запазват Na^+ и HCO_3^-. Същевременно секретираните H^+ се свързват с филтрираните HCO_3^-, формира се H_2CO_3, след това CO_2, който навлиза в тубулните клетки и така се осъществява индиректната реабсорбция на филтрираните HCO_3^- (Фиг.15.18). Колкото повече H^+ се секретират, толкова повече се увеличава реабсорбцията на HCO_3^- и се улеснява допълнителната секреция на H^+. Следователно, в резултат на секреция на H^+, в тубулните епителни клетки се формират HCO_3^- и се реабсорбират Na^+. След това HCO_3^- и Na^+ попадат в ЕЦТ. Крайният резултат от засилената секреция на H^+ в бъбречните тубули е увеличението на количеството на HCO_3^- в ЕЦТ. Това в съответствие с уравнението на Хендерсон-Хаселбалх увеличава дела на $[HCO_3^-]$ в хидрогенкарбонатната буферна система.

Карбоанхидразата играе важна роля в превръщането на CO_2 в HCO_3^-. Тя действа на екстрацелуларната повърхност на луменалната мембрана, в цитоплазмата и на екстрацелуларната повърхност на базолатералната мембрана. Луменалната карбоанхидраза има важна роля в началната част на проксималните тубули, където улеснява реабсорбцията на HCO_3^-. В дисталните части на нефрона секрецията на H^+ зависи слабо от луменалната карбоанхидраза, защото електрогенната H^+ помпа секретира големи количества H^+ срещу висок градиент. Цитоплазмената карбоанхидраза доставя H^+ за секреция през луменалната мембрана и HCO_3^- за реабсорбция през базолатералната мембрана. Ро-



Фиг.15.18. Неутрализиране на секретираните H^+ чрез хидрогенкарбонатния механизъм

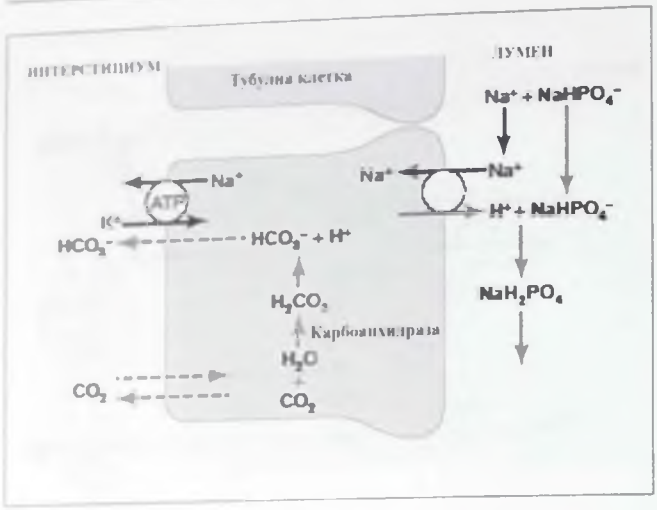
лята на базолатералната карбоанхидраза не е установена. При блокиране на карбоанхидразата, освен че се потиска секрецията на H^+, се потиска и реабсорбцията на HCO_3^-, както и на Na^+ и вода и се увеличава диурезата.

Регулацията на интрацелуларното pH на клетките, секретиращи H^+ през апикалната мембрана изисква адекватна реабсорбция на HCO_3^- през базолатералната мембрана. В реабсорбцията на HCO_3^- през базолатералната мембрана участват два механизма: **1**. Електрогенен Na^+/HCO_3^- котранспорт (транспортират се три HCO_3^- за всеки Na^+). Той се проявява основно в началната част на проксималните тубули и чрез него се транспортира голяма част от HCO_3^-. **2**. Cl^-/HCO_3^- обмяна. Проявява се в крайните части на проксималните тубули, дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле и дисталните тубули (базолатерална мембрана на интеркаларни клетки тип А).

Свободни H^+ могат да се елиминират с урината в твърде ограничени количества, защото секрецията на H^+ в тубулната течност спира, когато pH на урината достигне 4.50. Ако само 1% от екскретираните H^+ са свободни и не са буферирани при нормално количество на отделената урина ще се получи pH на урината 4.50. Следователно, за да се реализира увеличение на екскрецията на H^+ с урината, те не бива да бъдат в свободна форма. H^+ се комбинират с някои буфери на урината и така в свързано състояние се елиминират от организма. Така се поддържа секрецията на H^+ в лумена на тубула и с това алкално-киселинното равновесие на ЕЦТ. Главните буферни системи на тубулната течност са фосфатната буферна система и амониевата буферна система.

Фосфатна буферна система. Подобно на фосфатната буферна система на кръвта, тя е изградена от примерен (NaH_2PO_4) и секундерен (Na_2HPO_4) натриев фосфат. Поради слабата им реабсорбция те значително се концентрират в тубулната течност. pH на урината, особено в дисталните тубули, е твърде близо до pK на фосфатната буферна система. Ето защо фосфатната буферна система има много по-голям буферен капацитет в тубулната течност в сравнение с кръвта.

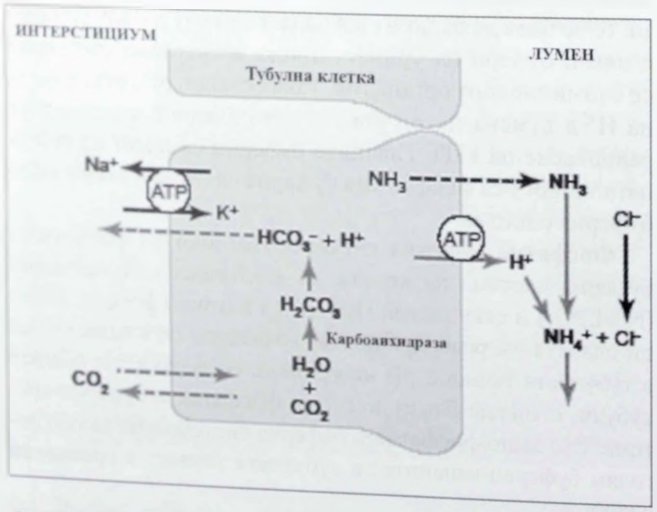
Излишъкът от H^+ се свързва с Na_2HPO_4 като се образува примерен натриев фосфат NaH_2PO_4, който се елимини-



Фиг. 15.19. Буфериране на H^+ от филтрираните фосфати

ра с урината. Освободеният Na^+ се реабсорбира и попада в кръвта. HCO_3 образуван в тубулните клетки също се реабсорбира и това допринася за запазване на алкалния резерв на кръвта и на pH на ЕЦТ (Фиг.15.19). Количеството на Na_2HPO_4 в урината е в зависимост от приема му с храната. При висока секреция на H^+ буферният капацитет на уринния фосфатен буфер се изчерпва, но бъбреците не могат да увеличат екскрецията на повече фосфати. Без допълнителен буферен капацитет от друг източник [H^+] в урината рязко би се увеличила.

Амониев механизъм. Епителните клетки на тубулите, с изключение на тънките сегменти на бримката на Хенле, постоянно секретират NH_3, който дифундира в тубулната течност. Около 60% от секретирания в тубулите NH_3 се образува при разграждането на глутамина, а останалите 40% от други аминокиселини или амини. В тубулната течност NH_3 реагира със свободни H^+ и се получава NH_4^+. Амониевите катиони се екскретират с урината в комбинация с хлорни или други аниони (Фиг.15.20). Крайният резултат от тази реакция е не само елиминирането на излишните H^+ в свързана форма, с помощта на един продукт от метаболизма на белтъците, но и увеличение на реабсорбцията на Na^+ и на HCO_3^- и запазване на алкалния резерв на ЕЦТ. В същото време елиминирането на Cl^- с урината заедно с



Фиг. 15.20. Буфериране на H^+ от NH_3

NH_4^+, предотвратява образуването на силната солна киселина. Повечето аниони в тубулната течност са Cl^-. Евентуалното образуване на силната солна киселина би понижило pH на урината под критичното ниво 4.50, което би прекъснало секрецията на H^+. При взаимодействието на H^+ с NH_3, а след това с Cl^- се образува слабата киселина NH_4Cl и pH на урината не се променя значително. При образуването на NH_4^+ от H^+ и NH_3, концентрацията на последния в тубулната течност намалява, което увеличава дифузията на NH_3 от тубулните клетки в лумена. Степента на секреция на NH_3 се контролира от количеството на транспортираните излишни H^+. При силно и продължително подкиселяване на урината, образуването на NH_3 рязко се увеличава и може да надхвърли 10 пъти нормата. Увеличеното образуване на NH_3 се дължи на активиране на ензима глутаминаза, стимулиращ образуването на NH_3 от глутамина в резултат на локалната ацидоза на тубулните клетки. Проницаемостта на мембраната на тубулните клетки за NH_4^+ не е много висока, поради което NH_4^+ остава в тубулната течност и се елиминира с урината. За разлика от фосфатния буфер, който се намира в урината защото се филтрира, NH_3 се синтезира в тубулните клетки и дифундира в тубулната течност по хода на концентрационния си градиент. Степента на синтеза и на секреция е в зависимост от количеството на излишните H^+ в урината.

При увеличение на концентрацията на H^+ в плазмата (ацидоза) се увеличава секрецията на H^+ от бъбречните тубулни клетки и излишните H^+ се елиминират, което възстановява плазменото pH. Едновременно с това се реабсорбира цялото количество филтриран HCO_3^- и се образува ново количество HCO_3^-, което се реабсорбира и увеличава [HCO_3^-] в плазмата. Сумарният ефект от увеличената секреция на H^+ от тубулните клетки е увеличение на количеството реабсорбирани HCO_3^- и повишение на плазменото им ниво. Следователно, при ацидоза бъбреците подкиселяват урината и алкализират плазмата. При алкалоза намалява секрецията на H^+ от тубулните клетки и съответно на това намалява екскрецията им с урината. Намалена е и реабсорбцията на филтрираните HCO_3^-, поради което е увеличена екскрециятана им с урината. Това води до намаление на [HCO_3^-] и възстановяване на [H^+] в плазмата.

Отклонения в алкално-киселинното равновесие

Отклоненията в алкално-киселинното равновесие на организма се разделят на четири основни групи в зависимост от причината и посоката на отклонение на концентрацията на H^+ в телесните течности. Когато отклоненията в алкално-киселинното равновесие се дължат на увеличение на CO_2 се говори за респираторна ацидоза, защото всеки фактор, който намалява белодробната вентилация увеличава концентрацията на CO_2 (респективно H^+) в ЕЦТ. При намаление на CO_2 се говори за респираторна алкалоза. H_2CO_3, получена от CO_2 и вода, се означава като *летлива киселина* за разлика от всички останали киселини означавани като *нелетливи киселини*. В случаите, когато съществуващите отклонения в алкално-киселинното равновесие са резултат от увеличение или намаление на нелетливите киселини и не се дължат на промени в концентрацията на CO_2 в телесните течности се говори за метаболитна аци-

доза или алкалоза, независимо че CO_2 също е продукт на метаболитните процеси. Поддържането на нормално pH зависи от запазването на нормалното съотношение между $[HCO_3^-]$ и $[CO_2]$, което е 20/1, а не от абсолютните стойности на $[HCO_3^-]$ и $[CO_2]$.

Таблица 15.3 Характеристика на отклоненията в АКР на организма

	$[HCO_3^-]$ в плазмата	$[H^+]$ в плазмата	P_{CO_2}
Респираторна ацидоза			
Некомпенсирана	↑	↑↑	↑ * *
С бъбречна компенсация	↑↑	↑	↑
Респираторна алкалоза			
Некомпенсирана	↓	↓↓	↓ * *
С бъбречна компенсация	↓↓	↓	↓
Метаболитна ацидоза			
Преди пълна дихателна компенсация	↓↓ *	↑↑ * *	–
След дихателна компенсация	↓↓↓	↑	↓
Метаболитна алкалоза			
Преди пълна дихателна компенсация	↑↑ *	↓↓ * *	–
След дихателна компенсация	↑↑↑	↓	↑

* Със звездичка са означени първичните промени

Респираторната ацидоза се дължи на хиповентилация в резултат на белодробно заболяване, потискане на дихателния център от лекарства, обструкция на дихателните пътища. Елиминира се по-малко CO_2 и се увеличава количеството на образуваната H_2CO_3. Намалява отношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$. Незабавно се включват буферните системи и свързват част от свободните H^+. В тези случаи дихателният механизъм не е в състояние да се включи. Основният компенсаторен механизъм е бъбречният. Увеличава се секрецията на H^+ в тубулните клетки, реабсорбира се цялото количество филтрирани HCO_3^- и се образуват нови количества HCO_3^-, които увеличават алкалния резерв на кръвта.

Респираторната алкалоза се наблюдава при увеличено елиминиране на CO_2 от организма в резултат на хипервентилация при треска или при изкачване на голяма височина. Ниското парциално налягане на O_2 при изкачване на голяма височина рефлексно стимулира дишането, увеличава се вентилацията, за да се увеличи набавянето на кислород, но едновременно с това се увеличава и елиминирането на CO_2 от организма и намалява $[CO_2]$. Усилената белодробна вентилация отслабва влиянието на два от нормалните фактори, стимулиращи дишането - CO_2 и H^+. Това ограничава развитието на респираторната алкалоза. Буферните системи освобождават H^+ и намаляват тежестта на алкалозата. При продължаваща по-дълго респираторна алкалоза бъбреците екскретират повече HCO_3^- и намаляват секрецията на H^+. Така $[HCO_3^-]$ в плазмата се понижава и съотношението $[HCO_3^-]/[CO_2]$ се връща до нормата.

Метаболитната ацидоза включва всички видове ацидоза, освен тези причинени от излишък на CO_2 в телесните течности. $[CO_2]$ остава в нормата, а $[HCO_3^-]$ намалява. Метаболитната ацидоза се наблюдава при образуване на големи количества нелетливи киселини или при неспособност на бъбреците да екскретират нормалните количества нелетливи киселини, образувани в организма. Метаболитната ацидоза е най-често срещаното отклонение в алкално-киселинното равновесие на организма. Типични състояния, при които се установява метаболитна ацидоза са: **1**. Тежка диария. Нормално в храносмилателния тракт се секретират големи количества $NaHCO_3$. При диария секретираният $NaHCO_3$ се губи вместо да се резорбира. Намалението на $[HCO_3^-]$ в плазмата, без съответно намаление на $[CO_2]$, понижава pH. Ацидозата, възникнала в резултат на тежка диария у кърмачета, нерядко води до смърт. **2**. Захарен диабет. Поради липса на инсулин вместо глюкоза като енергиен източник се използват мастите. Образуват се големи количества ацетоцетна киселина, а също така β-оксимаслена киселина и ацетон, които водят до тежка ацидоза. **3**. Уремия. При тежко увреждане на бъбречната функция се нарушава възможността за елиминиране от организма на нормалните количества кисели продукти, образувани в резултат на метаболитните процеси. Бъбреците не са в състояние да съхраняват адекватни количества HCO_3^-. Поради намаление на $[HCO_3^-]$ в плазмата, без съответно намаление на $[CO_2]$, се развива тежка ацидоза. **4**. Интензивно физическо натоварване. В резултат на анаеробна гликолиза се образуват големи количества млечна киселина, което увеличава $[H^+]$ в плазмата. Метаболитната ацидоза, с изключение на уремичната, се компенсира с участието на буферните системи, дихателния и бъбречния механизъм. Буферите свързват свободните H^+, белите дробове елиминират повече CO_2, а бъбреците екскретират повече H^+ и съхраняват повече HCO_3^-. Когато причина за метаболитната ацидоза е увреждане на бъбречната функция, пълно компенсиране не е възможно, защото е отслабен бъбречният механизъм за регулация на алкално-киселинното равновесие.

Метаболитната алкалоза възниква по-рядко от метаболитната ацидоза. Установява се при намаление на $[H^+]$ в плазмата, причинено от относителен дефицит на нелетливи киселини. $[HCO_3^-]$ в плазмата е увеличен. Метаболитна алкалоза се причинява от: **1**. Прекомерен прием на алкални лекарства, например $NaHCO_3$ и други за лечение на стомашна язва. **2**. Продължително приложение на диуретици (с изключение на инхибитори на карбоанхидразата). Диуретиците, блокирайки електролитната реабсорбция увеличават количеството Na^+, достигнали до дисталните отдели на нефрона. При своята реабсорбция там те се разменят с K^+ и H^+. Увеличената екскреция на H^+ с урината е причина за алкалозата. **3**. Продължително повръщане на стомашно съдържимо. Загубата от организма на H^+ и Cl^- води до метаболитна алкалоза. **4**. Увеличена секреция или продължително приложение на алдостерон. Той засилва реабсорбцията на Na^+ в дисталните части на нефрона. Част от Na^+ се разменят за H^+, чиято секреция се увеличава. При метаболитната алкалоза буферните системи бързо освобож-

дават H^+. Белодробната вентилация намалява, а с това и елиминирането на CO_2. Ако алкалозата продължава повече от няколко дни се включва и бъбречният механизъм чрез намаляване секрецията на H^+ и екскретиране на излишъка от HCO_3^- с урината. Това възстановява съотношението 20/1 на $[HCO_3^-]$ и $[CO_2]$.

Точната преценка на алкално-киселинното състояние на организма в даден момент не може да се извърши единствено с измерване на pH. Дори pH да е в границите на нормата, определянето на $[HCO_3^-]$ и на $[CO_2]$ може да разкрие компенсирани отклонения в алкално-киселинното равновесие.

Обобщение

Водата в организма се разпределя в две основни пространства - интрацелуларно и екстрацелуларно. *Интрацелуларната течност* (ИЦТ) е водната фаза на клетките, в която се извършва обмяната на веществата. Тя представлява приблизително 40% от телесната маса. *Екстрацелуларната течност* (ЕЦТ), приблизително 20% от телесната маса, се разделя на интерстициална (тъканна) течност (около 15% от телесната маса) и разположена в съдовата система плазмена течност (около 5 % от телесната маса).

Посредством ЕЦТ се извършва обмяна между клетките в организма, както и между него и околната среда. ЕЦТ създава относително еднакви условия за съществуването на всички клетки. Поради това тя се нарича *вътрешна течна среда на организма.* Към ЕЦТ спадат също и лимфната и трансцелуларната течност. *Лимфата* се формира от интерстициалната течност, движи се по лимфните съдове, преминава през лимфните възли и се влива във вените. *Трансцелуларната течност* се състои от течности, които се секретират от специализирани клетки в пространства, където изпълняват специална функция. Към трансцелуларната течност спадат: цереброспинална течност, вътреочна течност, синовиална течност, перикардна, плеврална и перитонеална течност. Тези течности предствляват малък процент от общата телесна вода (1.5%), но имат изключително важни функции на местата където са образувани.

Нормално съществува баланс между количеството приета и отделена от организма вода. При балансиран хранителен режим около 50% от водата се приема като чиста вода или други течности, а около 35% като съставна част на храната. Третият източник на вода за организма е образуваната оксидационна вода в резултат на метаболитните процеси в клетките. Организмът губи вода с урината, потта, издишания въздух, изпражненията и чрез невидимото изпарение на вода от кожата без участие на потните жлези. Загубата на вода чрез дифузия през кожата, чрез водните пари на издишания въздух и с изпражненията е невидимата, *постоянна загуба на вода* от организма. При обикновени условия най-много вода се отделя с урината – около 1500 ml/24 часа. За елиминирането на крайните разпадни продукти от обмяната на белтъците е необходимо образуването на минимум 500 ml урина за едно денонощие. Поддържането на водния баланс на организма се осъществява чрез повлияване на центъра на жаждата в хипоталамуса и регулиране на секрецията на АДХ. *Основният фактор, който участва в поддържането на водния баланс на организма е регулиране на количеството на отделена урина от бъбреците.*

Водата и всички съставки на плазмата с изключение на плазмените белтъци постоянно и свободно преминават през стената на капилярите. Съставът на плазмата и на интерстициалната течност е практически еднакъв с изключение на ниското съдържание на белтъци в интерстициалната течност. Всяка промяна в обема и в състава на едно от тези пространства бързо се отразява на обема и състава и на другото пространство. Съставът на ЕЦТ обаче значително се различава от този на ИЦТ. *Основният извънклетъчен катион е натриевият, а вътреклетъчен калиевият. От анионите Cl^- е с най-голяма концентрация в ЕЦТ, следван от HCO_3^-, докато фосфатният анион преобладава сред вътреклетъчните аниони.*

В калциевата хомеостаза и баланс са включени *три места* - кости, бъбреци, храносмилателна система: *три хормона* - паратхормон, калцитонин и активната форма на витамин D_3, които регулират концентрацията на йонизирания (свободния) калций в плазмата и *три типа клетки в костите* - остеобласти, остеокласти и остеоцити.

Около 99% от калция в организма се намира в костите главно под формата на хидроксиапатитни кристали. Част от калциевите соли в костите са в аморфно състояние. Те се използват като източник за бързо извличане на калций от костите към ЕЦТ и представляват т.нар. *обменен калций*, (около 0.5-1.0% от общото количество на калция в организма), който участва в бързите механизми за запазване постоянството на концентрацията на Ca^{2+} в плазмата. Костите постоянно се ремоделират - процес на непрекъснато резорбиране на костно вещество, последвано от изграждане на нов матрикс и минерализация, осъществяван от остеобластите и остеоклестите. Ремоделирането поддържа костната маса и подпомага поддържането на калциевия баланс и калциевата хомеостаза в организма.

Резорбцията на калция в тънките черва се регулира директно под действие на активната форма на витамин D_3 (1,25-дихидроксихолекалциферол) и индиректно от паратхормона, който стимулира образуването й в бъбреците. Активната форма на витамин D_3 стимулира и реабсорбцията на неорганичните фосфати в тънките черва.

Количеството екскретиран калций с урината е разликата между филтрирания и реабсорбирания калций. Дисталните извити тубули са основното място, където паратхормонът стимулира реабсорбцията на Ca^{2+}, а проксималните тубули са мястото, където паратхормонът потиска реабсорбцията на фосфати.

Паратхормонът увеличава концентрацията на Ca^{2+} в плазмата, действайки на трите прицелни места: *кости, бъбреци и храносмилателна система.* Действието на паратхормона върху костите (директно) и храносмилателната система (индиректно), което води до увеличаване на плазмената концентрация на фосфатите, обаче се неутрализира от действието на хормона в бъбреците, където той увеличава екскрецията на фосфати с урината и това води до намаляване на плазмената концентрация на фосфатите.

Независимо от значителните разлики в концентрациите на отделните разтворени вещества в ИЦТ и в ЕЦТ, осмотичното налягане е еднакво в тези пространства. Мембраните, разделящи отделните пространства са свободно пропускливи за вода. Ако общата концентрация на разтворените вещества в дадено пространство стане ви-

сока, установената разлика в осмотичното налягане води до придвижване на вода от съседното пространство до установяване на равновесие.

Параметрите, които се регулират, за да се поддържа водно-електролитния баланс на организма са *обемът* на ЕЦТ и *осмолалитетът* на ЕЦТ. *Поддържането на солевия баланс е важно за регулацията на обема на ЕЦТ, докато поддържането на водния баланс е от основно значение за регулацията на осмолалитета на ЕЦТ.* Регулирането на обема на ЕЦТ е важно за поддържането на артериалното налягане и с това на адекватна перфузия на органите. Чрез регулиране на осмолалитета на ЕЦТ се избягва ненужното придвижване на вода в/или от клетките и се предотвратяват промени в обема на ИЦТ.

За регулирането на обема на ЕЦТ е твърде важен контролът на баланса на соли в организма. Контролирането на обема на ЕЦТ е от особено значение за дълготрайната регулация на кръвното налягане. За регулирането на осмолалитета на ЕЦТ от основно значение е контролът на водния баланс.

Поради централната роля на Na^+ в поддържането на обемната хомеостаза, в регулацията на неговата екскреция са включени множество регулаторни фактори. Основният орган, към който са адресирани тези многобройни еферентни влияния и който е от изключително значение за поддържане на хомеостазата на вътрешната течна среда на организма е бъбрекът. Основните фактори, включени в регулацията на водно-електролитния баланс, са бъбречните нерви, ренин-ангиотензин-алдостероновата система, антидиуретичният хормон, атриалният натриуретичен пептид и надбъбречните стероиди и катехоламини.

Когато се говори за регулация на алкално-киселинното равновесие в организма, на практика се има предвид регулация на концентрацията на свободните H^+ в телесните течности. Постъпването на H^+ в телесните течности е непрекъснато, твърде променливо и не е подложено на регулация.

Три защитни механизма поддържат постоянството на H^+ в телесните течности и предпазват от възникване на ацидоза или алкалоза: 1. *Буферни системи на организма*, които реагират мигновено с кисели или алкални продукти и не допускат големи отклонения в концентрацията на свободните H^+. 2. *Дихателна регулация на pH.* Чрез промяна на честотата и дълбочината на дишането се променя степента на елиминиране на CO_2 от организма, което води до нормализиране на концентрацията на H^+ в телесните течности. 3. *Бъбречен механизъм на регулация на pH.* При промяна в концентрацията на H^+, бъбреците екскретират кисели или алкални продукти с урината. Следователно, поддържането постоянството на $[H^+]$ в телесните течности в организма се извършва чрез механизми, които от една страна осъществяват свързването на свободните H^+, а от друга елиминирането им от организма. Основни начини за отстраняване на H^+ от организма са отделяне на CO_2 с издишания въздух и на H^+ с урината.

Буферните системи на телесните течности са *хидрогенкарбонатната*, *фосфатната*, *белтъчната* буферна система и *хемоглобина.* Буферирането се извършва както екстра- така и интрацелуларно. Буферните системи се включват незабавно при промяна на концентрацията на H^+ и за части от секундата намаляват до минимум промените в pH. Затова те се наричат *първа защитна линия* на организма срещу промени в концентрацията на H^+. Буферните системи не елиминират H^+ от организма, те единствено не допускат наличие на свободни H^+ в телесните течности. Тъй като всяка буферна система има ограничен капацитет да свързва или отдава H^+ (зависи от концентрациите на елементите на системата и степента на съвпадение на pK на буферната система с актуалното pH, в което тя оперира), е абсолютно необходимо образуваните H^+ да се отстраняват от организма. Чрез дихателния механизъм за регулиране на алкално-киселинното равновесие се елиминират кисели продукти, а бъбречният механизъм участва чрез елиминиране от организма на кисели или на алкални продукти.

Дихателната система играе важна роля в регулирането на концентрацията на H^+, контролирайки нивото на CO_2 в плазмата чрез промяна на белодробната вентилация. Тази регулация се извършва по механизма на отрицателната обратна връзка. При увеличение на pCO_2 се учестяват и задълбочават дихателните движения и се увеличава алвеоларната вентилация. В резултат на това концентрацията на CO_2 в ЕЦТ намалява и концентрацията на H^+ се връща към нормата, а при намаление на pCO_2 алвеоларната вентилация намалява. Следователно, чрез промяна на белодробната вентилация могат да се коригират както състояния на ацидоза, така и на алкалоза. Дихателната регулация на алкално-киселинното равновесие се включва за няколко минути, когато буферните системи не са в състояние самостоятелно да поддържат постоянството на pH. Тя представлява *втората защитна линия* на организма срещу промени в концентрацията на H^+. Дихателният контрол има голямо значение за бързата и прецизна, но краткотрайна регулация на pH на ЕЦТ. До окончателното възстановяване на pH до нормата продължава да действа бъбречният механизъм.

Бъбречният механизъм е *третата защитна линия*, която се включва при промени в концентрацията на H^+ в телесните течности. За пълно компенсиране на отклоненията в pH, на бъбречния механизъм са необходими часове или дни. Той обаче е най-мощният регулаторен механизъм, който в зависимост от алкално-киселинното състояние на организма може да варира отстраняването на H^+ от организма, но и също така варира съхраняването или елиминирането на HCO_3^-. Белите дробове са в състояние чрез елиминиране на CO_2 да отстраняват единствено H_2CO_3 от организма. Пред бъбреците стои задачата да елиминират H^+, получени от останалите киселини, образувани в организма и на нелетливите основи. Бъбреците регулират pH на телесните течности чрез промяна на екскрецията на H^+ и на HCO_3^- с урината и секрецията на NH_3. На практика цялото количество екскретирани H^+ попадат в тубулната течност в резултат на секреция в тубулите. Основен механизъм, чрез който бъбрекът коригира състояния на ацидоза или на алкалоза е свързването на H^+ и HCO_3^- в тубулната течност и елиминиране на останалите излишни йони. На

нивото на бъбрека действат три механизма, регулиращи екскрецията на кисели и алкални продукти - *хидрогенкарбонатен, фосфатен* и *амониев*. При увеличение на концентрацията на H^+ в плазмата (ацидоза) се увеличава секрецията на H^+ от бъбречните тубулни клетки и излишните H^+ се елиминират, което възстановява плазменото pH. Едновременно с това се реабсорбира цялото количество филтриран HCO_3^- и се образува ново количество HCO_3^-, което се реабсорбира и увеличава $[HCO_3^-]$ в плазмата. Сумарният ефект от увеличената секреция на H^+ от тубулните клетки е увеличение на количеството реабсорбирани HCO_3^- и повишение на плазменото им ниво. Следователно, при ацидоза бъбреците подкисляват урината и алкализират плазмата. При алкалоза намалява секрецията на H^+ от тубулните клетки и намалява екскрецията им с урината. Намалена е и реабсорбцията на филтрираните HCO_3^-, увеличена е екскрециятана HCO_3^- с урината. Това води до намаление на $[HCO_3^-]$ и възстановяване на $[H^+]$ в плазмата.

Главните буферни системи на тубулната течност са фосфатната и амониевата буферна системи. Фосфатната буферна система има много по-голям буферен капацитет в тубулната течност в сравнение с кръвта поради високата концентрация на елементите на системата в тубулната течност и тъй като pH на урината, особено в дисталните тубули, е твърде близо до pK на фосфатната буферна система. Епителните клетки на тубулите с изключение на тънките сегменти на бримката на Хенле постоянно секретират NH_3, който в тубулната течност реагира със свободни H^+ и се получава NH_4^+. Амониевите катиони се екскретират с урината в комбинация с хлорни или други аниони. Крайният резултат от тази реакция е не само елиминирането на излишните H^+ в свързана форма, с помощта на един продукт от метаболизма на белтъците, но и увеличение на реабсорбцията на Na^+ и на HCO_3^- и запазване на алкалния резерв на ЕЦТ. В същото време елиминирането на Cl^- с урината заедно с NH_4^+, предотвратява образуването на силната солна киселина. За разлика от фосфатния буфер, който се намира в урината защото се филтрира, NH_3 се синтезира в тубулните клетки и дифундира в тубулната течност по хода на концентрационния си градиент. Степента на синтеза и на секреция е в зависимост от количеството на излишните H^+ в урината.

Водно-електролитно равновесие

Литература

1. Derrickson B.H.:Human Physiology. Willy Edition, 702-720, 2016.
2. Patton K.T., G.A.Thibodean: Structure and Function of the Body. 15-th Edition, Elsevier, 430-443, 2016.
3. Windmaier E.P., H.Raff, K.Strang: Vander's Human Physiology: The mechanisms of body functions. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 498-515, 2016.
4. Guyton Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Saunders, 12-th Edition, Elsevier, 285-302, 2011.
5.

Алкално-киселинно равновесие

Литература

1. 1Constanzo L.S. Physiology. 6-th Edition, Elsevier, 311-338, 2018.
2. 2Patton K.T., G.A.Thibodean: Structure and Function of the Body. 15-th Edition, Elsevier, 445-457, 2016.
3. 3Sieverthorn D.U.: Human Physiology: An Integrated Approach, 7-th Edition, Pearson, 642-677, 2016.
4. Sherwood L.: Human Physiology: From cell to systems. 9-th Edition, Centage Learning, 535-564, 2016.
5. Windmaier E.P., H.Raff H., K.Strang: Vander's Human Physiology: The mechanisms of body functions. 14-th, McGraw Hill Education, 516-525, 2016.
6. Guyton Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Saunders, 12-th Edition, Elsevier, 379-394, 2011.
7. Boron W.F., E.L.Boulpaep: Medical Physiology. 2-nd Edition, Saunders Elsevier, 851-880, 2009.

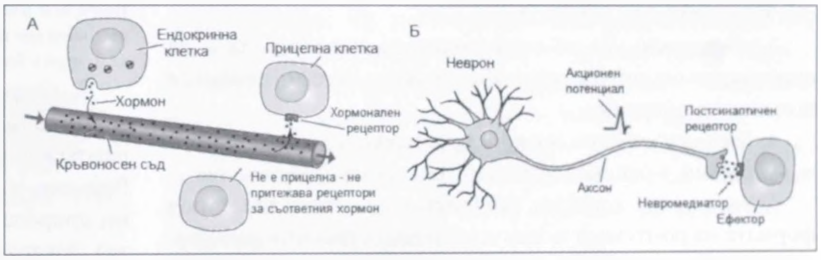
ЕНДОКРИННА СИСТЕМА 16.

Общи принципи на ендокринната регулация

Двете основни системи, които регулират протичането на физиологичните процеси във висшите организми, са ендокринната и нервната. Те интегрират информацията за промените във вътрешната и външната среда и координират функциите на високодиференцираните клетки, тъкани и органи.

Ендокринната регулация се осъществява с помощта на биологично активни вещества, секретирани от клетките с вътрешна секреция и наречени *хормони* от големия английски физиолог Старлинг (Starling) в началото на 20 век. Тя е по-дифузна и неселективна, тъй като промяната в концентрацията на хормона повлиява всички клетки, които притежават съответните рецептори. Освен това ефектът се проявява по-бавно, защото е необходимо повече време за достигане, взаимодействие с хормоналните рецептори и осъществяване на хормоналното действие (Фиг. 16.1А).

Нервната регулация се характеризира с висока скорост и селективност, тъй като повлиява само ефекторните клетки, които получават информация от съответните еферентни нервни влакна (Фиг. 16.1Б).



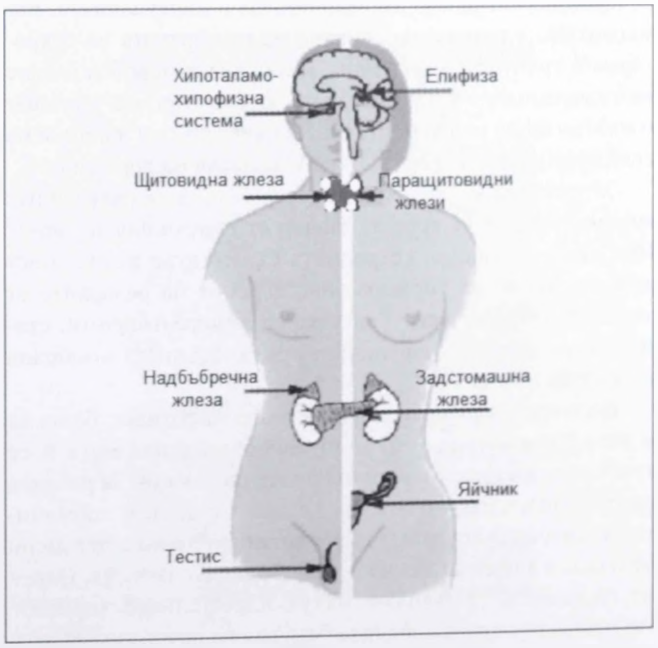
Фиг. 16.1. Основни различия между ендокринната (А) и нервната (Б) регулация. Нервната регулация осигурява бързо и селективно повлияване на прицелната структура.

Според класическите представи *ендокринната секреция* се изразява в производството и освобождаването на хормоните от ендокринните жлези *директно* в кръвта. По пътя на кръвообращението хормоните достигат и повлияват всички клетки, които притежават рецептори за тяхното действие – т.нар. *прицелни клетки*.

Според съвременните виждания ендокринната система се състои от обособени ендокринни жлези *или* от групи от клетки с вътрешна секреция, които са разположени в органи с друга функция. Основните жлези с вътрешна секреция в човешкия организъм са *хипофизата, щитовидната жлеза, надбъбречните жлези, половите жлези, ендокринната част на задстомашната жлеза, паращитовидните жлези и епифизата* (Фиг. 16.2).

Хормоните, които се произвеждат от групи клетки в органи с неендокринна функция, могат да упражнят своето действие както по пътя на кръвообращението, така и по пътя на интерстициалната течност само върху разположените в близост клетки – *паракринна и автокринна регулация*. Такива физиологично активни вещества са наречени *паракринни и автокринни регулатори* или *тъканни хормони*.

Взаимоотношения между ендокринната и нервната регулация. Между ендокринната и нервната регулация има много тесни връзки и взаимодействия, които в някои случаи правят трудно разграничаването им. Съществуват нервни клетки, които секретират биологично активни вещества в кръвообращението – невропептиди, осъществяващи *неврокринна регулация*. Някои ендокринни клетки имат способността да генерират значителни по амплитуда потенциали. Едни и същи клетки могат да синтезират едновременно *пептидни хормони* и *пептидни медиатори*. Едни и същи *пептиди* могат да играят ролята на *хормони, паракринни регулатори, медиатори* или *невромодулатори*, като понякога е трудно определянето на точната им функция. През последните години беше доказана тясна връзка и между функциите на ендокринната, имунната и нервната система. Имунните клетки секретират *цитокини*, които действат върху прицелните клетки по механизъм, аналогичен на хормоналния. Те могат да повлияят функцията както на ендокринни, така и на нервни клетки, а от своя страна имунните клетки се намират под контрола на редица ендокринни и нервни механизми.



Фиг. 16.2. Основните жлези с вътрешна секреция в човешкия организъм са хипофизата, щитовидната и паращитовидните жлези, ендокринната част на задстомашната жлеза, надбъбречните жлези, половите жлези и епифизата.

Значение на ендокринната регулация. Най-общо ендокринната регулация участва в:

1. Поддържане на постоянството на оптималната вътрешна среда на организма чрез повлияване на обмяната на веществата, водата и минералните елементи.

2. Регулацията на процесите на растеж, диференциация и възпроизводство.

3. Повлияване на процесите в нервната система и на поведенческите реакции.

Важна характеристика на ендокринната регулация е, че хормоните могат само да променят функционалната активност на даден орган, да я стимулират или потиснат, но не могат да доведат до възникване на нови функции.

Химична природа на хормоните. Химичната характеристика на хормоните до голяма степен определя синтеза и складирането им, начина на освобождаване, транспорта и техния механизъм на действие. Основните групи хормони са:

1. *Белтъци* или *полипептиди*. Такива са хормоните на хипофизата, паращитовидните жлези, задстомашната жлеза и много от тъканните хормони като ендотелините, ангиотензин II, предсърдния натриуретичен пептид, хормоните на храносмилателната система и др.

2. *Производни на аминокиселини*. Такива са хормоните на щитовидната жлеза и катехоламините, секретирани от сърцевината на надбъбрека.

3. *Стероиди*. Те са производни на холестерола и се синтезират от кората на надбъбречните жлези, половите жлези и плацентата.

4. *Полиненаситени мастни производни* на *арахидоновата киселина*, с основен представител *простагландините*.

Пептидните хормони обикновено се синтезират под формата на по-големи молекули-предшественици (*препрохормони* и *прохормони*), които нямат физиологично действие. Те се складират в специални секреторни гранули. При стимулиране на освобождаването им молекулата на предшественика се подлага на ензимна обработка и чрез *екзоцитоза* активният хормон попада в циркулацията. Екзоцитозата е процес на сливане на мембраната на секреторната гранула с клетъчната мембрана и освобождаване на съдържимото в циркулацията. В този процес участват *калциеви йони*, които постъпват в клетката под влияние на специфичните стимули за освобождаване на хормона.

За разлика от пептидните хормони в образуващите ги клетки не се складират запаси от *стероидни хормони*. При стимулиране на секрецията съществува възможност за бърз синтез на хормона благодарение на резервите от холестеролови естери. Тъй като са липоразтворими, стероидните хормони дифундират през клетъчната мембрана и попадат в кръвта.

Водноразтворимите хормони (полипептиди, белтъци и катехоламини) се разтварят свободно в плазмата и се транспортират лесно до прицелните си тъкани. За разлика от тях липоразтворимите стероидни хормони и хормоните на щитовидната жлеза циркулират свързани с плазмени белтъци, а много малка част е свободно разтворена. Освен че подпомага транспорта на нехидрофилните хормони, свързването с транспортните белтъци ги предпазва от разграждане и от екскреция с урината.

Хормоналният ефект се определя от концентрацията на *свободния* хормон в плазмата. Тя зависи от следните няколко фактора:

1. Скорост на синтез и освобождаване на хормона в кръвта. В повечето ендокринни клетки съществуват два механизма на секреция на хормона. *Конститутивна секреция* е непрекъснатото образуване и освобождаване на хормона в циркулацията в минимални количества. *Регулираната секреция* се изразява в освобождаване на значителни количества от предварително складирания в секреторните гранули хормон под действие на специфични стимули. Регулацията на хормоналната секреция е изключително фина и сложна и обикновено включва няколко системи на отрицателна обратна връзка (вж. Физиология на хипоталамо-хипофизната система).

2. Свързване на хормона с плазмените белтъци - отнася се за стероидните хормони и хормоните на щитовидната жлеза. Транспортните белтъци обикновено са глобулини. Механизмите на регулация на динамичното равновесие между свободните и свързаните с транспортните белтъци хормони все още не са напълно изяснени, но свързаната форма може да се разглежда като буфер при необходимост от бързо повишаване на концентрацията на свободния хормон.

Синтезът на транспортните белтъци и афинитетът им към пренасяния хормон подлежат на регулация и по този начин също може да се повлияе върху неговата концентрация. Например естрогените стимулират производството на транскортина (белтък, транспортиращ кортизола), така че по време на бременност нараства свързаната форма на глюкокортикоидите в плазмата. Нарушенията в синтеза на транспортните белтъци при засягане на чернодробната функция (цироза) косвено може да повлияят и върху бионаличността на хормона.

3. Скорост на "очистване" на хормона от плазмата, което се осъществява чрез свързване в тъканите, ензимно разграждане, екскреция в жлъчката и бъбречна екскреция. Времето на полуживот на хормоните зависи от химичната им природа – пептидите имат най-кратък полуживот (минути), докато при белтъците и стероидите достига до няколко часа, а животът на тироксина е още по-дълъг – 6 - 7 дни.

Ефектът на хормона върху прицелната клетка зависи и от *взаимодействието между хормона и рецептора*, което се определя от концентрацията на свободния хормон в плазмата, от афинитета на хормона към рецептора и от броя на рецепторите. *Регулацията на хормоналните рецептори* е важен елемент от ендокринната регулация и се изразява в повлияване на броя и чувствителността им. Повлияването на рецепторите се осъществява чрез промяна в скоростта на синтез на рецепторите, промяна в положението им (интернализиране след свързване с хормона чрез ендоцитоза), прекъсване на връзката между рецептора и вътреклетъчната сигнална система (*десенситизация* на рецептора). Тези промени в рецепторната активност са известни като „*регулация нагоре*" (*up-regulation*") и "*регулация надолу*" ("*down-regulation*").

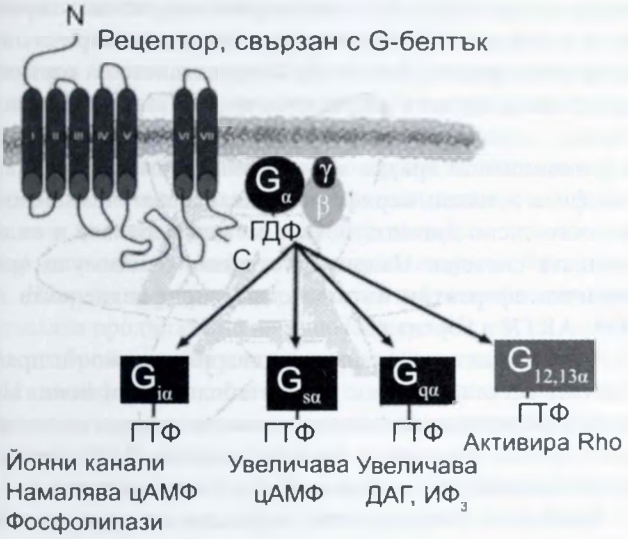
Механизмът на повлияване на прицелната клетка зависи от възможността на хормона да преминава през клетъчната мембрана.

Хидрофилните белтъци, полипептиди и някои от производните на аминокиселини (катехоламините адреналин и норадреналин) не могат да преминават свободно през фосфолипидния слой на мембраната на клетката. Те взаимодействат с мембранни рецептори, образува се комплексът *хормон-рецептор*, който дава началото на верига от вътреклетъчни механизми (*трансдукция на сигнала)* за осъществяване на специфичния клетъчен отговор.

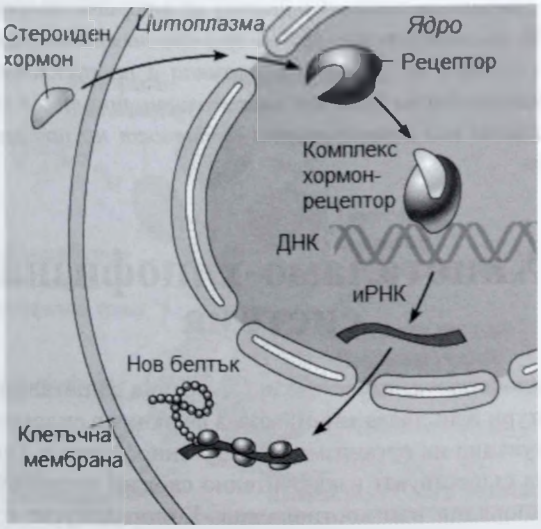
Многобройната група на *хормоналните рецептори, свързани с G-белтъци*, са хетеротримерни белтъци със

сходна структура, която преминава 7 пъти през клетъчната мембрана. Взаимодействието на хормона с рецептора води до активиране на G-белтъка чрез изместване на свързания към α-субединицата гуанозиндифосфат (ГДФ) от гуанозинтрифосфат (ГТФ). В резултат на това α-субединицата се отделя от тримерната структура и в зависимост от нейната изоформа повлиява активността на вътреклетъчен ензим, при което се повишава вътреклетъчната концентрация на съединение - *втори посредник* (Фиг. 16.3). Най-добре изучените изоформи на G-белтъка са Gs (със стимулиращ ефект), Gi (с потискащ ефект) и Gq. Основните ензими, които водят до образуването на вторите посредници, са *аденилатциклазата* и *фосфолипаза С*.

При повлияването на рецептор, свързан с Gs-белтък, се



Фиг. 16.3. Хормонални рецептори, свързани с G-белтък. При взаимодействие с хормона се отделя α-субединицата в резултат на изместване на ГДФ от ГТФ и се повлиява вътреклетъчен ензим, който води до образуване на втори посредник. ГДФ – гуанозиндифосфат, ГТФ – гуанозинтрифосфат, цАМФ – цикличен аденозинмонофосфат.



Фиг. 16.4. Механизъм на действие на стероидните хормони.

активира аденилатциклазата и се повишава вътреклетъчната концентрация на *цикличния аденозинмонофосфат (цАМФ)*. Редица хормони имат за втори посредник цАМФ - повечето от предхипофизните хормони, антидиуретичният хормон (АДХ), глюкагонът, паратхормонът, калцитонинът и др. Повишаването на концентрацията на цАМФ в цитозола активира ензима *протеинкиназа А*, фосфорилират се различни клетъчни белтъци, което в края на краищата води до проява на клетъчния отговор.

При посредничеството на Gi-белтъци се потиска активността на аденилатциклазата и образуването на цАМФ, и съответно се инхибират определени функции на клетката.

Взаимодействието на хормони с рецептори, свързани с Gq-белтък, води до активиране на фосфолипаза С. Този ензим катализира разграждането на фосфолипидни молекули от мембраната до вторите посредници *инозитолтрифосфат (ИФ$_3$)* и *диацилглицерол*. Инозитолтрифосфатът мобилизира калция от вътреклетъчните резервоари и повишава неговата концентрация в цитозола.

Самият калциев йон действа като втори посредник при повишаване на концентрацията му в цитозола. Той се свързва с белтъка *калмодулин*, който се открива в почти всички еукариотни клетки. Комплексът калций-калмодулин активира множество ензими, йонни помпи и други белтъци. От особено значение е активирането на *калмодулин-зависимите кинази*, които повлияват йонния пермеабилитет, обмяната на веществата, синтеза и освобождаването на медиатор от прицелните структури.

Другият посредник, *диацилглицеролът*, активира ензима *протеинкиназа С*, която фосфорилира група от клетъчни белтъци. По този механизъм действат ангиотензин II, окситоцинът, ендотелините и др.

Рецепторите, свързани с G-белтък, имат още една възможност за вътреклетъчна сигнализация, която все още е слабо проучена. Това е активирането на *Rho-киназата*, която повлиява взаимодействието между актиновите и миозиновите молекули в гладката мускулатура чрез инхибиране на фосфатазата. Патологичното активиране на Rho-киназата вероятно участва в патогенезата на артериалната хипертония и бронхиалната астма.

Друга група мембранни рецептори имат *тирозинкиназна активност*. Обикновено те са трансмембранни белтъци със собствена ензимна активност. Свързването на хормона с рецептора (растежен хормон, инсулин) стимулира вътреклетъчната му киназна активност, в резултат на което се фосфорилират тирозиновите остатъци върху каталитичния домен на самия рецептор и киназната му активност се усилва. Фосфорилирането извън каталитичния домен създава свързващи места за още белтъци, които се активират и дават начало на сигналната каскада в клетката.

В някои случаи взаимодействието на хормона с мембранния рецептор може да повлияе и транскрипцията на определени гени чрез фосфорилиране на *транскрипционни фактори*.

Това означава, че хормоните, които действат върху мембранни рецептори, могат да предизвикат както бързи промени, свързани с мембранната пропускливост или с фосфорилиране на вече съществуващи цитозолни протеини, така и да се намесят в транскрипционните механизми и да променят експресията на определени клетъчни белтъци.

Стероидните хормони и хормоните на щитовидната жлеза представляват липоразтворими съединения със сравнително малки молекули, които свободно и лесно

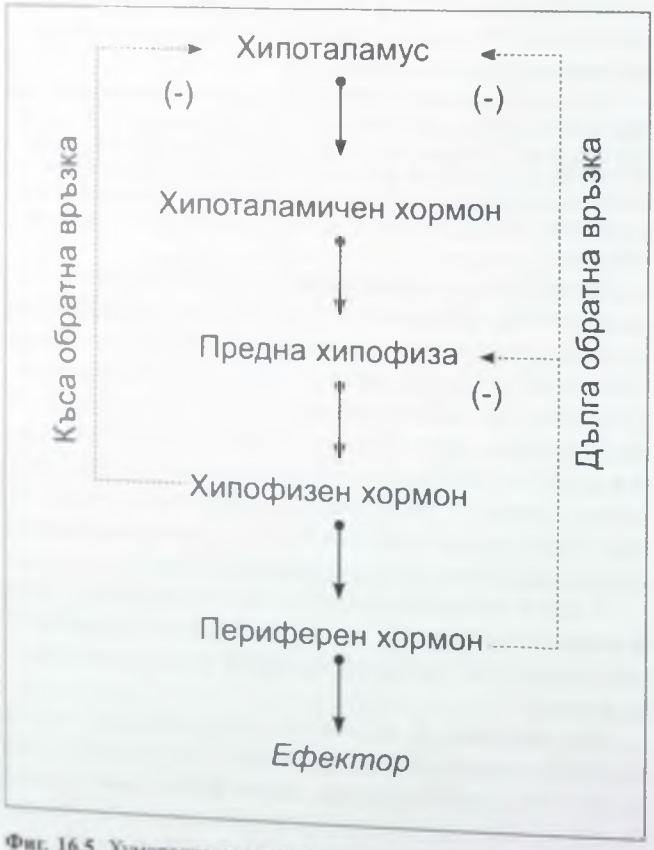
преминават през клетъчната мембрана. Техните рецептори са *транскрипционни фактори*, които имат свързващи места *за хормона* и *за ДНК*. Според разположението си рецепторите за липоразтворимите хормони могат да бъдат *цитозолни* (стероидите) или *ядрени* (щитовидните хормони). Взаимодействието на хормона с рецептора води до активиране или потискане на генната транскрипция (Фиг. 16.4).

Регулация на хормоналната секреция и освобождаване. *Плазмената концентрация на хормоните подлежи на много прецизна регулация и варира в сравнително тесни физиологични граници. В регулацията на хормоналната секреция участват нервни* и *хуморални* механизми.

Нервната регулация се осъществява от вегетативната нервна система (ВНС). Най-типичният пример за нервен контрол върху ендокринната функция е регулацията на надбъбречната сърцевина. Както е известно, надбъбречната медула представлява видоизменен симпатикусов ганглий. При състояния на повишаване на симпатикусовата активност (стрес) се стимулира и секрецията на медуларните хормони.

Регулацията на надбъбречната сърцевина в условия на стрес е един от малкото примери за регулация по механизма на положителната обратна връзка в ендокринната система – колкото по-мощна е симпатикусовата стимулация, толкова повече катехоламини се освобождават, а това още повече активира симпатикусовия дял на ВНС.

ВНС участва и в регулацията на секрецията на ендокринната част на панкреаса. Двата дяла на ВНС нямат изцяло антагонистично действие върху инсулиновата секреция. Докато парасимпатикусът и симпатикусът чрез β-адренорецепторите стимулират освобождаването на инсулин, симпатикусът чрез α-адренорецепторите го инхибира.



Фиг. 16.5. Хуморална регулация в ендокринната система. Регулация по механизма на отрицателната обратна връзка: периферният хормон повлиява освобождаването на хипоталамични хормони, които регулират отделянето на преднохипофизния хормон (дълга обратна връзка). Периферният хормон действа и директно върху предната хипофиза (къса обратна връзка).

Хуморалната регулация е изключително сложна и фина, като обикновено тя се подчинява на *принципа на отрицателната обратна връзка*. Много от периферните ендокринни жлези се намират под контрола на хормони на предната хипофиза, наречени *гландотропни хормони*. Например хормонът на надбъбречната кора *кортизол* се регулира от *адренокортикотропния хормон* (*АКТХ*). Концентрацията на кортизола в плазмата повлиява секрецията на хипоталамичния кортикотропин-освобождаващ хормон (КОХ) и кортикотропин-инхибиращ хормон (КИХ). Съотношението между тези два хипоталамични пептида регулира секрецията на АКТХ и по този начин и на кортизола. Тъй като в този механизъм участват хормони от жлези на няколко нива, регулацията се нарича *дълга обратна връзка* (Фиг. 16.5). Повишаването на кортизоловото ниво потиска секрецията на АКТХ в хипофизата и пряко – *къса обратна връзка*. Освен това анатомичните и функционални връзки между хипоталамуса, предната хипофиза и някои периферни жлези дават възможност за много тясно взаимодействие между нервната и ендокринната система. Например стресовите стимули чрез различни аферентни пътища стимулират секрецията на КОХ, АКТХ и кортизола.

В регулацията на някои от ендокринните жлези пряко участват регулираните от тях метаболити или йони. Например секрецията на инсулин зависи от нивото на глюкозата в кръвта, секрецията на паратхормона се определя от концентрацията на свободния Ca^{2+} в плазмата и др.

Както вече беше посочено регулация на хормоналното действие се осъществява и на нивото на хормоналните рецептори. При продължително поддържане на висока концентрация на хормона в плазмата рецепторите намаляват чувствителността си – развива се *десенситизация* на рецепторите. Този тип регулация позволява клетъчният отговор да се определя в по-голяма степен от промяната в нивото на хормона, а не от абсолютната стойност на концентрацията му.

Крайният резултат на хормоналното действие, който е функция на концентрацията на вторите посредници (цАМФ, диацилглицерол, ИФ$_3$ и др.) или на променения белтъчен синтез, се изразява в промяна в пропускливостта на мембраната за йони или метаболити, промяна в съкратителната или секреторната активност на прицелната клетка.

Хипоталамо-хипофизна система

Хипофизната жлеза заедно с редица хипоталамични структури изпълнява много важна функция в ендокринната регулация на организма. Между хипофизата и хипоталамуса съществуват изключително сложни анатомични и функционални взаимоотношения. Хипоталамусът е мястото, където се интегрира информацията за вътрешната среда на организма, и който в най-голяма степен контролира телесната хомеостаза. Хипоталамо-хипофизният ком-

плекс регулира секрецията на щитовидната жлеза, кората на надбъбречните жлези и половите жлези, както и повлиява пряко растежа, млечната секреция и постоянството на обема и осмолалитета на извънклетъчната течност.

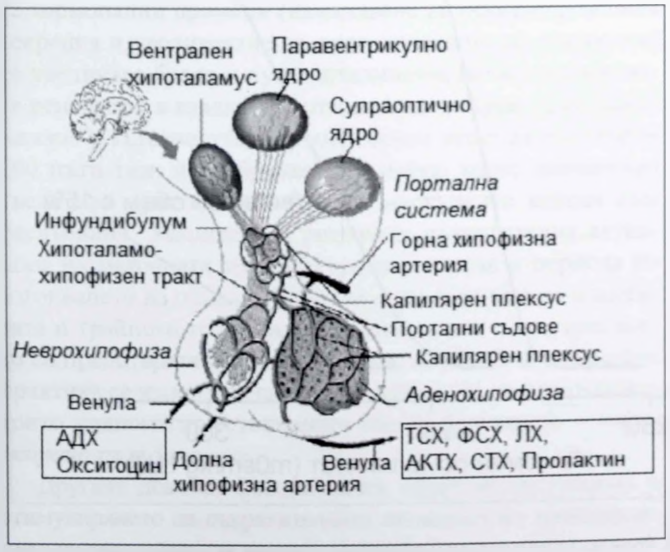
Функционална морфология. Хипоталамусът представлява малка част от диенцефалона, разположен е под таламуса и е ограничен между l. terminalis и мамиларните тела, образувайки стените на III вентрикул. В основата му се оформя образувание, подобно на мост, наречено eminentia mediana. През eminentia mediana и хипофизното краче минават аксоните на *магноцелуларните* хипоталамични неврони, разположени в *супраоптичното* и *паравентрикулното* ядро (*хипоталамо-хипофизен тракт*). Друга група хипоталамични неврони, наречени *парвоцелуларни*, секретират регулаторни пептиди, които стимулират или потискат ендокринната функция на предната хипофиза. Това са *освобождаващите* и *инхибиращите хипофизиотропни* хормони или фактори, които се отделят в областта на eminentia mediana. Телата на парвоцелуларните неврони се намират в ядра на медиобазалния хипоталамус – в аркуатното, паравентрикулното, перивентрикулното ядро и др.

Хипофизата е разположена в турското седло на черепната основа, непосредствено под хипоталамуса. Изградена е от два основни дяла – *предна хипофиза* или *аденохипофиза* и задна хипофиза или *неврохипофиза* (Фиг. 16.6).

Неврохипофизата ембрионално и функционално представлява продължение на хипоталамуса. В нея се намират малък брой глиални клетки, наречени *питуицити*. До задната хипофиза достигат аксоните на магноцелуларните неврони, в чиито окончания са складирани *антидиуретичен хормон* (АДХ, *вазопресин*) и *окситоцин*.

Аденохипофизата произхожда ембрионално от израстък на ектодермата, образуваща покрива на устната кухина - джоба на Ратке (Rathke). Тя се състои от преден и междинен дял. Засега у човека не е доказана съществена функция, свързана с междинния дял. Предният дял на аденохипофизата съдържа поне 5 вида ендокринни клетки, които се диференцират от общ предшественик. Това са кортикотропните, тиреотропните, гонадотропните, соматотропните и лактотропните клетки.

Тиреотропните, гонадотропните, соматотропните и лактотропните клетки се развиват под действието на общ транскрипционен фактор, наречен *Пит-1*. Около 10% от клетките на предната хипофиза наподобяват макрофагите и дендритните клетки и произвеждат цитокини, които модулират хормоналната секреция. Освен това лептинът и ендогенните канабиноиди вероятно също повлияват преднохипофизната секреция, тъй като рецептори за тяхното действие се експресират в предната хипофиза.



Фиг. 16.6. Хипоталамо-хипофизна система.

Основният контрол върху предната хипофиза се осъществява от хипоталамичните хипофизиотропни хормони, които достигат до предната хипофиза по пътя на порталните съдове. Те постъпват в капилярния плексус на горната хипофизна артерия, като чрез дългите портални вени достигат до втория капилярен плексус, откъдето попадат в предната хипофиза. Взаимодействието между хипоталамуса и предната хипофиза не е еднопосочно. Преднохипофизните хормони се отделят не само в периферното кръвообращение, но по пътя на късите портални съдове те могат да достигнат обратно до хипоталамичните парвоцелуларни неврони и да повлияят тяхната секреция по механизма на обратната връзка.

Хормони на неврохипофизата

Синтез и освобождаване на неврохипофизните хормони. Както вече беше посочено неврохипофизните хормони АДХ и окситоцин се секретират от неврони в предния хипоталамус, а явлението се нарича *невросекреция*. Наименованието идва от двойствения характер на клетките – те притежават едновременно характеристиките на неврони и на жлезисти клетки. Двата хормона на неврохипофизата имат сходна химична структура – те са нонапептиди с пръстеновидна структура поради наличието на дисулфидни мостове. Подобно на другите пептидни хормони неврохипофизните пептиди се произвеждат под формата на по-високомолекулни предшественици, които са подложени на посттранслационна обработка. По време на тази обработка от молекулата-предшественик се отделят нискомолекулни пептиди, наречени *неврофизини*, които се включват в невросекреторните везикули заедно със съответния хормон - АДХ или окситоцин. Тези везикули се придвижват по хода на аксоните и се складират в крайните им разширения в неврохипофизата под формата на телцата на Херинг (Herring). При деполяризация на мембраната на аксона и последващото повишаване на концентрацията на калций в областта на аксонното окончание хормоните и съответните им неврофизини се освобождават чрез екзоцитоза.

Хипоталамичният безвкусен диабет е рядко заболяване, което се дължи на липсваща секреция на АДХ. Според съвременните представи причина за нарушението е синтезът на дефектни неврофизини, които се натрупват в ендоплазмения ретикулум на магноцелуларните неврони и предизвикват тяхната апоптоза.

Физиологични ефекти на АДХ. Основният физиологичен ефект на АДХ е увеличаването на реабсорбцията на вода в дисталните и събирателните тубули на бъбрека и в някои други епителни структури (тънко черво, пикочен мехур, слюнни жлези). Оттук идва и първото наименование на хормона. Освен това той предизвиква мощно съкращение на гладката мускулатура на кръвоносните съдове, поради което е известен и като *вазопресин*.

Върху базолатералната мембрана на клетките в дисталните тубули и главните клетки в събирателните тубули се намират V_2-рецептори, които са свързани с Gs-белтък и при стимулирането им се повлиява аденилатциклазата, увеличава се вътреклетъчната концентрация на цАМФ и се активира протеинкиназа А. Протеинкиназа А фосфорилира *аквапори-*

новите канали от тип 2 (канали за трансмембранно преминаване на водните молекули), които са характерни за епителните клетки в дисталните и събирателни тубули, и стимулира включването им в луменалната мембрана (Фиг. 16.7). По този начин се увеличава пропускливостта на апикалната мембрана и водата преминава *трансцелуларно* от лумена на тубула към интерстициалното пространство под действие на съществуващия осмотичен градиент. *В дисталните и събирателните тубули водата не може да преминава парацелуларно поради наличието на плътни връзки между клетките. За разлика от другите мембрани, пасивният поток на водата през луменалната мембрана на дисталните и събирателните тубули се регулира хормонално от АДХ, тъй като местоположението на специфичните за тях изоформи на водните канали (аквапорин 2) зависи от плазмената концентрация на този хормон.*

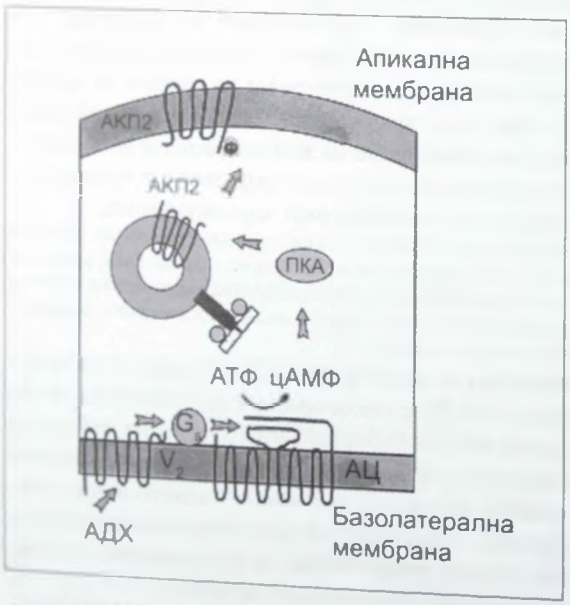
Независимо че водният поток през луменалната мембрана в дисталните и събирателните тубули е хормонално зависим, той е пасивен и се осъществява в резултат на съществуващия осмотичен градиент между хипотоничната тубулна течност и осмоларитета на интерстициалната течност, който нараства от кортекса към папилата.

Освен гореописания по-бърз механизъм на повлияване на пропускливостта на събирателните канали за вода, АДХ вероятно действа и върху белтъчния синтез на аквапориновите молекули, така че при по-трайно стимулиране предизвиква увеличаване на броя на съществуващите водни канали.

АДХ действа и върху V_1-рецепторите, които се намират в мембраната на гладкомускулните клетки на кръвоносните съдове. Тези рецептори активират фосфолипаза С чрез $G_{q/11}$-белтък и повишават концентрацията на вътреклетъчния калций. Чрез този механизъм вазопресинът предизвиква вазоконстрикция, покачване на периферното съпротивление и на артериалното налягане. Чрез съдовите си ефекти АДХ причинява намаляване на медуларния кръвен поток в бъбрека, което допълнително спомага за увеличаване на кортико-папиларния осмотичен градиент и за концентриращата способност на бъбрека. Съдовото действие на АДХ се наблюдава при плазмени концентрации, които са по-високи от тези, свързани с антидиуретичния му ефект. Обикновено в условия на намален обем на циркулиращата кръв (напр. в отговор на значителна кръвозагуба) секрецията на АДХ се повишава и той взаимодейства с V_1-рецепторите в мембраната на гладкомускулните клетки на артериолите.

Регулация на освобождаването на АДХ. Тя е свързана на първо място с поддържане на водния баланс в организма. В предния хипоталамус, в близост до ядрата, в които се синтезират неврохипофизните хормони, се намират клетки, които са чувствителни към промените в плазмения осмолалитет – *осморецептори*. Такива рецептори се намират и в структурите около предната стена на III вентрикул – субфорникалния орган и organum vasculosum laminae terminalis. Нормалният осмолалитет на екстрацелуларната течност се поддържа в много тесни граници около 290 (285-295) $mOsm.kg^{-1}$ H_2O, като повишаването му само с 1% води до значително покачване на плазмената концентрация на АДХ (Фиг. 16.8). Чувството на жажда се появява при малко по-високи стойности на осмолалитета на екстрацелуларната течност, като АДХ и ангиотензин II допълнително стимулират центъра на жаждата. Обратно, при понижаване на плазмения осмолалитет, се наблюдава потискане до пълно инхибиране на освобождаването на АДХ.

В регулацията на плазменото ниво на АДХ участват и рецепторите, които улавят промените в обема на циркулиращата кръв. Най-голямо значение имат обемните рецептори в областта на дясното предсърдие, както и каротидните и аортните барорецептори. Този механизъм на стимулация е по-малко чувствителен, като е необходимо намаляване на обема на циркулиращата кръв от порядъка на 5-10% (например при значителна кръвозагуба, дехидратация след изгаря-



Фиг. 16.7. Механизъм на действие на АДХ. Вазопресинът се свързва с V_2-рецептори и чрез Gs белтък и аденилатциклазата (АЦ) води до повишаване на цитозолната концентрация на цАМФ. В резултат на активирането на протеинкиназа А (ПКА) се фосфорилират аквапориновите канали от тип 2 (АКП2), които се включват в луменовата мембрана на клетката.

Фиг. 16.8. Роля на осмотичните и обемните стимули за освобождаването на АДХ. Обемните стимули потенцират действието на осмотичните стимули.

не, стомашно-чревно разстройство, продължително изправено положение на тялото и др.), за да се увеличи освобождаването на АДХ. От друга страна при изразено намаляване на обема на циркулиращата кръв (от порядъка на 20-30%) концентрациите на АДХ в плазмата значително надхвърлят тези при промяна в осмолалитета и се проявява и ефектът на хормона върху кръвоносните съдове и периферното съпротивление. Освен това хиповолемичните стимули увеличават чувствителността на осморецепторите към промените в екстрацелуларния осмолалитет (Фиг. 16.8).

В регулацията на АДХ участват и някои допълнителни фактори. Физическият и емоционален стрес, болката, някои лекарствени препарати (морфин, никотин) стимулират освобождаването му. Обратно, секрецията на АДХ се потиска от покачването на концентрацията на алкохола в кръвта.

Нарушения в секрецията на АДХ. *Безвкусният диабет* представлява състояние, при което поради липса на секреция на АДХ (*хипоталамичен безвкусен диабет*) или неповлияване на бъбрека от АДХ (*нефрогенен безвкусен диабет*) концентриращата способност на бъбрека е нарушена, засегнатите индивиди губят огромни количества вода с крайната урина (до 24 l) и изпитват непрекъснато чувство на жажда. За щастие в днешно време се произвеждат синтетични аналози на вазопресина, които притежават много ниска съдосвиваща активност и са подходящи за заместително лечение на хипоталамичния вариант на заболяването – такъв лекарствен препарат е *дезмопресинът*.

При нефрогенния вариант причината е мутация в гена за V_2-рецептора, за аквапорин 2 или увреждане на тубулната функция – напр. при дълготрайно лечение с литиеви препарати.

Синдромът на несъответната секреция на АДХ се дължи на нефизиологично повишена секреция на хормона в резултат на неопластично разрастване на магноцелуларните неврони, но също и при хормонална активност на периферно разположени тумори (често при белодробен карцином). Характеризира се с отделяне на малко количество силно концентрирана урина, комбинирана с хипонатриемия поради задръжката на вода.

Физиологични ефекти на окситоцина. Основните прицелни органи за окситоцина са бременната матка и млечната жлеза в периода на кърмене. *Окситоциновите рецептори* действат чрез $G_{q/11}$ белтък и фосфоинозитоловата каскада, като в крайна сметка се повишава вътреклетъчната концентрация на калций и съкратителната активност на гладкомускулните клетки.

Към края на бременността в резултат на физиологичните хормонални промени (намаляване на прогестероновата секреция и увеличаване на производството на естрогени) се увеличава броят и чувствителността на окситоциновите рецептори в гладката маточна мускулатура (*"регулация нагоре"*). Плътността на рецепторите може да надхвърли 200 пъти тази на небременната матка, което значително увеличава чувствителността на мускулните клетки към окситоцина. Увеличената ритмична съкратителна активност на маточната мускулатура играе роля в периода на изгонването на плода, както и за изтласкването на плацентата и трайното тонично съкращение след това, чрез което се предотвратява голямата кръвозагуба. В акушерската практика се използват синтетични аналози на окситоцина, които подпомагат естествения ход на раждането – *дирижирано раждане*.

Другият доказан физиологичен ефект на окситоцина е стимулирането на съкратителната активност на миоепителните клетки в стената на каналите на млечната жлеза на кърмещата майка, с което се улеснява изтичането на кърмата.

Окситоцин се освобождава и по време на полов акт. У жената се предполага участието му в стимулацията на съкратителната активност на маточната мускулатура, с което се подпомага навлизането на сперматозоидите в маточните тръби. У мъжа окситоцинът вероятно стимулира съкратителната активност на vas deferens по време на еякулация.

През последните години беше доказано, че окситоцинът има и поведенчески ефекти. Той има значение за развитието на емоционалната връзка между майката и детето и за нормалното майчино поведение. Предполага се, че окситоцинът играе роля и във възникването на емоционална привързаност към партньора, специално у жената.

Регулация на освобождаването на окситоцин. В периода около раждането механичното разтягане на маточната шийка рефлексно стимулира освобождаването на окситоцин, като се включва и положителна обратна връзка, тъй като усилената съкратителна активност води до още по-значително стимулиране на окситоциновото освобождаване. Дразненето на тактилните рецептори по зърната на млечната жлеза от сукателните движения на кърмачето рефлексно стимулират освобождаването на окситоцин.

Хормони на аденохипофизата

По-голямата част от аденохипофизните хормони действат върху периферни ендокринни жлези и са наречени *гландотропни хормони*. Това са *тиреотропният хормон* (ТТХ, наричан още *тиреостимулиращ хормон*, ТСХ), *адренокортикотропният хормон* (АКТХ) и *гонадотропните фоликулостимулиращ хормон* (ФСХ) и *лутеинизиращ хормон* (ЛХ). Основните данни за тях са представени на Табл. 16.1, а специфичните им функции ще бъдат описани при съответните прицелни жлези. Другите два преднохипофизни хормона са наречени *ефекторни*, защото притежават самостоятелно действие. Те са *растежният хормон* (*соматотропен хормон*, СТХ) и *пролактинът*.

Регулацията на преднохипофизните гландотропни хормони се подчинява на един общ принцип (Фиг. 16.9). Секрецията на хипоталамичните хипофизиотропни хормони (освобождаващи или инхибиращи) се регулира от нивото на хормоните на периферната жлеза (*дълга обратна връзка*). Преднохипофизните хормони също повлияват секрецията на хипоталамичните хормони (*къса обратна връзка*). Редица стимули от външната и вътрешната среда на организма могат да модулират хипоталамо-хипофизната система. По този начин се постига максимално фина адаптация на секрецията на периферната жлеза към нуждите на организма.

Физиологични ефекти на растежния хормон. СТХ е белтък, който се произвежда от соматотропните клетки (най-многобройните в предната хипофиза – около 50%). Той е абсолютно необходим за растежа и развитието на младия индивид *след раждането*. СТХ стимулира клетъчното делене и увеличава клетъчния обем в почти всички тъкани, а във възрастния организъм има значение за поддържането на мускулната и костната маса.

Рецепторите за СТХ са от групата на цитокиновите рецептори, която включва и рецепторите за действието на пролактина, интерлевкините, еритропоетина, лептина и др.

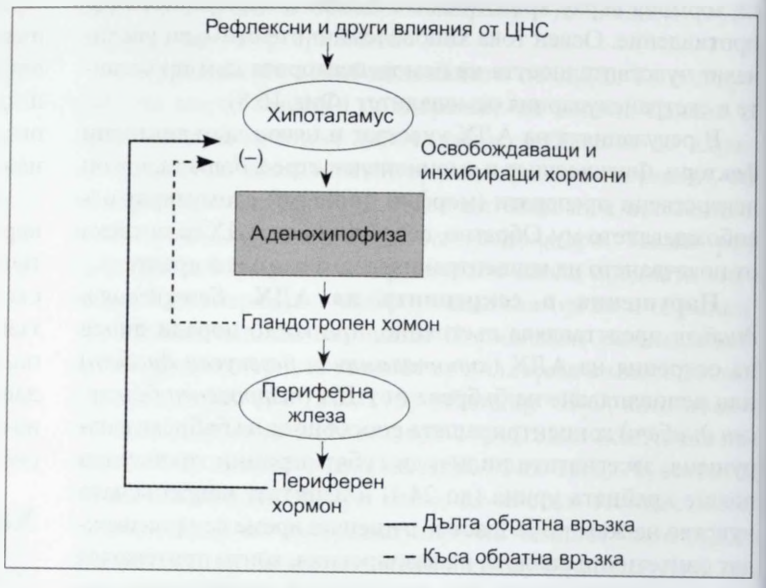
В резултат на взаимодействието на СТХ с неговия рецептор се активира Jak-2 (Janus-киназата 2), която повлиява белтъчния синтез в ядрото чрез *специфични активатори на транскрипцията*.

Всъщност СТХ упражнява и тропно действие, тъй като поне част от неговите ефекти се осъществяват от производството на посредници. Най-важните медиатори на растежния хормон са двата пептида *инсулиноподобен растежен фактор I и II* (ИРФ I и II), в миналото известни като *соматомедини*. Тяхната химична структура наподобява тази на инсулина, като те се синтезират основно в черния дроб, но и в хрущялната и други тъкани. Рецепторът за ИРФ I е сходен с инсулиновия и вероятно използва подобен вътреклетъчен сигнален механизъм. Секрецията на ИРФ I е независима от СТХ преди раждането, но в растящия организъм се стимулира от него и достига върхови концентрации по време на пубертета. ИРФ II вероятно играе важна роля за растежа на плода преди раждането.

Основните прицелни тъкани за СТХ са *хрущялната и костната тъкан, мускулите и черният дроб*.

Под влияние на растежния хормон се ускорява *хондрогенезата*, като се разширяват хрущялните епифизни плочки на дългите кости, ако все още не са затворени. В резултат на това се наблюдава увеличаване на ръста на индивида. При стимулация след затваряне на епифизните хрущяли линейният растеж не е възможен и се увеличават само размерите на късите кости и на вътрешните органи.

Според съвременните представи СТХ действа пряко върху стволовите клетки в хрущялната тъкан, като ги сенсибилизира към ИРФ. По-нататък локално произведеният и циркулиращият ИРФ-I стимулират техния растеж.



Фиг. 16.9. Обща схема на регулацията на секрецията на аденохипофизните гландотропни хормони.

Таблица 16.1. Гландотропни хормони на предния дял на хипофизата.

ХОРМОН	ПРИЦЕЛНИ СТРУКТУРИ И ФУНКЦИЯ	СЕКРЕТИРА СЕ ОТ	ХИПОТАЛАМИЧНА РЕГУЛАЦИЯ
ТТХ (ТСХ) *Гликопротеин*	Стимулира секрецията на щитовидни хормони в клетките на щитовидните фоликули Стимулира морфогенезата на щитовидната жлеза ↑*аденилатциклазата*	Тиреотропни клетки Около 5%	Тиреотропин-освобождаващ хормон (+) и соматостатин (-)
АКТХ *Пептид*	Стимулира секрецията на надбъбречните кортикостероиди (най-вече на глюкокортикоидите) ↑*аденилатциклазата*	Кортикотропни клетки* Около 10%	Кортикотропин-освобождаващ хормон
ФСХ *Гликопротеин*	У жената стимулира растежа на овариалните фоликули и секрецията на естрогени У мъжа стимулира сперматогенезата ↑*аденилатциклазата*	Гонадотропни клетки** Около 10%	Гонадотропин-освобождаващ хормон
ЛХ *Гликопротеин*	У жената стимулира развитието на жълтото тяло, овулацията, производството на прогестерон и естрогени. У мъжа стимулира производството на тестостерон и развитието на интерстициалната тъкан в тестиса. ↑*аденилатциклазата*	Гонадотропни клетки** Около 10%	Гонадотропин-освобождаващ хормон

*Кортикотропните клетки произвеждат предшественика на АКТХ *проопиомеланокортин* (ПОМК). В процеса на посттранслационната обработка на ПОМК в кортикотропните клетки на предната хипофиза се освобождават АКТХ, ендогенния опиоиден пептид *β-ендорфин* и *β-липотропин*. В междинната част на аденохипофизата се отделят допълнителни фрагменти от ПОМК, между които и *α,β и γ-меланоцитостимулиращ хормон* (МСХ). Нормално у човека МСХ се произвежда в много малки количества и физиологичният му ефект е незначителен. У някои по-низши организми той действа върху меланокортиновите рецептори от тип 1(МКР1) в меланоцитите, където стимулира синтеза на меланин. У човека е доказано периферно производство на МСХ от меланоцитите и участието му по паракринен път в патогенезата на меланома. β-ендорфинът действа върху опиоидните рецептори, които се намират в редица мозъчни структури, както и в периферните тъкани. По тази причина ефектите на β-ендорфина са многобройни и разнообразни – обезболяване, поведенчески промени, невромодулиращо действие и др.

**Повечето гонадотропни клетки (около 60%) секретират и двата гонадотропни хормона, останалите са специализирани в синтез само на ФСХ или ЛХ. Сложната регулация на освобождаване на двата гонадотропни хормона през отделните фази на овариалния цикъл у жената включва различна честота на пулсовите колебания в секрецията на гонадотропин-освобождаващия хормон, механизми на отрицателна или положителна обратна връзка от периферните полови хормони, които повлияват както секрецията на гонадотропин-освобождаващия хормон, така и чувствителността на гонадотропните клетки към него (Вж. Репродуктивна система).

На Фиг. 16.10 е представена схема на основните физиологични ефекти на СТХ, част от които са резултат от прякото физиологично действие на хормона, а останалите се опосредстват от циркулиращите или локално произведените ИРФ.

СТХ има и редица *метаболитни ефекти* (Фиг. 16.11). Той е анаболен по отношение на обмяната на белтъците. СТХ увеличава транспорта на аминокиселини през клетъчната мембрана, стимулира белтъчния синтез и потиска разграждането на белтъците, като води до положителен азотен баланс. Ефектите на СТХ и ИРФ-1 върху белтъчната обмяна са еднопосочни.

В повечето тъкани ефектите на СТХ върху въглехидратната и липидната обмяна са *противоположни на тези на инсулина*. Растежният хормон намалява постъпването на глюкоза в чувствителните към инсулина тъкани и увеличава чернодробното производство на глюкоза. Поради това СТХ е известен като хормон, който *повишава нивото на кръвната захар* (има диабетогенно действие).

ИРФ-1, обаче, има противоположно действие върху въглехидратната обмяна. Той понижава кръвнозахарното ниво и подобрява чувствителността към инсулина. Това дава основание за разглеждането му като допълнителна възможност при лечението на диабета.

Ефектите на СТХ върху липидната обмяна са резултат от директно повлияване на рецепторите за растежен хормон в адипоцитите, където той стимулира разграждането на липидите, като по този начин *увеличава концентрацията на свободните мастни киселини в кръвта и производството на кетонови вещества*.

Регулация на секрецията на СТХ. Основните регулатори на секрецията на растежния хормон са двата хипоталамични пептида – *соматотропин-освобождаващият хормон* (СТ-ОХ, соматолиберин) и *соматостатинът* (соматотропин-инхибиращ хормон) (Фиг. 16.12 и Табл. 16.2).

СТ-ОХ действа върху мембранни рецептори, свързани с Gs-белтък. Активирането на протеинкиназа А води до стимулиране на секрецията на СТХ чрез увеличаване на образуването на хипофизния транскрипционен фактор Пит-1. Соматостатинът повлиява рецептори, свързани с Gi-белтък и по този начин инхибира СТХ. През последните години беше изолиран още един пептид, който участва в регулацията на СТХ. Това е *грелинът*, който се синтезира не само в клетките на стомаха, но и в хипоталамуса. Грелинът участва в регулацията на апетита и приема на храна, но същевременно е и мощен стимул за освобождаване на СТХ.

Самият растежен хормон пряко и чрез СТ-ОХ от хипоталамуса потиска собствената си секреция от предната хипофиза. ИРФ-1 също участва в контрола върху секрецията на СТХ. Той стимулира освобождаването на соматостатин от хипоталамуса и същевременно пряко намалява производството на растежен хормон от предната хипофиза.

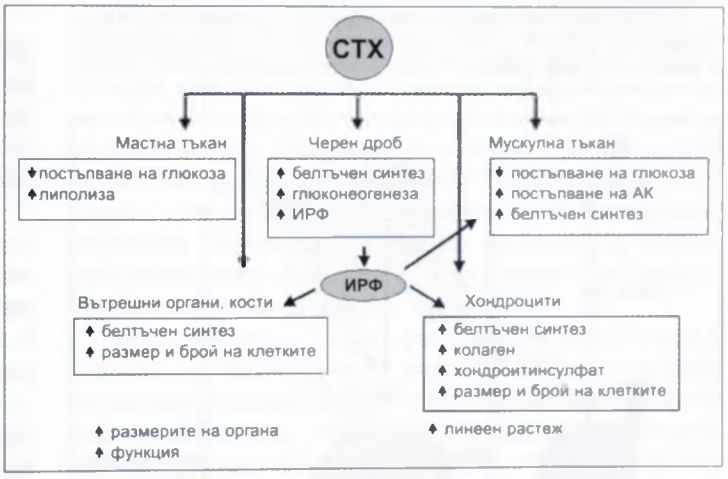
В регулацията на секрецията на СТХ взимат участие и някои метаболити. Гладуването и острото понижаване на концентрацията на енергийните източници в кръвта (хипогликемията и намаляването на свободните мастни киселини) предизвикват увеличаване на секрецията на СТХ. Приемът на богата на белтъци храна и повишаването на нивото на някои аминокиселини в плазмата (особено на аргинин) стимулира СТХ.

Острите стресови ситуации като физическо усилие, анестезия, травма и др. предизвикват стимулиране на секрецията на СТХ, докато хроничният стрес (напр. хронична инфекция) я потиска.

Плазмените концентрации на СТХ у децата са по-високи, отколкото у възрастните, като все пак разликите в базалните концентрации не са толкова значими. Тези разлики достигат максимума си в периода на пубертета, когато и растежът на организма е най-интензивен.

Подобно на другите преднохипофизни хормони секрецията на СТХ се характеризира с периоди на увеличена продукция (пикове през около 2 часа). Плазмената концентрация на СТХ показва и денонощни колебания, като по време на III-IV фаза на бавновълновия сън се наблюдава значително повишаване на хормона в кръвта, без да е намерено физиологично обяснение за това.

По време на пубертета амплитудите и продължителността на секреторните пикове нарастват, което съвпада с периода на засилен растеж.



Фиг. 16.10. Основни физиологични ефекти на СТХ. СТХ – Соматотропен хормон, ИРФ – Инсулиноподобен растежен фактор, АК – аминокиселини.

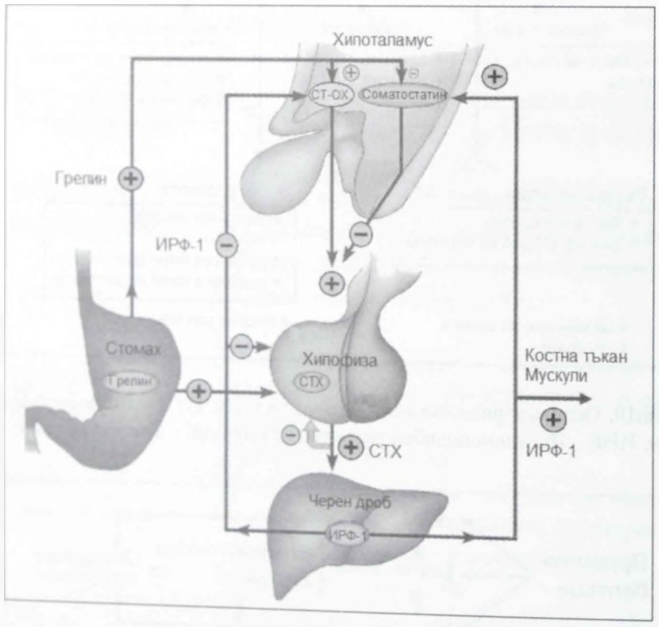
Фиг. 16.11. Метаболитни ефекти на СТХ в зависимост от състоянието на обмяната на веществата. СТХ и инсулинът действат синергично върху белтъчната обмяна в условия на висок прием на белтъци.

Табл. 16.2. Основни фактори, които участват в регулацията на освобождаването на СТХ.

Стимулират	Потискат
СТ-ОХ, грелин	Соматостатин, ИРФ
Хипогликемия, продължително гладуване, ↓ свободни мастни киселини	Хипергликемия
↑ аминокиселини в плзмата (аргинин)	↑ свободни мастни киселини
IV фаза на класическия сън	Затлъстяване
Остър стрес, физическо натоварване	Бременност
↑ Естрогени и андрогени през пубертета	↓ секреция на СТХ с напредване на възрастта

Нарушения в секрецията на СТХ. Патологичното увеличаване на секрецията на СТХ води до типични промени във външния вид на индивида. В случаите на повишена продукция преди затварянето на епифизните плочки на дългите кости се наблюдава извънредно израстване на височина – *гигантизъм*. Ако такова състояние възникне у вече завършилия растежа си индивид, развива се заболяването *акромегалия*. Наблюдава се нарастване на масата на късите кости на лицето, ръцете и стъпалата. Много характерно за тези болни е загрубяването на чертите на лицето (Фиг. 16.13), необходимостта от смяна на номера на обувките, увеличаването на масата на вътрешните органи.

Един от типичните симптоми е намаляване на зрителните полета и оплакването за "виждане в тръба", поради притискане на медиалните влакна в chiasma opticum и отпадане на информацията от периферните части на ретината. У 25% от болните се наблюдава и намален въглехидратен толеранс поради диабетогенните характеристики на СТХ.



Фиг. 16.12. Основни фактори в регулацията на секрецията на СТХ.

Намаляването на секрецията на растежен хормон в ранна възраст води до развитието на *джуджешки ръст (хипофизен нанизъм)*. Този тип нанизъм се характеризира с пропорционално развитие на тялото и със запазени умствени способности за разлика от "щитовидните джуджета" (Фиг. 16.14). При навременно диагностициране на нарушението успешно се прилагат препарати от рекомбинантен човешки растежен хормон за стимулиране на растежа.

Джуджетата на Ларон (Laron) се характеризират с нормални или повишени концентрации на СТХ, като нанизмът се дължи на мутация в гена за рецептора на растежния хормон.

Намаляването на секрецията на растежен хормон в зряла възраст обикновено е част от обща предно-хипофизна недостатъчност (панхипопитуитаризъм). Намаленото производство на СТХ води до редуциране на белтъчното съдържание (намаление на свободната от липиди телесна маса) и увеличаване на мастната тъкан в тялото на човека.

Физиологични ефекти на пролактина. *Пролактинът* е полипептиден хормон, който се произвежда от лактотропните клетки. Те съставляват около 15-20% от всички преднохипофизни клетки, но към края на бременността и по време на кърменето броят им нараства в резултат на стимулацията от повишеното производство на естрогени.

Пролактиновият рецептор е от групата на цитокиновите рецептори от тип I. Пролактинови рецептори са намерени в млечната жена и яйчниците, както и в ЦНС. При взаимодействието на пролактина с неговия рецептор се наблюдава фосфорилиране на тирозина в множество клетъчни белтъци. Повлияването на прицелните гени става чрез активатори на транскрипцията, подобни на описаните при СТХ.

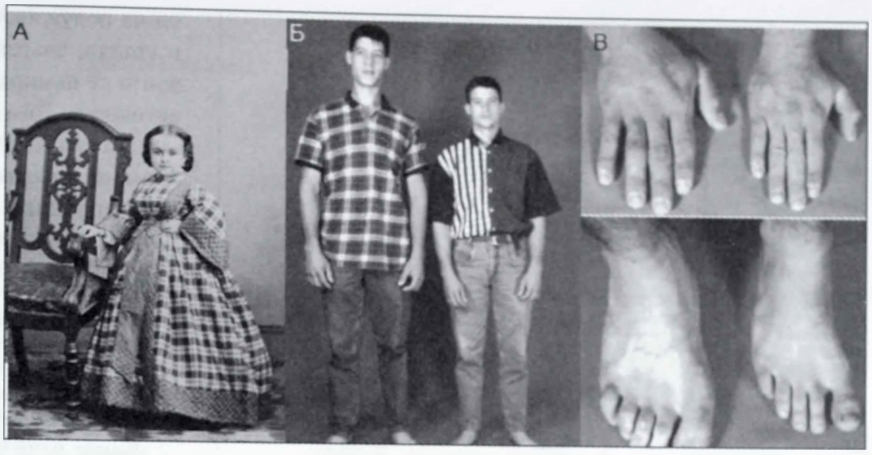
Заедно с естрогените и прогестерона пролактинът стимулира развитието на системата от каналчета в млечната жлеза на бременната жена, а след раждането – млечната секреция. Той увеличава постъпването на глюкоза и аминокиселини в клетките на млечната жлеза, стимулирайки по този начин синтеза на лактоза и на млечните белтъци β-казеин и α-лакталбумин.

Пролактинът инхибира отделянето на гонадотропин-освобождаващия хормон от хипоталамуса и ефектите на гонадотропните хормони на нивото на яйчника, като по този начин потиска овулацията у кърмещата жена.

Функцията на пролактина у жената извън периодите на бременност и лактация, както и у мъжа, все още не е напълно изяснена. Вероятно пролактинът модулира определени *поведенчески механизми*. Има данни, че той потиска либидото и стимулира *родителското* поведение (защитни прояви при животните). Предполага се, че пролактинът участва и в някои *имунни механизми*, което се осъществява по ендокринен и паракринен път (участие в механизмите на възникване на имунна толерантност към клетките на развиващия се плод).

Фиг. 16.13. Загрубяване на чертите на лицето при акромегалия - портретите са на едно и също лице преди възникване на заболяването и в хода на развитието му.

Регулация на освобождаването на пролактин. Известно е, че за разлика от другите хипофизни хормони секрецията на пролактин е тонично инхибирана от *допамина (пролактин-инхибиращия фактор)*, като допълнително потискащо действие имат и *соматостатинът и гама-аминомаслената киселина (ГАМК)*. Освен наскоро изолираният *пролактин-освобождаващ пептид*, още няколко хипоталамични пептида стимулират пролактиновата секреция – *тиреотропин освобождаващият хормон, окситоцинът* и др. Тактилното дразнене на мамилите рефлексно стимулира секрецията на пролактин чрез намаляване на допаминовото освобождаване. Вероятно и окситоцинът участва в осъществяването на този рефлекс.



Фиг. 16.14. А. Хипофизен нанизъм. Б. Гигантизъм у единия от двойка едноядчни близнаци – наблюдава се разлика в ръста, както и в размера на късите кости на ръцете и ходилата.

Хиперпролактинемията е сравнително често срещано нарушение в секрецията на пролактин, която обикновено се съпровожда от *галакторея* и нарушения в репродуктивната функция. При жените може да се наблюдава и аменорея, а при мъжете – хипогонадизъм и импотентност. Подобно нарушение възниква и като странично действие на антипсихотичните блокери на допаминовите рецептори. Хиперпролактинемията се лекува с допаминови агонисти (бромкриптин).

Щитовидна жлеза

Хормоните на щитовидната жлеза са от съществено значение за нормалното протичане на процесите на растеж, диференциация и обмяна на веществата в организма. Щитовидните хормони са необходими за функционирането на почти всички тъкани, като повлияват преди всичко кислородната консумация и основната обмяна. Основните функции на щитовидната жлеза са:

1. Натрупване на йод.
2. Синтез на тиреоглобулин.
3. Синтез и освобождаване на щитовидни хормони.
4. Синтез и освобождаване на (тирео)калцитонин.

Функционална морфология. Щитовидната жлеза е разположена в шийната област, пред трахеята. Тя се състои от два дяла, съединени от тесен провлак. Основната морфологична и функционална единица на тази жлеза е *фоликулът*, който е заобиколен от гъста капилярна мрежа (Фиг. 16.15). Щитовидният фоликул е изграден от един слой кубични епителни клетки, които ограждат пространство, изпълнено с желатинозна материя, наречена *колоид*. Основната част от колоида представлява белтъкът *тиреоглобулин*, който служи едновременно за субстрат при синтеза и форма за складиране на щитовидните хормони. При интензивна стимулация на жлезата клетките стават по-високи, а количеството на колоида намалява.

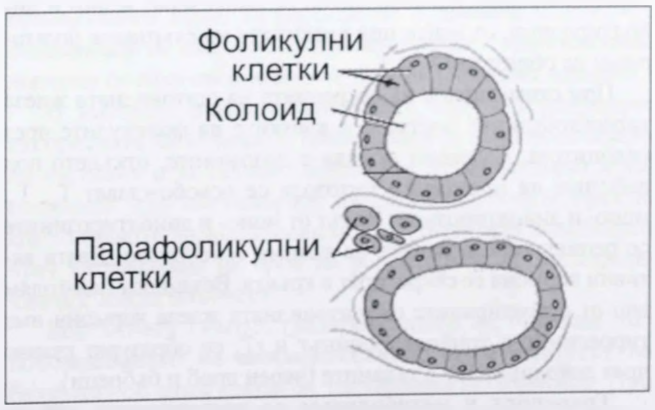
Между фоликулите се намират групи от по-големи клетки, наречени *парафоликулни* или *С-клетки*, които синтезират хормона *(тирео)калцитонин*.

Хормони на щитовидната жлеза

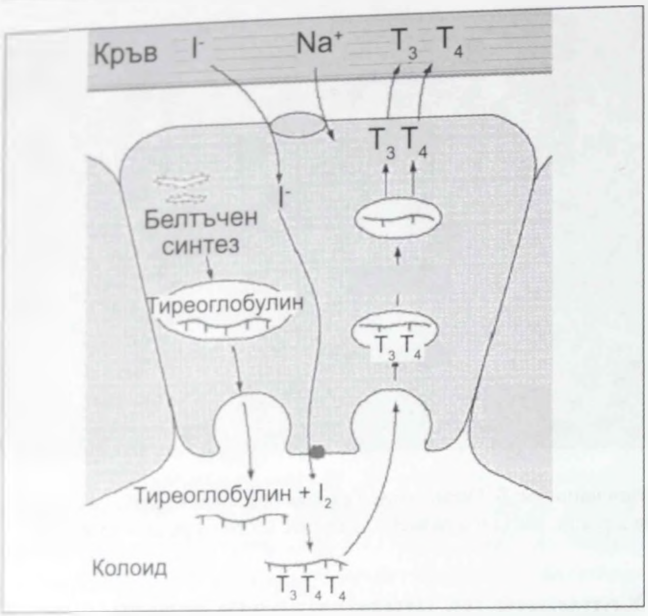
Синтез и освобождаване на щитовидните хормони. Хормоните на щитовидната жлеза са производни на аминокиселината тирозин. Биологично активните щитовидни хормони са два: *тироксин* (*тетрайодтирозин* или T_4, който съдържа 4 йодни атома) и *трийодтиронин* (*трийодтирозин* или T_3, който съдържа 3 йодни атома). Освен това се произвежда и малко физиологично неактивен *„обърнат" трийодтиронин* rT_3. Секретираното количество тироксин е значително по-голямо от това на трийодтиронина, но биологичната активност на трийодтиронина е много по-висока.

Натрупването на йод във фоликулните клетки става с помощта на *"йодна помпа"*, която всъщност е симпортна система, внасяща към цитозола йодни аниони заедно с натриеви катиони (Фиг. 16.16). Постигнатата концентрация на йодни аниони в клетката е 20-40 пъти по-висока от екстрацелуларната, като енергията за транспорта и тук се осигурява от Na^+-K^+-АТФ-аза. Йодните аниони преминават през апикалната мембрана на клетката към колоида с помощта на независима от натрия транспортна система (*пендрин*), която обменя йодни срещу хлорни аниони.

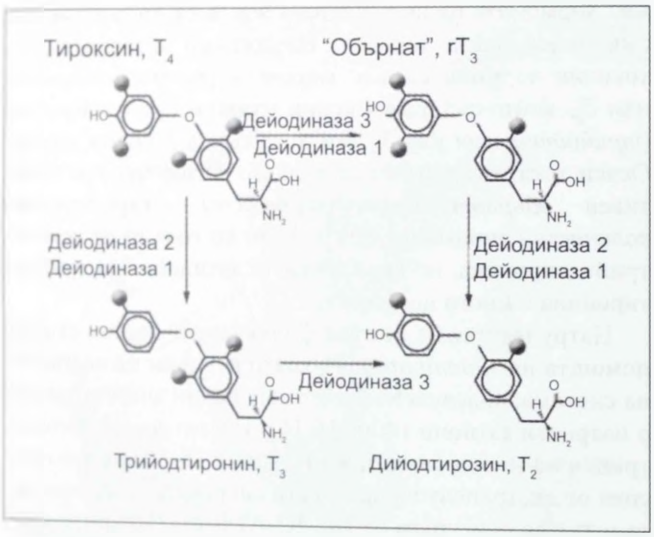
Гликопротеинът *тиреоглобулин* се синтезира във фоликулните клетки и чрез екзоцитоза се секретира в колоида. В гранулите се съдържа и ензима *тиреоидна пероксидаза*, който катализира окисляването на йодните аниони до йод



Фиг. 16.15. Щитовидни фоликули.



Фиг. 16.16. Синтез на щитовидните хормони.



Фиг. 16.17. Метаболизъм на щитовидните хормони. Дейодиназите катализират премахването на йодните атоми (сферите) от външните (фенолови) пръстени или от вътрешните (тирозилови) пръстени на йодтиронините. При това може да се получи активиране на T_4 до T_3 (дейодиназа 2 или 1) или инактивирането му до "обърнатия" rT_3 (дейодиназа 3 или 1). Дийодтирозинът е неактивен краен продукт и от двата метаболитни пътя.

в колоида и йодинирането на тирозиновите остатъци на тиреоглобулина. По този начин се синтезират моно- и дийодтирозини, от които при реакцията на *свързване (куплиране)* се образуват T_4 и T_3.

При стимулиране на секрецията на щитовидната жлеза тиреоглобулинът постъпва в клетките на фоликулите чрез ендоцитоза. Колоидът попада в лизозомите, откъдето под действие на протеази в цитозола се освобождават T_4, T_3, моно- и дийодтирозини. Йодът от моно- и дийодтирозините се рециклира с помощта на ензима *дейодиназа*. Двата активни хормона се секретират в кръвта. Всъщност най-голям дял от секретираните от щитовидната жлеза хормони има тироксинът, а трийодтиронинът и rT_3 се образуват главно чрез дейодиниране в тъканите (черен дроб и бъбреци).

Транспорт и метаболизъм на щитовидните хормони. Щитовидните хормони имат сравнително дълъг период на полуживот – 6-7 дни за T_4. Обичайно те циркулират в кръвта, свързани с плазмени белтъци. Само хормоните, които се намират свободни в плазмата, имат физиологична активност. Това са 0,03% от циркулиращия T_4 и 0,3% от T_3. Плазменият белтък с най-голям афинитет към щитовидните хормони е *тироксин-свързващият глобулин*. По-малка част от щитовидните хормони се пренася, свързана с *транстиретин* (тироксин-свързващ преалбумин) и *албумин*.

Концентрацията на тироксин-свързващия глобулин е повишена по време на бременност, както и под въздействие на естрогени, метадон, транквилизанти и др. Андрогените и глюкокортикоидите намаляват концентрацията на този белтък. Следва да се има предвид, че промяната в концентрацията на тироксин-свързващия глобулин се отразява върху общото количество на щитовидни хормони в кръвта, а не върху концентрацията на физиологично активната свободна част от тях.

Както вече беше посочено T_4 и T_3 се дейодинират основно в черния дроб и бъбреците, както и в много други тъкани. Около 1/3 от циркулиращия T_4 се превръща в T_3, а 45% от него - в rT_3.

Съществуват три варианта на ензима дейодиназа, за който е характерно съдържанието на аминокиселината *селеноцистеин* (цистеин, който съдържа селен вместо сяра). Първите два типа активират T_4, като премахват четвъртия йоден атом от външния пръстен, докато дейодиназа 3 го инактивира, като премахва йодния атом от вътрешния пръстен и го превръща в rT_3 (Фиг. 16.17). Според съвременните ни представи физиологичното действие на щитовидните хормони зависи не само от концентрацията на свободните хормони в плазмата, но и от активността на отделните типове дейодинази в тъканите, от което се определя тъканната концентрация на активните хормонални форми.

Физиологични ефекти на хормоните на щитовидната жлеза. Рецептори за щитовидните хормони има във всички тъкани, което определя повсеместното им действие. Щитовидните хормони навлизат в прицелните клетки с помощта на преносители, които са сходни с мембранните транспортни системи за органични аниони и за L-тип аминокиселините. Основният хормон, който взаимодейства с тиреоидните рецептори е трийодтиронинът.

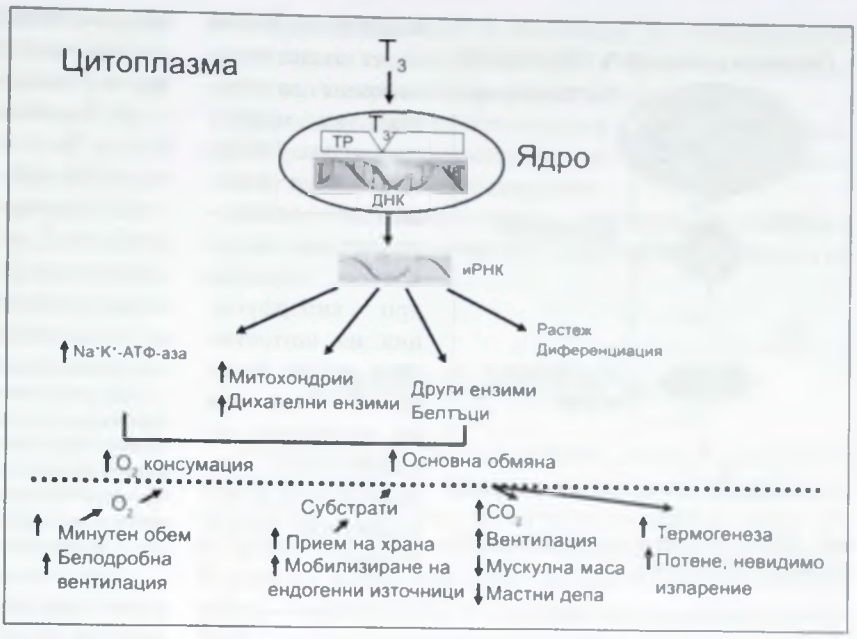
Тиреоидните рецептори заедно с *ретиноидните рецептори* принадлежат към една от подгрупите на *ядрените рецептори*. В отсъствие на T_3 тиреоидните рецептори са свързани със съответния регулаторен елемент от ДНК, но това потиска експресията на гена. При взаимодействие на T_3 с тиреоидните рецептори се индуцира конформационна промяна в рецептора. *"Активираният" комплекс хормон-рецептор* повлиява регулаторния елемент от ДНК и усилва генната транскрипция. Клетъчният отговор е резултат от стимулирания синтез на съответния белтък.

Обща схема на основните физиологични ефекти на щитовидните хормони е представена на Фиг. 16.18. Те биха могли да се систематизират по следния начин:

1. *Общи ефекти.* Щитовидните хормони повишават *кислородната консумация* и *основната обмяна* във всички тъкани с изключение на *мозъка, половите жлези, лимфните възли и слезката*. Респираторният квотиент леко се понижава, което показва че относително нараства дялът на мастните киселини, използвани като източник на енергия. Броят и размерът на митохондриите нараства, увеличава се активността на ензимите на окислителното фосфорилиране и на Na^+-K^+-АТФ-аза. Вероятно щитовидните хормони намаляват ефективността на образуването на високоенергийните съединения по време на окислителното фосфорилиране в митохондриите чрез индуциране на производството на протеини, които *декуплират* окислителното фосфорилиране. В резултат на всички тези ефекти топлопродукцията се повишава.

2. *Ефекти върху нервната система.* Щитовидните хормони са абсолютно необходими за *нормалното развитие на ЦНС*. Те повлияват развитието на *мозъчната и малкомозъчната кора и базалните ганглии* през феталния период и в ранната детска възраст. Щитовидните хормони са от изключително значение за пролиферацията на аксоните, синаптогенезата, разклоняването на дендритите и миелинизацията на нервните влакна. Щитовидните хормони повлияват и състоянието на будност, реактивността, способността за запаметяване и обучение. Емоционалният тонус също се определя от нормалното (*еутиреоидно*) състояние на щитовидната жлеза.

3. *Ефекти върху сърдечно-съдовата система.* Щитовидните хормони намаляват периферното съдово съпротивление, увеличават обема на циркулиращата кръв като стимулират ренин-ангиотензин-алдостероновата система и увеличават честотата и силата на сърдечните съкращения. Положителният инотропен ефект на щитовидните хормони е частично опосредствен от симпатикуса, частично пряк.



Фиг. 16.18. Обща схема на ефектите на щитовидните хормони. ТР – тиреоиден рецептор.

Собственият инотропен ефект на щитовидните хормони е свързан с индуциране на експресията на миозинови изоформи, които имат по-висока АТФ-азна активност и по този начин се увеличава скоростта на миокардното съкращение. Освен това T_3 има стимулиращ ефект върху постъпването на калций и върху саркоплазмената Ca^{2+}- АТФ-аза, което причинява скъсяване на времето за съкращение и на времето за отпускане на сърдечния мускул.

Крайният резултат е увеличаване на *минутния обем на сърцето. Този ефект е от много съществено значение за осигуряване на адекватна доставка на кислород за тъканите.*

Известните ефекти на щитовидните хормони върху сърдечната честота и възбудимост също могат да бъдат обяснени както с преки, така и с медиирани от симпатикуса промени.

Преките влияния са върху някои от калиевите канали в миокарда, които са свързани с миокардната реполяризация, както и върху експресията на If-каналите в синусовия възел. Поне част от хронотропните и батмотропните ефекти на щитовидните хормони, обаче, се дължат на регулация "нагоре" на β_1-адренорецепторите и на усилване на симпатикусовите влияния върху миокарда.

4. Щитовидните хормони са съществени за *нормалния растеж и развитие на тъканите и органите.*

Това действие е особено ясно изразено при по-низшите организми (земноводни) по време на метаморфозата. През този период под влияние на щитовидните хормони се стимулира синтеза на белтъци и нуклеинови киселини за растящите и диференциращите се тъкани, както и протеолитичната и хидролитичната ензимна активност в отпадащите органи.

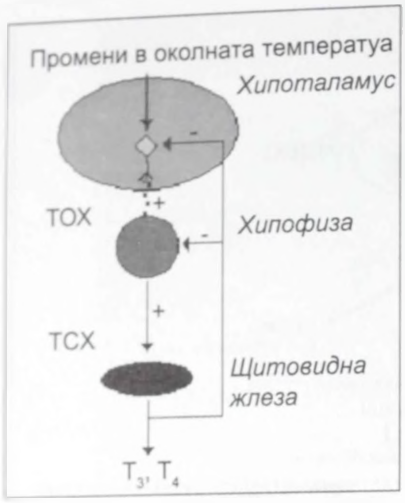
Щитовидните хормони са от решаващо значение *за нормалния растеж и развитие на костите.* Те стимулират енхондралната остеогенеза (развитието на костна тъкан във вътрешността на хрущяла), линейния растеж и узряването на епифизните костни центрове в костите на растящия организъм, а у възрастните имат значение за костното ремоделиране. T_3 действа както пряко, така и чрез потенциране на ефектите на растежния хормон и стимулиране на ИРФ-1, като едновременно се активират както остеобластите (увеличава се образуването на костно вещество), така и остеокластите (стимулира се костната резорбция).

5. *Взаимодействия с други ендокринни жлези.* Щитовидните хормони стимулират освобождаването на *растежния хормон* от предния дял на хипофизата, но потискат секрецията на *пролактин*. В резултат от ефектите им върху костния метаболизъм се потиска секрецията на *паратхормон* и образуването на *калцитриол*. Щитовидните хормони стимулират и секрецията на *кортизол* от надбъбречната кора. Те упражняват *пермисивно действие* (позволяват нормалното осъществяване) върху репродуктивните функции както у жената, така и у мъжа. Щитовидните хормони са от съществено значение за нормалния овариален цикъл, овулацията, сперматогенезата, както и за протичането на нормалната бременност.

6. *Метаболитни ефекти на щитовидните хормони.* Стимулирането на основната обмяна е свързано с необходимостта от доставка на допълнителни субстрати за тъканите. Щитовидните хормони увеличават резорбцията на глюкоза в храносмилателната система и постъпването ѝ в клетките. Те стимулират както гликолизата, така и образуването на глюкоза чрез глюконеогенеза и чрез усилване на гликогенолитичния ефект на адреналина. *Крайният резултат е повишаване на нивото на кръвната захар – щитовидните хормони са едни от основните контраинсуларни хормони.*

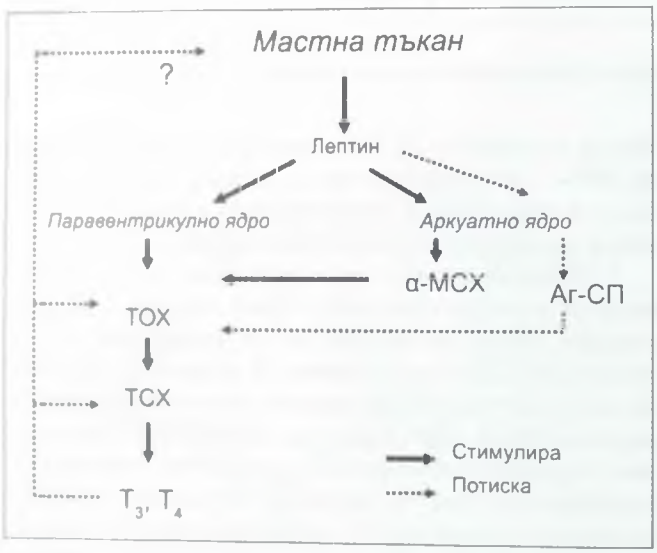
В мастната тъкан щитовидните хормони индуцират експресията на ензимите, необходими за *синтез на мастни киселини* и за тяхното *окисление*. Те стимулират *и липолизата* чрез потенциране на симпатикусовите ефекти. Щитовидните хормони *понижават плазмения холестерол* чрез увеличаване на броя на рецепторите за липопротеините с ниска плътност.

Белтъчната обмяна (разграждането на белтъци, освобождаването на аминокиселини, но и синтезът на белтъци) се стимулира от щитовидните хормони. При нормална функция на жлезата (*еутиреоидизъм*) щито-



Фиг. 16.19. Регулация на секрецията на щитовидните хормони.

видните хормони са от съществено значение за растежа на младия организъм. Нефизиологично повишените концентрации на тиреоидните хормони при хиперфункция на щитовидната жлеза водят до преобладаване на процесите на разграждане на белтъците и до отрицателен азотен баланс.



Фиг. 16.20. Връзка между енергийните резерви в мастната тъкан и щитовидните хормони. При увеличаване на енергийните депа се повишава плазменият лептин, който действа директно върху паравентрикулното ядро и стимулира веригата ТОХ-ТСХ-T_3/T_4. Освен това лептинът повлиява и неврони в аркуатното ядро, като увеличава освобождаването на α-МСХ, а инхибира отделянето на Аг-СП. Крайният ефект е допълнително индиректно стимулиране на ТОХ. α-МСХ – α-Меланоцитостимулиращ хормон; Аг-СП - Агути-свързан протеин.

Хормоните на щитовидната жлеза са необходими за нормалната обмяна на витамин А в организма.

Регулация на секрецията и освобождаването на щитовидните хормони. Производството и секрецията на щитовидните хормони се регулират от *тиреостимулиращия хормон* на предната хипофиза. ТСХ е гликопротеин, който е сходен по своята структура с гонадотропните хипофизни хормони. Той се състои от две субединици – α и β, като α-субединицата е идентична с тази на фоликулостимулиращия, лутеинизиращия и хорионгонадотропния хормон.

ТСХ стимулира всички процеси в щитовидните фоликули, които са свързани със синтеза и освобождаването на щитовидните хормони. Той увеличава *натрупването на йод* в жлезата, *синтеза на тиреоглобулин*, всички последващи етапи в *образуването на T_3 и T_4*, *ендоцитозата* на капките колоид, *протеолизата* на тиреоглобулина и *секрецията на T_4 и T_3*. При продължителна стимулация с ТСХ се наблюдава хипертрофия и хиперплазия на фоликулните клетки, пролиферация на капилярите и увеличаване на кръвния поток в щитовидната жлеза.

ТСХ действа върху мембранен рецептор, свързан с G-белтък. Вътреклетъчните ефекти на ТСХ се опосредстват от цАМФ, $ИФ_3$ и Ca^{2+}.

Плазменото ниво на ТСХ зависи от циркулиращите свободни T_3 и T_4, които повлияват секрецията на хипоталамичния *тиреотропин-освобождаващ хормон* (ТОХ) по механизма на отрицателната обратна връзка. T_3 и T_4 действат и на хипофизно ниво, като намаляват стимулиращия ефект на хипоталамичния ТОХ върху ТСХ (Фиг. 16.19).

Има експериментални данни, че понижаването на околната температура води до стимулиране на секрецията на тиреотропин-освобождаващия хормон и оттам до повишаване на топлинната продукция в резултат на покачване на концентрацията на щитовидните хормони в кръвта. У човека щитовидните хормони не участват в терморегулацията в отговор на бързи промени в околната температура, но секрецията на щитовидните хормони е леко повишена у хората, които обитават по-студените климатични пояси.

Съществуват допълнителни регулаторни механизми, които свързват секрецията на щитовидните хормони с притока на енергийни субстрати (Фиг. 16.20). Увеличеният прием на енергийни източници (особено на въглехидрати) води до стимулиране на T_3 и на основната обмяна, докато продължителното гладуване ги потиска. Тази връзка се осъществява от хормона *лептин*, който директно повлиява производството на ТОХ, ТСХ и T_4/T_3. Освен това лептинът повлиява и неврони в аркуатното ядро, като увеличава освобождаването на α-МСХ (Вж. Хипофиза), а инхибира отделянето на Агути-свързания протеин (Аг-СП). α-МСХ стимулира секрецията на ТОХ, докато Аг-СП потиска апетита и ТОХ, така че крайният ефект от лептиновото повлияване е допълнително индиректно стимулиране на ТОХ.

Още един регулатор на щитовидната функция е концентрацията на йодни аниони в плазмата. При ниски концентрации на йодните аниони производството на щитовидните хормони е право пропорционално на тяхната наличност. При високи концентрации, обаче, се потиска експресията на транспортните системи за йод и пероксидазната активност, което води до намаляване на хормоналния синтез. Този феномен е известен като ефект на Волф-Чайков (Wolf-Chaikoff).

Нарушения във функцията на щитовидната жлеза. *Хипертиреоидизмът* е състояние на повишена активност на щитовидната жлеза. Най-честата причина за хипертиреоидизъм е болестта на Базедов (Basedow) или *тиреотоксикозата*. При нея се наблюдава повишена основна обмяна и телесна температура, загуба на тегло, безсъние, повишена възбудимост и раздразнителност, намалено рефлексно време, фин тремор на пръстите на ръцете, повишена сърдечна честота при покой, увеличено пулсово налягане и др. В днешно време се приема, че се касае за автоимунно заболяване с изработване на автоантитела срещу рецепторите за ТСХ, което предизвиква трайната им стимулация. Концентрацията на щитовидните хормони се повишава, а жлезата хиперплазира (развива се *гуша*). Много характерен е външният вид на болния със силно изпъкнали очни ябълки (*екзофталм*), поради възпалителни промени и едем в областта на орбитите (Фиг. 16.21)

Хипотиреоидизмът е състоянието на намалена функция на щитовидната жлеза. Когато това нарушение се наблюдава по време на феталното развитие, децата се раждат с тежки нарушения и състоянието се нарича *кретенизъм*. При непровеждане на лечение те остават с джуджешки ръст, но за разлика от хипофизните джуджета имат харак-

терна диспропорционалност между крайниците и торса. Освен промени във физическото развитие, децата с вроден хипотиреоидизъм са с тежко умствено изоставане. Една от най-честите причини за това нарушение е *йодният дефицит* на майката по време на бременността.

Йодният дефицит води до потискане на синтеза на щитовидни хормони и до развитие на *ендемична гуша*, тъй като липсата на адекватен стимул в регулаторната верига (T_3/T_4) предизвиква повишено отделяне на ТОХ и ТСХ и хиперплазия на жлезата. Затова в днешно време се прилага йодна профилактика на всички лица, които живеят във вътрешността на континентите и не получават достатъчно йод с водата.

Някои неорганични йони (тиоцианат, перхлорат, пертехнетат) блокират йодната транспортна система. Някои лекарствени вещества могат да доведат до развитието на гуша като страничен ефект поради действието си върху „йодната помпа" – напр. парааминосалициловата киселина (противотуберкулозно средство) и толбутамидът (орален противодиабетен препарат). Някои храни като зелето и ряпата също може да предизвикат намален синтез на щитовидни хормони по този механизъм, особено в ендемичните райони.

Хипотиреоидизмът у възрастните води до състояние, известно на клиницистите като *микседем*. Характеризира се с намаляване на основната обмяна – до 40% от нормалната - и промени в липидната обмяна с повишаване на холестеролното ниво. Кожата задебелява в резултат на отлагане на мукополизахариди в подкожната тъкан (Фиг. 16.22) и придобива жълтеникава оцветка поради промени в обмяната на витамин А (каротинемия). Гласът става дрезгав поради отлагане на мукополизахариди и в областа на гласните връзки. Умствените процеси забавят скоростта си, болните имат дефицит в паметта.

Калцитонин. Парафоликулните клетки (С-клетки) на щитовидната жлеза секретират хормона *калцитонин* и по този начин участват в регулацията на калциево-фосфорната обмяна заедно с паратхормона и витамин D_3. Калцитонинът е полипептид, който съдържа 32 аминокиселини. Калцитонинът е антагонист на паратхормона по отношение на калциевата концентрация в плазмата, но действието му е много *по-краткотрайно*.

Калцитонинът повлиява мембранни рецептори, които са свързани с G-белтъци. Основните прицелни тъкани за хормона са костната тъкан и бъбреците. Най-важният ефект на калцитонина в костната тъкан е потискане на остеокластната активност и намаляване на концентрацията на плазмения калций и фосфати. В бъбрека калцитонинът увеличава екскрецията на калций с урината.

Концентрацията на йонизирания калций пряко повлиява секрецията на калцитонин, като хиперкалциемията е стимул за неговото освобождаване.

Синтетични калцитонинови препарати се използват за лечението на остеопорозата в комбинация с добавка на калций.

Надбъбречни жлези

Надбъбреците са ендокринни жлези с множество функции, някои от които са от жизнено значение за организма. Те са разположени върху горния полюс на бъбреците подобно на леко наклонени встрани шапки. Всъщност всеки надбъбрек се състои от две *ембрионално, морфологично и функционално* отделни жлези. Това са *кората* и *сърцевината* на *надбъбрека*.

Надбъбречна кора

Функционална морфология на надбъбречната кора. Кората на надбъбрека има мезодермален произход. Тя се състои от три хистологично различаващи се зони. Най-външната е *zona glomerulosa* (около 15% от надбъбрека), където се произвеждат *минералкортикоидите*. Средната е *zona fasciculata* (най-голямата – около 50%), а вътрешната е *zona reticularis* (само около 7%). В тези две зони се синтезират *глюкокортикоидите* и *половите* надбъбречни стероиди. При отпадане на секрецията на минералкортикоидите и на глюкокортикоидите настъпват необратими нарушения в белтъчната и въглехидратната обмяна, както и във водно-електролитния баланс на организма, които са несъвместими с живота. По време на феталното развитие трите зони съставляват само малка част от надбъбречната кора. Останалата маса е *феталният надбъбречен кортекс*, който произвежда андрогени, конюгирани със сулфати, а в плацентата те се превръщат в естрогени. Тази фетална надбъбречна кора много бързо инволуира след раждането.

Фиг. 16.21. Екзофталм при болна с хипертиреоидизъм.

Фиг. 16.22. Характерни промени при микседем в резултат на отлагане на мукополизахариди в подкожната тъкан (снимката вляво). Корекция на хипотиреоидното състояние след заместително лечение (вдясно).

Синтез и освобождаване на хормоните на надбъбречната кора. Те са производни на холестерола и съдържат типичното за стероидите циклопентанперхидрофенантреново ядро. В надбъбречната кора се секретират предимно стероиди с 21 или 19 въглеродни атома, известни като C_{21}- и C_{19}-стероиди. *Минералкортикоидите* и *глюкокортикоидите* са C_{21}-стероиди, те имат странична верига на 17-о място, която съдържа два С-атома. C_{21}-стероидите, които имат и хидроксилна група на 17-а позиция, се наричат *17-хидроксикортикостероиди*. C_{19}-стероидите имат *андрогенна* активност. Повечето от тях имат кето-група на 17-то място и се наричат *17-кетостероиди*.

Малка част от холестерола в клетките на надбъбречната кора се синтезира пряко от ацетил-КоА. По-голямата част от холестерола постъпва в надбъбречните клетки благодарение на наличието на множество мембранни рецептори за липопротеини с ниска плътност. Холестеролът се естерифицира и натрупва в цитозолни вакуоли, откъдето се използва при стимулиране на хормоналния синтез. Синтезът на стероидните хормони изисква действието на серия от окислителни ензими, които са разположени както в митохондриите, така и в ендоплазмения ретикулум, като повечето от тях са свързани с цитохром P450. В митохондриите от холестерола се образува общият предшественик на стероидите *прегненолон* с помощта на ензим на вътрешната мембрана, наречен CYP11A1 (известен по-рано като 20,22-дезмолаза).

Разпространението на ензимите не е еднакво в трите зони на надбъбречната кора, поради което и произвежданите в тях хормони са различни. Например в *zona glomerulosa* се синтезира *алдостерон*, но не се произвежда *кортизол* и *андрогени*, защото там не се експресира ензимът CYP17 (17-алфа-хидроксилаза), необходим за синтеза на 17-ОН-прегненолон и 17-ОН-прогестерон. Този ензим се намира във вътрешните зони (*zonae fasciculata et reticularis*), където се произвежда кортизол, както и надбъбречните полови стероиди (Фиг. 16.23).

Познаването на пътищата на синтез на надбъбречните хормони ни помага да разберем възникването на някои хормонални нарушения, дължащи се на вродена липса на отделни ензими.

Транспорт и метаболизъм на надбъбречните кортикоиди. Само около 5% от циркулиращия кортизол в плазмата е в свободно състояние. 75-80% от кортизола е свързан с α_2-глобулина *транскортин*, а около 15% - с *албумин*. Подобно на тироксин-свързващия глобулин транскортинът повишава концентрацията си по време на бременност и под действие на естрогени. Времето на полуживот на кортизола, обаче, е много по-кратко от това на тироксина – само около 70 минути.

Кортизолът се намира в равновесие с биологично неактивния *кортизон* (кето-група на 11 място), като концентрациите на свободните форми кортизол и кортизон в плазмата са равни. Поради това екзогенният кортизон може да служи като "прохормон" на кортизола и да се прилага в случаите на смутена ендогенна продукция или повишена нужда от глюкокортикоиди.

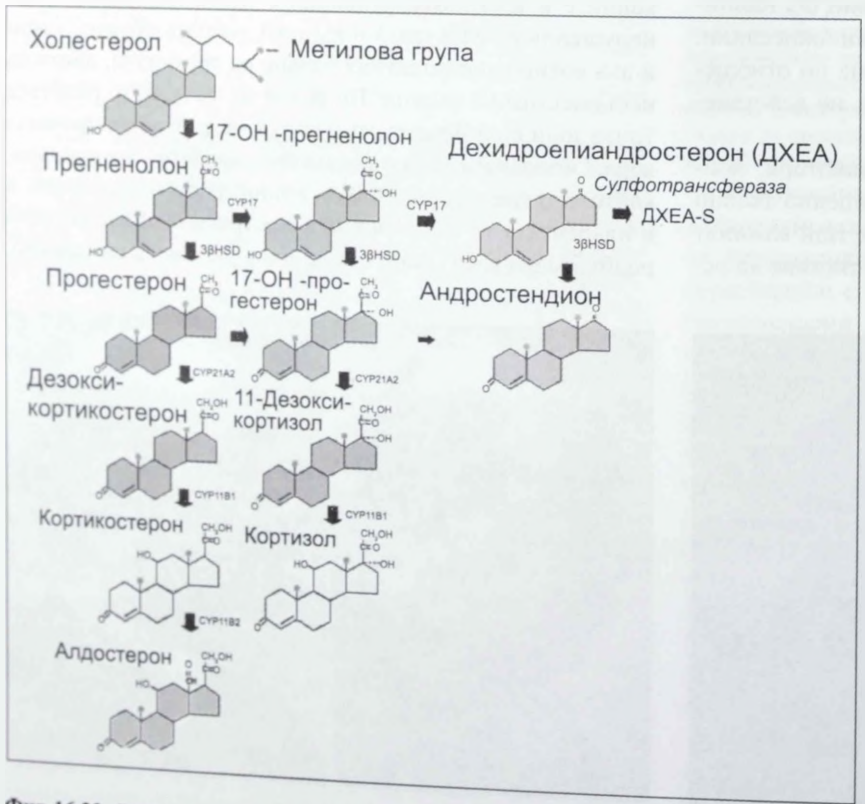
Много по-малка част от алдостерона е свързана с плазмените белтъци и времето му на полуживот е по-кратко – само около 20 минути.

Кортизолът се метаболизира в черния дроб, където се превръща в тетрахидрокортизол и се свързва с глюкуронова киселина. Около 10% от кортизола се превръща в 17-кетостероидни производни, които се конюгират със сулфати и се елиминират с урината.

Физиологични ефекти на минералкортикоидите. *Алдостеронът* е основният представител на минералкортикоидите у човека, като той участва в поддържането на водно-електролитното равновесие. Алдостеронът повлиява транспорта на натрий от епителните клетки, като най-важните места на неговото действие са *главните* и *интеркаларните* клетки в събирателните тубули, интракаларните клетки в събирателните тубули, както и епителни клетки в слюнните, потните жлези и колона.

Подобно на други стероидни хормони алдостеронът действа върху цитозолен рецептор, а комплексът хормон-рецептор навлиза в ядрото и повлиява транскрипцията на иРНК (Фиг. 16.24). В резултат на това се увеличава синтеза на белтъци, които осъществяват клетъчния отговор. Минералкортикоидните рецептори не са лиганд-специфични и могат да взаимодействат и с глюкокортикоидите – затова и се наричат глюкокортикоидни рецептори от тип I.

Относително малката минералкортикоидна активност на глюкокортикоидите се дължи на наличието на ензима *11β-хидроксикортикостероид-дехидрогеназа 2*, който се произвежда в прицелните за алдостерон клетки. Този ензим превръща глюкокортикоидите в неактивни съединения, поради което техният минералкортикоиден ефект остава слабо проявен.



Фиг. 16.23. Синтез на надбъбречните корови хормони. CYP11A1 – дезмолаза, 3β-HSD - 3β-хидроксистероиддехидрогеназа, CYP17 – 17-α-хидроксилаза, CYP21A2 – 21-хидроксилаза, CYP11B1 – 11-β-хидроксилаза, CYP11B2 – алдостеронсинтаза

Под действие на алдостерона първо се наблюдава бърз отговор, който се свързва с повлияване на гени с незабавно действие и с включване на повече епителни канали за транспорт на натрий в апикалната (луменалната) мембрана на главната клетка. По-бавният ефект (изисква около 30 минути) се дължи на производството на нови амилорид-чувствителни натриеви канали. Алдостеронът стимулира също така активността и производството на Na^+/K^+-АТФ-ази, които се включват в базолатералната мембрана и създават необходимия електрохимичен градиент за натриевия транспорт през апикалния полюс. Сумарно алдостеронът *увеличава трансепителния натриев транспорт*, т.е. количеството реабсорбиран натрий, с което се увеличава общото количество натрий в екстрацелуларното пространство. В резултат на включване на механизмите, които поддържат нормалния осмоларитет, се стимулира и реабсорбцията на вода и се увеличава и екстрацелуларният обем.

Независимо че само 2% от общото количество натрий подлежи на хормонална регулация, тя е от изключително значение за поддържане на водно-електролитната хомеостаза и артериалното налягане.

Създаденият електричен градиент в резултат на постъпването на натрий в главните клетки създава условия за *пасивна секреция на калий* през йонни канали на апикалната мембрана. Алдостеронът повлиява и секрецията на H^+-йони чрез стимулиране на експресията на H^+-АТФ-аза в интеркаларните клетки и на Na^+/H^+-обменник (NaHE3) в проксималния колон.

През последните години се натрупват доказателства, че алдостерон се произвежда и в други тъкани, напр. клетки на миокарда, където вероятно упражнява паракринно действие. Предполага се участието му при развитието на фиброза и миокардна хипертрофия при артериална хипертония, напреднала сърдечна недостатъчност и след инфаркт на миокарда.

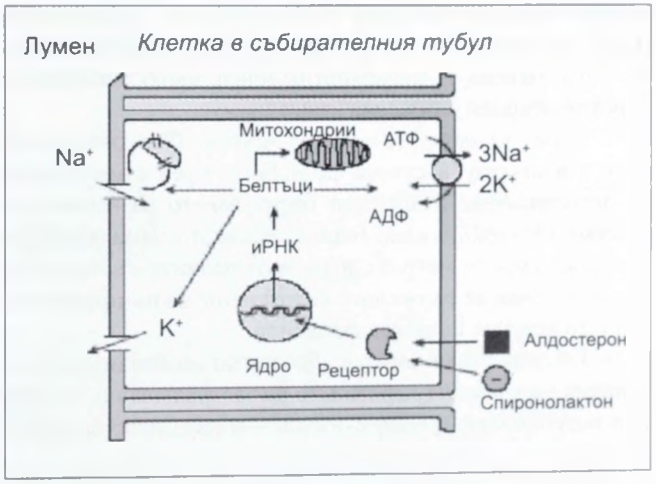
Физиологични ефекти на глюкокортикоидите. *Кортизолът* и *кортикостеронът* са жизнено важни за организма. Те повлияват редица метаболитни процеси, както и упражняват *пермисивно* действие в много органи, т.е. осигуряват възможността да се осъществят редица физиологични процеси без да са пряко отговорни за тях.

Глюкокортикоидите действат върху *глюкокортикоидните рецептори от тип II* (Фиг. 16.25). Глюкокортикоидните рецептори се поддържат в определена форма от *белтъците на топлинния шок*, които действат като шаперони. При свързване на кортизола с рецептора формата му се променя, шапероните се отделят, а два комплекса хормон-рецептор образуват хомодимер и постъпват в ядрото, където повлияват специфичен регулаторен елемент от ДНК и по този начин транскрипцията и белтъчния синтез. Поради широкото разпространение на глюкокортикоидните рецептори от тип II, ефектите на глюкокортикоидите са повсеместни и могат да се систематизират по следния начин:

1. Метаболитни ефекти. Глюкокортикоидите имат *катаболно* и *антианаболно* действие. Те са необходими за осигуряване на енергийни източници чрез *глюконеогенеза*, *липолиза* и *кетогенеза* в периодите, когато хранителни вещества не постъпват в организма. Те стимулират глюконеогенезата в черния дроб като осигуряват необходимите аминокиселини чрез увеличаване на разграждането на белтъците и намаляване на белтъчния синтез в мускулите. При трайно повишаване на тяхната секреция се наблюдава намаляване на мускулната маса. Освен това кортизолът противодейства на ефектите на инсулина върху навлизането на глюкозата в мускулната и мастната тъкан. В резултат на това плазмената концентрация на глюкозата се повишава (*хипергликемия*). При трайно повишаване на концентрацията на глюкокортикоидите в плазмата, те водят до състояние на инсулинова резистентност и възникване на *стероиден диабет*. В условия на гладуване глюкокортикоидите предизвикват липолиза и увеличават концентрацията на свободните мастни киселини в кръвта като източник на енергия и на глицерола като субстрат за глюконеогенезата (Фиг. 16.26). Освен това глюкокортикоидите избирателно стимулират липогенезата (синтеза на липиди) в някои области на тялото, като при трайното им покачване се наблюдава преразпределение на липидите с натрупването им в корема, туловището, лицето и задната шийна област (бизонска гърбица).

2. Ефекти върху сърдечно-съдовата система. Глюкокортикоидите упражняват *пермисивно действие* за осъществяване на съдосвиващия ефект на катехоламините върху гладката мускулатура на артериолите, като по този начин участват в поддържането на артериалното налягане.

3. Ефекти върху централната нервна система. Кортизолът повлиява възбудимостта на невроните, поведенческите реакции и е от значение за нормалното протичане на психичните процеси в организма. Най-много глюкокортикоидни рецептори в ЦНС са намерени в областта на хипокампа и лимбичната система. При излишък от кортизол се наблюдава състояние на *еуфория*, което може да премине



Фиг. 16.24. Механизъм на действие на алдостерона.

Фиг. 16.25. Механизъм на действие на глюкокортикоидите. Глюкокортикоидните (ГК) рецептори се намират в цитозола. След взаимодействие с кортизола активираният комплекс хормон-рецептор постъпва в ядрото и повлиява регулаторен елемент от ДНК. Белтъците-шаперони поддържат структурата на глюкокортикоидния рецептор преди взаимодействието му с глюкокортикоидите.

в противоположното състояние на *депресия*.

4. Ефекти върху храносмилателната система. Глюкокортикоидите повишават количеството отделен стомашен сок и производството на солна киселина. Освен това те потискат секрецията на хидрогенкарбонати и на мукус от лигавицата на стомаха, които изграждат бариера срещу действието на стомашния сок. Поради това при продължително лечение с глюкокортикоидни препарати съществува риск от развитие на пептични язви на стомаха.

5. Ефекти върху кръвните клетки и имунните функции. Глюкокортикоидите стимулират еритропоезата и тромбоцитопоезата. Те предизвикват нарастване на общия брой на левкоцитите, но същевременно водят до характерни промени в диференциалната кръвна картина - намаляват еозинофилите, базофилите и лимфоцитите. Ефектът на глюкокортикоидите върху лимфоцитите се дължи на намаляване на секрецията на интерлевкин-2, при което се инхибира митотичната им активност и намалява размера на тимуса и лимфните възли. Кортизолът има и изразено противовъзпалително действие в резултат на инхибиране на производството на простагландини, левкотриени, брадикинин и серотонин.

6. Ефекти върху бъбречната функция. Глюкокортикоидите са необходими за нормалната бъбречна функция. При намалено производство на глюкокортикоиди настъпва задръжка на вода и хипонатриемия - състояние известно като *водна интоксикация*. Това състояние трудно може да се разграничи от синдрома на несъответната секреция на АДХ, като вероятно се дължи на намалената обратна връзка, упражнявана от глюкокортикоидите върху магноцелуларните неврони в предния хипоталамус.

7. Ефекти върху костната тъкан. Глюкокортикоидите увеличават костната резорбция чрез стимулиране на остеокластите и потискат образуването на костно вещество. *Остеопорозата* (едновременното намаляване на междуклетъчния матрикс и на минералните съставки на костите) може да се яви като усложнение на по-продължителното лечение с глюкокортикоиди.

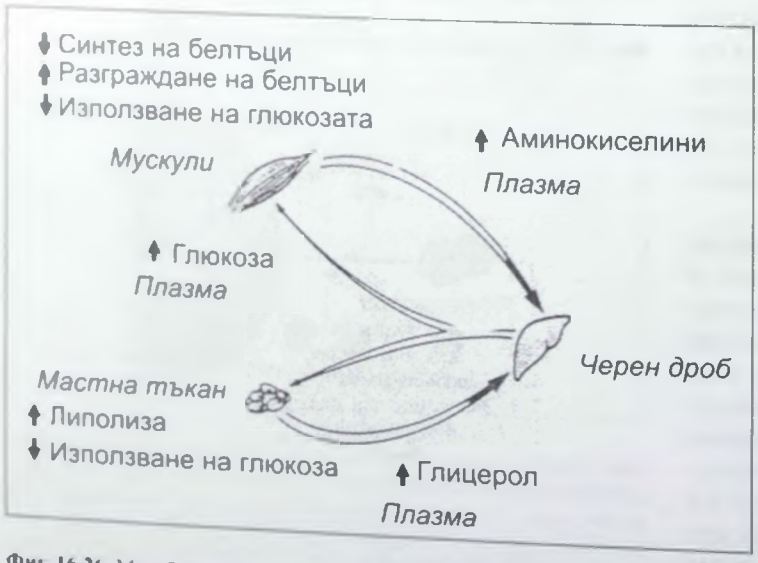
8. Глюкокортикоидите са абсолютно необходими за организма по време на действието на застрашаващи, вредни или потенциално вредни стимули – т. нар. *стресови фактори*. Терминът *стрес* е въведен от канадския физиолог Селие (Selye) и според днешните ни разбирания *стресови фактори са тези, които стимулират секрецията на АКТХ и глюкокортикоиди у здравите индивиди*. Типични стресови стимули са болката, кръвозагубата, хиповолемията (намаляването на обема на екстрацелуларната течност), бактериалните токсини, тежкото физическо натоварване, емоционалното напрежение и др. В условия на стрес се активира и симпатикусовият дял на вегетативната нервна система и нараства секрецията на хормоните на надбъбречната сърцевина. Едновременното включване на тези системи повишава способността на организма да се справи със стресовото състояние чрез увеличаване на енергийните източници (глюкоза и мастни киселини) и позволява да се прояви пълният ефект на катехоламините върху съдовата гладка мускулатура благодарение на пермисивното действие на глюкокортикоидите.

9. Фармакологични ефекти на глюкокортикоидите. Във *фармакологични дози*, които са по-високи от физиологичните, глюкокортикоидите имат изразено *противовъзпалително и имуносупресивно действие*. Противовъзпалителният ефект се дължи на намаляване на отока в резултат на намаляване на пропускливостта на капилярната стена, потискане на фагоцитозата и *блокиране на фосфолипаза* A_2. Този ензим освобождава арахидоновата киселина от връзката й с фосфолипидите, а тя е предшественик на основните медиатори на възпалителната реакция каквито са левкотриените, тромбоксаните, простагландините и простациклинът. Глюкокортикоидите *стабилизират лизозомните мембрани* и по този начин намаляват освобождаването на протеолитични ензими. Те *потискат и фибробластната активност*.

Този ефект от една страна е благоприятен, защото намалява образуването на сраствания след хирургична интервенция и свръхразрастването на съединителна тъкан, напр. на мястото на нараняване на кожата те пречат на образуването на голям цикатрикс. От друга страна образуването на защитна бариера около мястото на инфекцията е потиснато и съществуват условия за нейното разпространение. Затова приложението на глюкокортикоиди при бактериална инфекция *винаги трябва* да бъде съпроводено от подходяща антибиотична терапия.

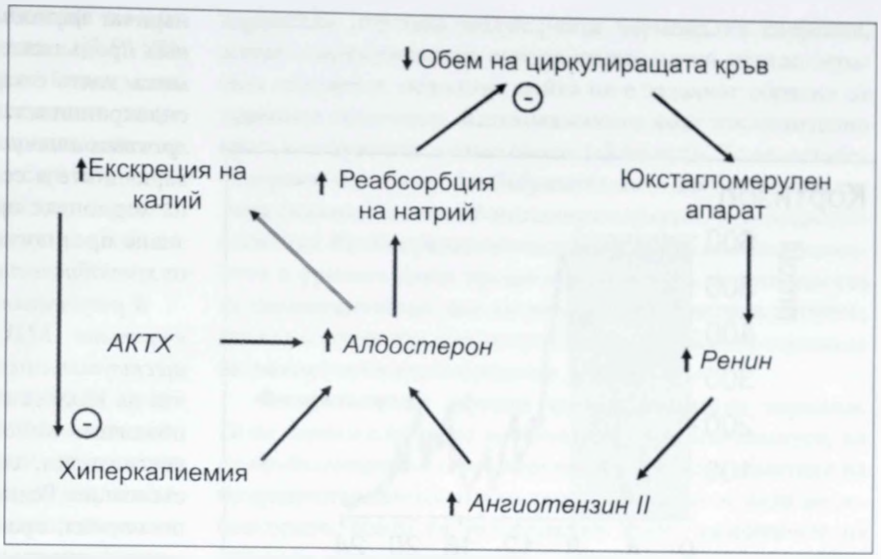
Потискането на имунните процеси от глюкокортикоидите се осъществява чрез няколко механизма. Глюкокортикоидите намаляват производството на цитокина интерлевкин-1 от макрофагите, който е необходим за активиране на част от *Т-лимфоцитите* (зависимите от тимуса лимфоцити). По този начин Т-лимфоцитите намаляват в циркулацията и особено - *Т-хелперите*. Това води до значително потискане на механизмите на клетъчно-медиирания имунитет. Косвено глюкокортикоидите потискат и увеличаването на *В-лимфоцитите* и производството на антитела. Тези свойства определят приложението на глюкокортикоидите при трансплантация на органи като профилактика на реакцията на отхвърляне на трансплантата, при автоимунни заболявания и при бронхиалната астма.

Всички тези ефекти на глюкокортикоидите се наблюдават при високи, фармакологични



Фиг. 16.26. Метаболитни ефекти на глюкокортикоидите.

концентрации, които имат и някои *странични, неблагоприятни* последици за организма. Продължителното лечение с глюкокортикоиди може да доведе до развитие на пептични язви в резултат на стимулиращия ефект върху производството на солна киселина от стомашната лигавица, остеопороза, стероиден диабет, възникване на тежки инфекции. Не трябва да се забравя, че повишаването на концентрацията на периферния хормон води до потискане на секрецията на АКТХ по механизма на отрицателната обратна връзка и с това силно се намалява ендогенната секреция от надбъбречната кора. Това изисква спирането на лечението с глюкокортикоиди да става по точно определени схеми с постепенно намаляване на дозировката.



Фиг. 16.27. Регулация на алдостероновата секреция.

В днешно време в лечебната практика се използват редица синтетични препарати като преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон (флуорметилпреднизолон), които имат многократно по-мощно глюкокортикоидно действие от естествените, а минералкортикоидното им действие е минимално.

Физиологични ефекти на надбъбречните полови стероиди. Те представляват група от предимно мъжки полови хормони (*андрогени*). След раждането андрогените имат слаб физиологичен ефект, който се равнява на около 20 % от този на тестостерона. Основните представители са *дехидроепиандростеронът* и *андростендионът*. Андрогените имат *анаболен ефект* върху белтъчната обмяна. Те стимулират синтеза на белтъци и потискат тяхното разграждане. По този начин андрогените стимулират растежа на организма, като в периода около пубертета се наблюдава активиране на секрецията и на надбъбречните полови стероиди и ускоряване на растежа – *адренархе*. Половите кортикостероиди имат много слаб маскулинизиращ ефект, когато концентрациите им са в рамките на нормата.

Регулация на секрецията на надбъбречните кортикостероиди. Надбъбречната кора се намира *под контрола на АКТХ* (вж. Предна хипофиза). АКТХ е полипептид, който съдържа 39 аминокиселини и има много кратък полуживот в плазмата – само около 15 минути. Той действа върху мембранни рецептори от групата на *меланокортиновите рецептори (МКР2)*[1] на надбъбречните корови клетки, които са свързани с Gs-белтък. В резултат на активиране на вътреклетъчните сигнални механизми, образуване на цАМФ и активиране на протеинкиназа А, се стимулира постъпването на свободен холестерол към митохондриите.

Регулацията на секрецията на отделните групи надбъбречни корови хормони се характеризира със специфични особености.

АКТХ има значение за поддържане на *базалната секреция на минералкортикоидите*, но фината регулация на алдостероновото ниво се осъществява от ренин-ангиотензиновата система и от плазмената концентрация на калия (Фиг. 16.27). Всички състояния на *намаляване на обема на екстрацелуларната течност* и *на обема на циркулиращата кръв* (дехидратация, кръвозагуба, намален прием на натрий) стимулират освобождаването на ренин. Това става чрез *рефлексно* повишаване на активността на бъбречните симпатикусови нерви, както и *директно* чрез активиране на обемните рецептори в бъбречните съдове в отговор на намаляване на налягането в бъбречната артерия.

Ангиотензин II, който е крайният физиологично активен продукт на ренин-ангиотензиновата система, е *основният фактор, стимулиращ алдостероновата секреция*.

Ангиотензин II действа върху AT1 мембранните рецептори и чрез Gq-белтък води до образуване на вътреклетъчните посредници Ca^{2+} и инозитолтрифосфат, активиране на протеинкиназа С и постъпване на свободен холестерол към митохондриите.

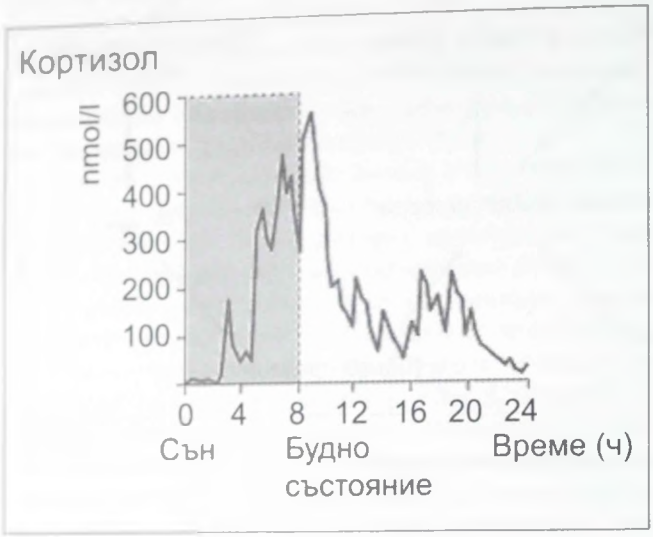
Концентрацията на K^+ в плазмата директно повлиява алдостероновото освобождаване. Повишаването на плазмения K^+ с по-малко от 1 mmol/l е достатъчно, за да стимулира алдостероновата секреция. Плазмената концентрация на Na^+ също пряко повлиява алдостерона, но тук е необходимо значителното й понижаване – с 20 mmol/l, което рядко се наблюдава при физиологични условия.

Атриалният натриуретичен пептид инхибира освобождаването на ренин и чувствителността на zona glomerulosa към ангиотензин II.

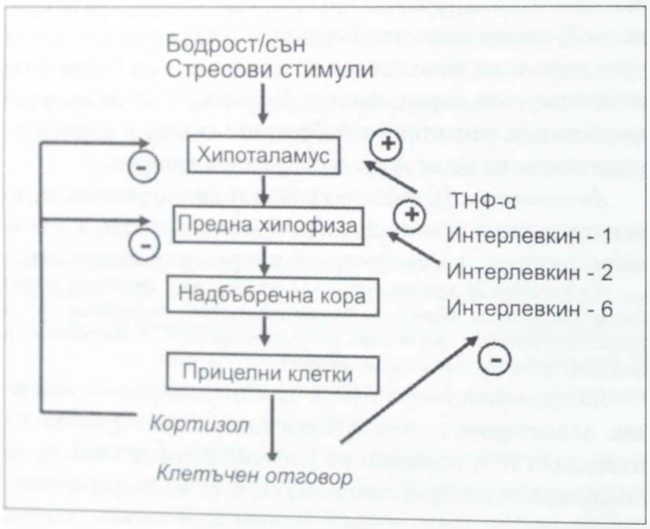
Секрецията на *кортизола* както при *базални условия*, така и по време на *стрес*, се регулира от *хипоталамо-хипофизната ос КОХ-АКТХ*. Плазмените нива на кортизола и надбъбречните андрогени се повишават в рамките на минути след повишаване на концентрацията на АКТХ. При хронично увеличаване на секрецията на АКТХ настъпва *хиперплазия* на надбъбречната кора.

Секрецията на АКТХ не е постоянна, тя се характеризира с появата на *периодични пикове*, които са между 7 и 13 за 24 часа. В човешкия орагнизъм основната част от АКТХ се секретира в началото на активния период от денонощието. Концентрацията на плазмения кортизол съответства на промените в плазмения АКТХ, като максималните стойности се наблюдават в сутрешните часове (Фиг. 16.28). Вариациите в хормоналните нива на системата се

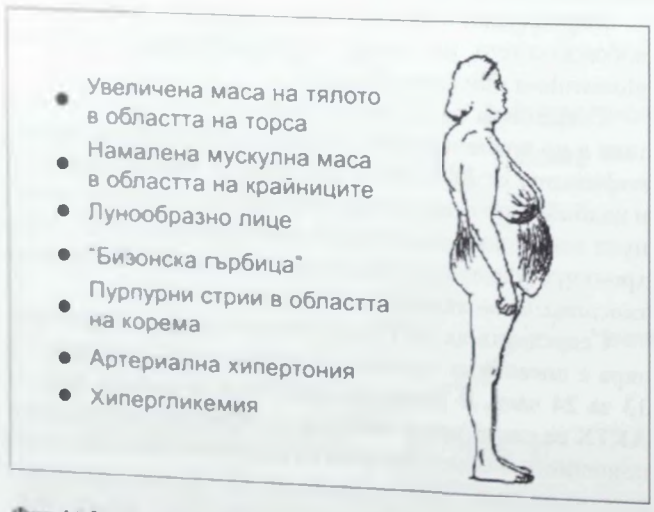
1 Описани са 5 типа МКР рецептори (вж. Хипофиза), в клетките на надбъбречната кора се експресира МКР от тип 2. Останалите МКР участват в регулацията на меланиновия синтез в меланоцитите, на терморегулацията и апетита.



Фиг. 16.28. Циркадианни колебания в концентрацията на плазмения кортизол.



Фиг. 16.29. Регулация на секрецията на глюкокортикоидите.



Фиг. 16.30. Характерни промени при синдрома на Кушинг.

наричат *циркадианни*, което означава, че техният цикъл има продължителност около едно денонощие. Тази ритмика, която е характерна и за функцията на много други ендокринни жлези и органи в нашето тяло, се задава от *супрахиазматичното ядро* на хипоталамуса. Проблемът за вариациите в секрецията, метаболизма и елиминирането на хормоните през бъбреците се изучава особено интензивно през последните две десетилетия на двадесети век от *хронобиологията*.

В регулацията на секрецията на глюкокортикоидите участват КОХ, АКТХ и кортизолът, между които съществуват сложни взаимни връзки (Фиг. 16.29). Секрецията на КОХ се стимулира от основните медиатори, които повлияват хипоталамичната активност – норадреналин, ацетилхолин, серотонин, както и от прехода сън/будно състояние. Редица стресови фактори – хипогликемия, хиповолемия, травма, хирургична интервенция, инфекция, както и интерлевкините-1,-2, -6 и туморният некротизиращ фактор-α (ТНФ-α) също стимулират освобождаването на КОХ, АКТХ и кортизола.

Периферният хормон (кортизолът) повлиява освобождаването на АКТХ по механизма на отрицателната обратна връзка чрез потискане на хипоталамичния пептид КОХ. *В условия на стрес настъпват промени в регулаторните взаимоотношения в системата и секрецията на АКТХ се стимулира независимо от високите концентрации на кортизола в плазмата.*

Вариациите в плазмените концентрации на надбъбречните андрогени са подобни на тези на кортизола. След пубертета, обаче, секрецията на надбъбречните полови стероиди намалява. Тъй като през този период не се наблюдава промяна в секрецията на АКТХ, вероятно локални паракринни надбъбречни фактори определят това явление.

Нарушения в секрецията на надбъбречната кора. *Първичният хиперaлдостеронизъм* или *синдромът на Кон* (Cohn) се дължи на увеличена секреция на алдостерон и се характеризира със задръжка на Na^+, увеличен обем на извънклетъчната течност, хипертония, хипокалиемия, леко изразена хипернатриемия и метаболитна алкалоза.

Повишената секреция на глюкокортикоиди е характерна за *синдрома на Кушинг (Cushing)* (Фиг. 16.30). При това нарушение у болните се наблюдава типична лунообразна промяна на лицето, увеличаване на масата на торса и характерно натрупване на мастна тъкан в шийната област отзад – *бизонска гърбица*, докато мускулната маса на крайниците е редуцирана. Освен това по кожата на корема се явяват типични пурпурни ивици – *стрии*. Болният има хипертония, хипопротеинемия, остеопороза и често стероиден диабет.

Разрушаването на надбъбречната кора в резултат на тежка инфекция, автоимунен процес или тумор е известно като *болест на Адисон (Addison)*. Характеризира се с разнообразна симптоматика поради отпадане и на трите групи хормони. Болните се оплакват от адинамия, лесна уморяемост и понижение на кръвното налягане. Кожата на тези индивиди е силно пигментирана. Пигментацията се обяснява с повишената секреция на АКТХ в отговор на ниското ниво на плазмения кортизол. АКТХ има способност да взаимодейства и с МКР1 (подобно на меланоцитостимулиращия хормон) (вж. Предна хипофиза), което води до повишено производство на меланин. Дори и най-малката необходимост от повишена секреция на минерал- или глюкокортикоиди като хирургичният стрес или инфекция може да доведе до острото усложнение, известно като *Адисонова криза*.

При вродени ензимни дефекти като липсата на ензимите CYP21A2 (21β-хидроксилаза) или CYP11B1 (11β-хидроксилаза) хормоналният синтез се блокира на съответното стъпало и се насочва към производството на андрогени. При увеличаване на тяхната секреция може да се наблюдава поява на преждевременен пубертет у момчетата или *вирилизация* (поява на мъжки полови характеристики, *псевдохермафродитизъм*) у момичетата. Това са проявите на *адреногениталния синдром*.

Надбъбречна сърцевина

Всъщност сърцевината на надбъбречната жлеза представлява уголемен и видоизменен симпатикусов ганглий. *Хромафинните клетки*, които са ектодермални по своя произход, секретират *катехоламини* – хормони, идентични с медиаторите на постганглийните симпатикусови окончания. Тяхната секреция се стимулира от освобождаването на ацетилхолин от преганглийните симпатикусови окончания на n. splanchnicus major. Хромафинните клетки, наречени *феохромоцити*, освобождават катехоламините директно в кръвоносната система подобно на ендокринните клетки. Около 80% от клетките секретират *адреналин* поради наличието на ензима фенилетаноламин-N-метилтрансфераза, а 20% – *норадреналин*.

Синтез и освобождаване на медуларните хормони. Катехоламините се синтезират от аминокиселината *тирозин*. Началната реакции се осъществяват в цитозола под влияние на ензима тирозинхидроксилаза. *Допаминът* постъпва в хромафинните гранули и по-нататък се превръща в *норадреналин* под въздействие на ензима допамин-β-хидроксилаза. В повечето клетки (около 80%) норадреналинът преминава в цитозола, където под действие на фенилетаноламин-N-метилтрансферазата се метилира до адреналин и после се връща в гранулите.

Експресията на фенилетаноламин-N-метилтрансферазата се стимулира от глюкокортикоидите, така че синтезът на катехоламините зависи от концентрацията на кортизола в кръвта, която постъпва от кората към сърцевината на жлезата. Тъй като навлизането на допамина и адреналина в гранулите е процес, изискващ разход на енергия, в хромафинните гранули се съдържат хормони, АТФ, белтъци и пептиди.

Метаболизъм на катехоламините. Циркулиращият адреналин отразява медуларната хормонална секреция, докато циркулиращият норадреналин почти изцяло отразява отделения медиатор, който не е захванат обратно от нервните окончания. Катехоламините имат изключително кратък полуживот – само около 1-3 минути. Те се метаболизират в черния дроб и бъбреците, като двата основни ензима са *катехоламин-О-метилтрансфераза* и *моноаминооксидаза*. Крайните метаболитни продукти на катехоламините в урината дават представа предимно за активността на симпатикусовия дял на вегетативната нервна система, докато плазмените концентрации на адреналина отразяват активността на надбъбречната медула.

Физиологични ефекти на медуларните хормони. *Те са сходни с тези на медиаторите на симпатикуса, но са по-дълготрайни и по-дифузни*. Освен това ефектите на медуларните катехоламини зависят не само от вида на рецепторите, които са разположени върху мембраните на клетките на изпълнителните органи, но и от различното съотношение в полза на адреналина в сравнение с медиаторите на симпатикусовите постганглийни окончания.

Както е известно съществуват две основни групи *адренергични рецептори* – α и β, а те от своя страна се подразделят на α_1, α_2, β_1, β_2 и β_3. Норадреналинът има по-силно проявен ефект върху α-адренорецепторите, докато адреналинът - върху β-адренергичните рецептори, но съществува значително припокриване на действието им.

Алфа$_2$, β_1, β_2 и β_3-адренергичните рецептори имат сходна структура, като основният им ефект е върху аденилатциклазата (чрез Gs-белтък β-адренергичните рецептори я стимулират, а чрез Gi-белтък α_2-адренергичните рецептори я потискат) (Фиг. 16.31). Алфа$_1$-адренергичните рецептори имат по-различна структура и действат чрез Gq-белтък върху фосфолипаза С, а вътреклетъчните им посредници са инозитолтрифосфат и Ca^{2+}. По-важните физиологични действия на медуларните хормони са систематизирани в Таблица 16.3.

Метаболитните действия на медуларните хормони (Фиг. 16.32) се изразяват в повишаване на глюкозното ниво чрез гликогенолиза в черния дроб и мускулите и чрез глюконеогенеза. Освен това сумарно те стимулират секрецията на глюкагон и потискат освобождаването на инсулин. Крайният ефект е осигуряване на доставката на глюкоза за тъканите (особено за централната нервна система). В съ-

Таблица 16.3. Основни физиологични действия на медуларните хормони.

Орган или функция	Действия на адреналина (β >α)	Действия на норадреналина (α >> β)
Сърце и кръвоносни съдове	Повишава сърдечната честота (β_1), увеличава контрактилитета (β_1). Разширява коронарните съдове (β_2); вазодилатация в артериолите на скелетните мускули (β_2)	Вазоконстрикция в артериолите на спланхникусовата, кожната и бъбречната циркулация (α_1)
Кръвно налягане	Повишава кръвното налягане в резултат на увеличения минутен обем (β_1)	Повишава кръвното налягане главно в резултат на периферното съдосвиващо действие
Гладка мускулатура	Предизвиква отпускане на гладката мускулатура на храносмилателната система, отделителната система и бронхиолите (β_2)	Предизвиква съкращение на сфинктерите на храносмилателната и отделителната система (α_1)
Обмяна на веществата	Стимулира гликогенолизата в черния дроб (α_1) и мускулите (β_1); стимулира липолизата (β_1, β_3); увеличава O_2- консумация и основната обмяна (β_1). Стимулира секрецията на инсулин и глюкагон (β_2).	Потиска секрецията на инсулин (α_2).

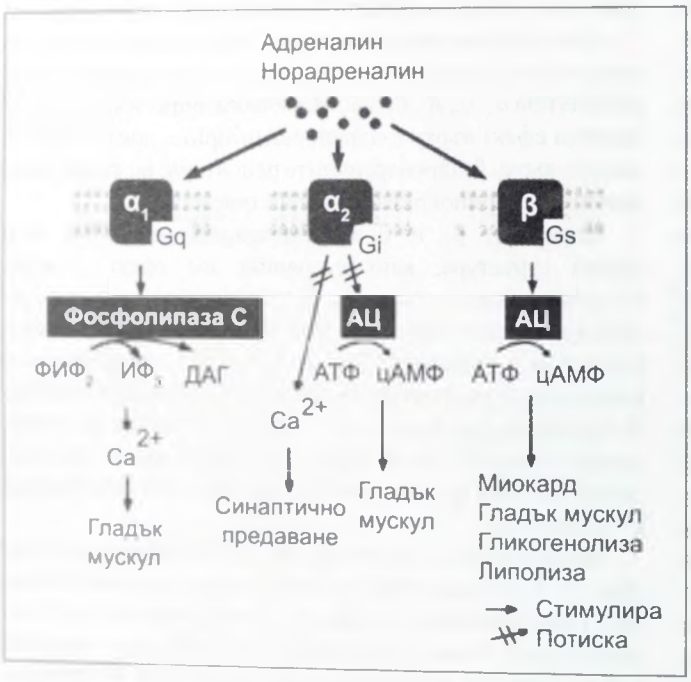
щото време адреналинът стимулира хормоночувствителната липаза в мастната тъкан и липолизата, повишава концентрацията на свободните мастни киселини в плазмата, β-окислението в мускулите и черния дроб и кетогенезата.

Стимулираната секреция на катехоламини по време на физическо усилие има задачата да осигури повишените потребности от енергийни източници за организма. При стресово стимулирано производство на катехоламини (хирургична интервенция, инфекция) метаболитните им действия предизвикват хипергликемия и кетонемия.

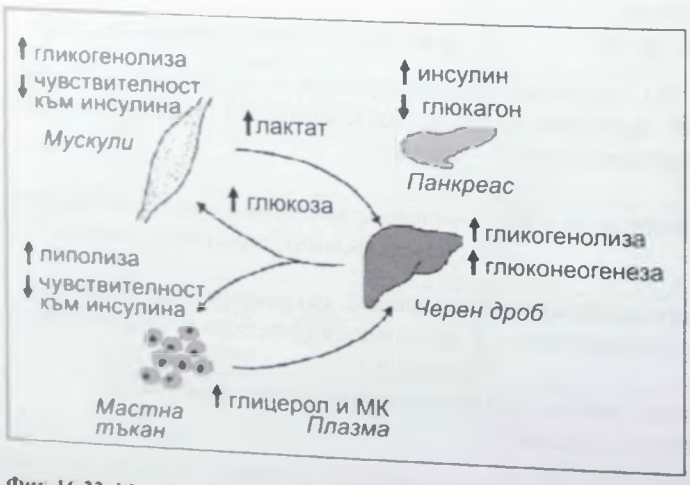
Регулация на секрецията на медуларните катехоламини. Секрецията на медуларните катехоламини е част от *стресовата реакция* (реакция на *борба или бягство*) в отговор на описаните вече застрашаващи организма ситуации. Информацията за тези състояния достига до различни висши вегетативни центрове, в резултат на което се активира симпатикусовият дял на вегетативната нервна система и нараства секрецията на КОХ и АКТХ. Тези промени от една страна стимулират отделянето на кортизол, а от друга - холинергични преганглийни влакна в n. splanchnicus major предизвикват освобождаването на медуларните хормони чрез екзоцитоза.

Понякога може да се наблюдава дисоциация в хормоналната секреция – гневът и агресивните реакции са съпроводени от повишено освобождаване на *норадреналин*, докато при страховите състояния и безпокойството е увеличена секрецията на *адреналин*. Този факт показва, че съществува известна селективност в инервацията на произвеждащите адреналин или норадреналин клетки.

Нарушения в секрецията на хормоните на надбъбречната медула. Хиперсекрецията на хормоните на надбъбречната сърцевина е характерна за туморите на хромафинните клетки (*феохромоцитом*). Клиничната картина е много типична. При внезапно освобождаване на голямо количество надбъбречни катехоламини се наблюдава пристъпно повишаване на артериалното налягане, което може да достигне до екстремни стойности. Тези пристъпи са съпроводени от главоболие, студена пот, тахикардия и чувство на силно безпокойство



Фиг. 16.31. Вътреклетъчни механизми на трансдукция при взаимодействие на медуларните хормони с адренергичните рецептори. ФИФ$_2$ – фосфатидилинозитолдифосфат; ИФ$_3$ – инозитолтрифосфат; ДАГ - диацилглицерол



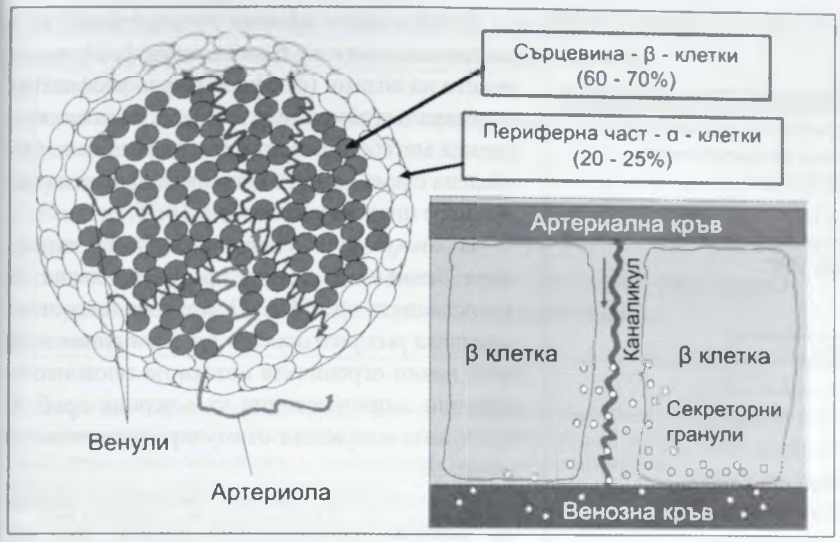
Фиг. 16.32. Метаболитни ефекти на медуларните хормони.

Хормони на задстомашната жлеза

Задстомашната жлеза (панкреасът) е уникално образувание, което се състои от външно-секреторна жлезиста част, чиято функция е свързана с храносмилането, и ендокринна част, представена от Лангерхансовите острови. Най-важните хормони на панкреаса са *инсулин* и *глюкагон*. Те са основни регулатори на обмяната на веществата с много бързо действие. Не случайно ендокринният панкреас е разположен в близост до храносмилателната система. Това позволява освобождаването на панкреатичните хормони да се осъществява в тясна зависимост от постъпването на храна и от секрецията на стомашночревните хормони.

Функционална морфология. Задстомашната жлеза е разположена в коремната кухина зад стомаха. Ендокринната част съставлява около 1,5 % от общата маса на жлезата. Островите на Лангерханс (Langerhans) са изградени от четири вида клетки и са пръснати из цялата жлеза.

Най-многобройни (около 60 %) са *бета-клетките*, които са разположени във вътрешната част на островчето и секретират хормона *инсулин*. Останалите клетки се намират в периферната част на острова. *Алфа-клетките* (около 25 %) отделят *глюкагон*, *делта-клетките – соматостатин*, а *F-клетките – панкреатичния полипептид* (Фиг. 16.33). Островите на Лангерханс са много добре кръвоснабдени подобно на другите ендокринни образувания. Артериолите навлизат към централната част на островчето, където дават начало на фенестрирани капиляри, преминаващи във венули. Венулите отнасят богатата на инсулин кръв към периферията на функционалната единица. Това устройство на Лангерхансовите острови позволява осъществяването на паракринни взаимодействия между отделните клетки.



Фиг. 16.33. Устройство на Лангерхансов остров. Клетките са разположени в редове, като между тях се образуват малки канали (каналикули), изпълнени с междуклетъчна течност. Венулите отнасят богатата на инсулин кръв от централната към периферната част на отстрова на Лангерханс. Секреторните гранули в β-клетките са разположени в апикалната (венозната) част на клетката, докато глюкозните транспортни системи се намират по латералните мембрани и са в тесен контакт с междуклетъчната течност.

Инсулин

Синтез и освобождаване на инсулина. Подобно на другите полипептидни хормони *инсулинът* се секретира под формата на много по-голяма молекула-предшественик, наречена препроинсулин (Фиг. 16.34). В хода на посттранслационната обработка от него се образува проинсулин, който съдържа двете типични за хормона α- и β-пептидни вериги, свързани с помощта на *свързващия пептид* (С-пептид). На този етап се образуват и трите дисулфидни моста, които определят типичната стереоструктура на инсулиновата молекула. По време на включването на инсулина в секреторните гранули С-пептидът се отделя ензимно от проинсулина и се складира заедно с хормона. Активният инсулин съдържа 51 аминокиселини и образува в гранулите хексамерни комплекси, свързани с по 2 атома Zn. При освобождаването на инсулина чрез екзоцитоза в плазмата попадат еквимоларни количества С-пептид. Той самият няма физиологично действие, но концентрацията му в плазмата е надежден показател за *ендогенната секреция* на инсулин в организма.

Физиологични ефекти на инсулина. *Основният физиологичен ефект на инсулина е понижаване на нивото на кръвната захар.* Инсулинът е *единственият* хормон в организма, чието действие води до намаляване на концентрацията на глюкозата в кръвта.

Инсулинът има още много метаболитни ефекти, като най-общо може да се каже, че той е *анаболен* хормон или хормон на *изобилието*, който осигурява натрупването на запаси в условия на усилено постъпване на хранителни вещества в организма и намалява разграждането на натрупаните резерви. Най-важните прицелни тъкани за действието на инсулина са *мускулите, мастната тъкан и черният дроб.*

Инсулиновите рецептори са част от голяма група рецептори за растежни фактори (заедно с рецепторите за инсулиноподобните растежни фактори, релаксина и др.), които повлияват редица клетъчни функции – обмяна, делене и диференциация. Тези рецептори представляват хетеротетрамерни гликопротеинови мембранни структури.

При взаимодействие на инсулина с неговия рецептор (Фиг. 16.35) тирозинови остатъци от β-веригата (цитоплазмения домен) се автофосфорилират.

Активирането на рецептора води до фосфорилиране на тирозинови остатъци върху *инсулиновите рецепторни субстрати*. Всеки от тези фосфорилирани субстрати на инсулиновия рецептор служи като активатор за различни кинази, фосфатази или белтъци, които осъществяват връзка с мембранни G-белтъци, фосфолипази или йонни канали. Двете основни сигнални каскади са на *фосфоинозитол-3-киназата/протеинкиназа B* и на *белтъка, свързващ рецептора за растежния фактор (БРР)/митоген-активираните протеинкинази* (МАПК).

Комплексите инсулин-рецептор чрез интернализация образуват ендозоми и попадат във вътрешността на клетката. Едва след дисоциация на хормона от рецепторната молекула той се разрушава от ензима инсулиназа и ефектът му се прекратява. Част от инсулиновите рецептори могат отново да бъдат включени в мембраната на клетката.

Броят на мембранните рецептори зависи от редица фактори – физическа активност, телесна маса, хормонни влияния и др. Физическата активност и гладуването водят до увеличаване на броя и активността на рецепторите (регулация „нагоре"), докато хиперинсулинемията, затлъстяването и повишените нива на растежния хормон водят до регулация „надолу" на инсулиновите рецептори.

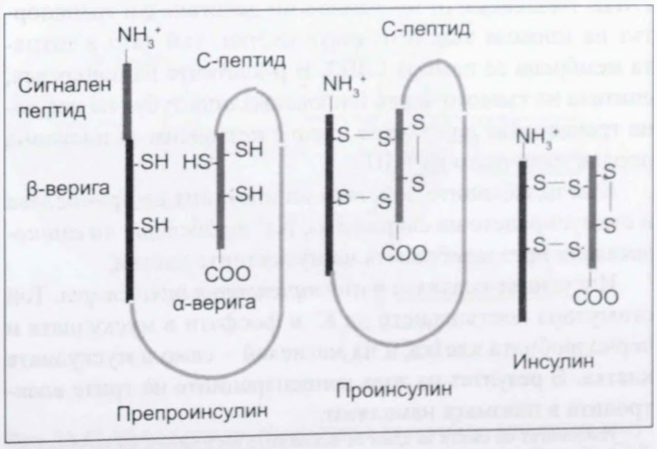
Крайните резултати от взаимодействието на инсулина с неговите рецептори могат да се обединят по следния начин:

1. Промяна в местоположението на глюкозните преносители от тип 4.

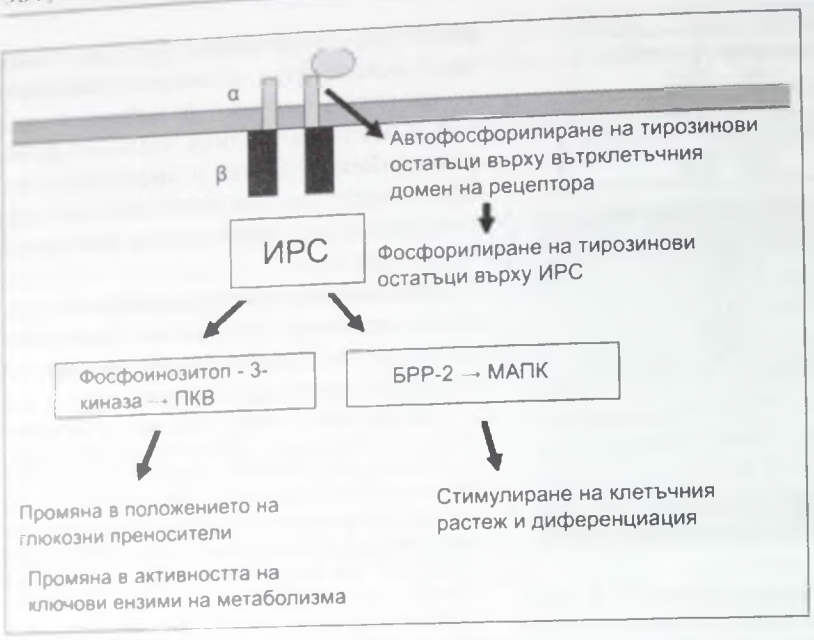
2. Промяна в активността на редица ензими, които участват в регулацията на обменните процеси.

3. Повлияване на растежа, клетъчното делене и диференциация.

Според скоростта на проявяване ефектите на инсулина могат да се подразделят на:



Фиг. 16.34. Структура на инсулина и неговите предшественици.



Фиг. 16.35. Инсулинов рецептор – трансдукционни механизми. *ИРС*-инсулинов рецепторен субтрат; *ПКВ*-протеинкиназа В; *БРР-Белтък*, свързващ рецептора за растежния фактор; *МАПК*-митоген-активирани протеинкинази.

1. Незабавни ефекти (проявяват се в рамките на секунди). Тези ефекти се наблюдават основно в мускулната и мастната тъкан и са свързани с промяната в местоположението на специфичния за мускулните и мастните клетки глюкозен преносител от тип 4 (ГЛП4). Пасивният транспорт на глюкозата през клетъчните мембрани се осъществява с помощта на различни преносители, тъй като глюкозната молекула е сравнително голяма и е хидрофилна. Това означава, че тя не може да преминава директно през фосфолипидния слой и се транспортира с помощта на *улеснена дифузия*. При ниски концентрации на инсулина в кръвта над 90% от ГЛП4 в мускулните и мастните клетки се намират в цитозола, а за да се включат в клетъчната мембрана е необходимо взаимодействието на инсулина с рецепторните молекули.

Увеличеното постъпване на глюкоза към мускулните и мастните клетки е една от причините за понижаването на концентрацията на глюкозата в кръвта под действие на инсулина.

Постъпването на глюкоза в чернодробната клетка не зависи от инсулина, тъй като в мембраната й се намира ГЛП2. Независим от инсулиновото действие е и транспортът на глюкоза към мозъчните клетки, тъй като в тяхната мембрана се намира ГЛП3. В β-клетките на панкреаса, епитела на тънкото черво и проксималния тубул на нефрона транспортът на глюкоза също е независим от инсулина поради наличието на ГЛП2.

Към незабавните действия на инсулина се причислява и стимулирането на свързания с Na^+ *транспорт на аминокиселини* през мембраната на мускулните клетки.

Инсулинът *повлиява и електролитния транспорт*. Той стимулира постъпването на K^+ и фосфати в мускулната и чернодробната клетка, а на магнезий – само в мускулната клетка. В резултат на това концентрациите на трите електролита в плазмата намаляват.

Инсулинът се смята за един от основните регулатори на екстрацелуларната калиева концентрация и едно от малкото терапевтични средства на избор при хиперкалиемия (прилага се заедно с глюкоза).

2. Междинни ефекти (осъществяват се в рамките на минути). В резултат на фосфорилирането на ензими (фосфорилази и фосфатази), участващи в обменните процеси, се повлияват редица метаболитни процеси в организма. Обобщена схема на метаболитните ефекти на инсулина е представена на Фиг. 16.36.

В *мускулната клетка* инсулинът стимулира *белтъчния синтез* чрез повлияване на транслацията на иРНК. Освен това инсулинът намалява *разграждането на белтъците* и по този начин ограничава потока на глюконеогенетични аминокиселини към черния дроб. В мускулите инсулинът стимулира и *синтеза на гликоген*.

В *мастната клетка* инсулинът потиска хормоно-чувствителната липаза[2] чрез дефосфорилирането й. По този начин той противодейства на катехоламините и глюкагона, като потиска *липолизата*. Така се намалява постъпването на свободни мастни киселини в циркулацията и потока на субстрати за кетогенеза в черния дроб. При по-продължително действие инсулинът стимулира и експресията на ензимите за *липогенезата*. Нараства производството на α-глицерофосфат и мастни киселини, както и *натрупването на триацилглицероли*.

Действието на инсулина в третата основна прицелна структура - *чернодробната клетка* - е по-различно. Както вече беше посочено постъпването на глюкозата тук е независимо от инсулина. Инсулинът, обаче, стимулира експресията на ензима *глюкокиназа*, който катализира фосфорилирането на глюкозата, както и на другите ключови ензими на *гликолизата (*пируваткиназа и др.*)*. Увеличавайки активността на гликогенсинтазата и потискайки гликогенфосфорилазата (чрез дефосфорилиране) инсулинът благоприятства насочването на въглехидратната обмяна в посока на *синтез на гликоген* и *намаляване на разграждането му*. От друга страна той намалява експресията на ензимите, стимулиращи производството на глюкоза чрез глюконеогенеза (фосфоенолпируваткарбоксикиназата), както и потиска кетогенезата.

Крайният резултат от инсулиновите ефекти върху въглехидратната обмяна в черния дроб е поддържане на оптимален концентрационен градиент за дифузия на глюкоза към чернодробната клетка и намален поток на глюкоза към кръвта.

И в черния дроб инсулинът стимулира *белтъчния и липидния синтез*.

3. Дълготрайни ефекти. Тези ефекти са свързани със стимулиране на *клетъчния растеж* и *пролиферация*. Както беше показано на Фиг. 16.35 дълготрайните ефекти на инсулина се опосредстват главно чрез МАПК-сигналната система като повлияват редица транскрипционни фактори в клетъчното ядро.

Хиперинсулинемията, свързана с намалената чувствителност на инсулиновите рецептори при затлъстяване (особено при висцералното затлъстяване – в областта на корема), вероятно има значение за пролиферацията на гладкомускулните клетки в съдовата стена и за развитието

[2] Хормоночувствителна липаза – ензим, който се намира в клетките на мастната тъкан и хидролизира триацилглицеролите. Активността й се стимулира от катехоламини и глюкагон при необходимост от мобилизиране на източниците на енергия.

Таблица 16.4. Основни фактори, които участват в регулацията на инсулиновата секреция.

Инсулиновата секреция се стимулира от:	*Инсулиновата секреция се потиска от:*
↑ Глюкоза в кръвта	↓ Глюкоза в кръвта
Аминокиселини (аргинин, левцин, лизин, аланин)	
Кетокиселини (ацетоацетат)	
Парасимпатикус	
Симпатикус (β-ефект)	Симпатикус (α-ефект)
β-адренергични агонисти	α_2-адренергични агонисти
Стомашночревни пептидни хормони (гастрален инхибиращ пептид, ентерален глюкагон, гастрин, секретин, холецистокинин)	
Глюкагон	Соматостатин

на хипертония и атеросклероза. Предполага се, че трайното повишаване на инсулиновата концентрация в плазмата участва в патогенезата и на някои други тежки заболявания – колоректален карцином, карцином на млечната жлеза, панкреаса и черния дроб.

Регулация на секрецията на инсулин. Най-важният механизъм, който участва в регулацията на инсулиновото освобождаване, е прякото повлияване на β-клетките от концентрацията на глюкозата в кръвта по механизма на отрицателната обратна връзка (Фиг. 16.37).

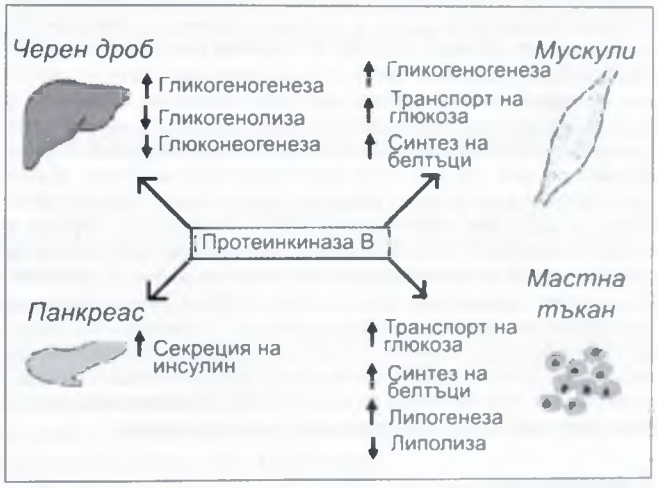
При повишаване на концентрацията на глюкозата в плазмата глюкозният поток към вътрешността на β-клетката нараства. Това създава условия за производство на повече АТФ, при което се намалява пермеабилитетът на АТФ-зависимите K^+-канали и клетъчната мембрана се деполяризира. В резултат на това се отварят потенциал-зависими Ca^{2+}-канали, като локалното повишаване на концентрацията на Ca^{2+} води до екзоцитоза на секреторните гранули.

Понижаването на концентрацията на глюкозата под 3 mmol/l потиска напълно секрецията на инсулин.

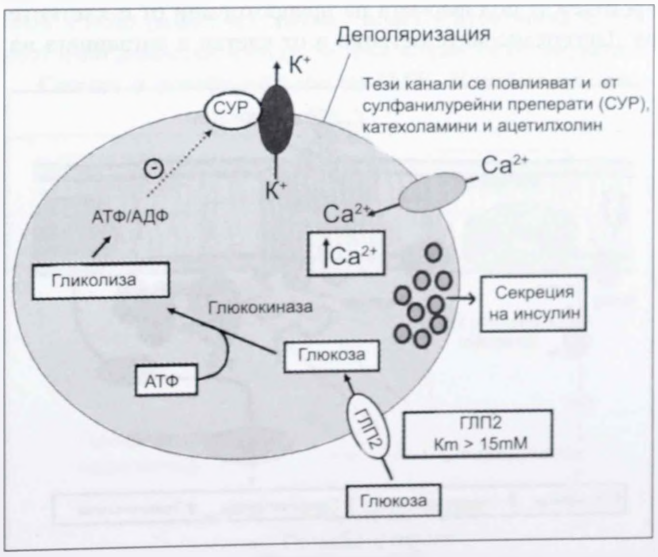
В регулацията на инсулиновата секреция участват и други фактори. На първо място това са *аминокиселините* аргинин, лизин, левцин и аланин, както и *β-кетокиселините* като напр. ацетоацетатът, които стимулират секрецията на инсулин. Редица *стомашночревни пептидни хормони* като гастралният инхибиращ пептид, ентералният глюкагон, гастринът, секретинът и холецистокининът също увеличават отделянето на инсулин. *Този факт дава обяснение на по-значимата промяна в инсулиновата секреция при въвеждане на глюкозата и аминокиселините през устата отколкото при венозното им прилагане.* И другите хормони, които се секретират от Лангерхансовите острови участват в регулацията на секрецията на инсулина по паракринен път. Глюкагонът има стимулиращо действие, а соматостатинът потиска секрецията на инсулин.

Секрецията на инсулин се повлиява и от *вегетативната нервна система*. Десният блуждаещ нерв стимулира секрецията на инсулин, докато сумарното симпатикусово действие е потискащо чрез α_2-адренергичните рецептори. От друга страна бета-адренергичните агонисти, глюкагонът и фосфодиестеразните инхибитори стимулират освобождаването на инсулин. На Табл. 16.4 са обобщени основните фактори, които участват в регулацията на инсулиновата секреция.

Нарушения в секрецията на инсулин. Те стоят в основата на едно много често срещано заболяване в днешно време – *захарният диабет*. Захарният диабет има няколко основни симптома, които са свързани с *понижената* или *неефективната* секреция на инсулин. Това заболяване се характеризира с *хипергликемия*, защото глюкозата не може да постъпва в мускулните и мастните клетки. Хипергликемията води до увеличаване на количеството филтрирана глюкоза в бъбрека, което надхвърля капацитета на глюкозния преносител в проксималните тубули и в крайната урина се явява глюкоза – *глюкозурия*. Глюкозата в крайната урина задържа съответно количество осмотично свързана вода и така се увеличава обемът на отделената урина – *полиурия*. По-голямата загуба на вода води до намаляване на обема на екстрацелуларната течност и до чувството на жажда – *полидипсия*. Това са четирите основни признака на захарния диабет.



Фиг. 16.36. Метаболитни ефекти на инсулина.



Фиг. 16.37. Механизъм на стимулиране на освобождаването на инсулин в условия на повишена концентрация на глюкоза в плазмата. СУР – сулфанилуреен рецептор на зависимия от АТФ калиев канал.

Острите усложнения на диабета най-често са резултат от грешки в лечението. При *хипергликемичната кома* се наблюдава загуба на съзнанието вследствие на силно повишаване на кръвната захар, хиперосмоларитет и последваща вътреклетъчна дехидратация, която може да бъде съпроводена и от повишаване на концентрацията на кетонови вещества в плазмата (*диабетна кетоацидоза*). При *хипогликемичната кома* загубата на съзнанието се дължи на рязкото понижаване на кръвнозахарното ниво, най-често поради предозиране на инсулина. Тъй като глюкозата е основният източник на енергия за мозъчните клетки, липсата й предизвиква тежки нарушения във функциите на централната нервна система. *Понижаването на кръвната захар под 2,5 mmol/l може да бъде пагубно за нервните клетки.*

Не трябва да се забравя, че диабетът представлява общо нарушение в обмяната на веществата, така че в хода на болестта възникват условия за тежко разстройство в липидната обмяна и за развитие на *атеросклероза* с изместване на началото й към по-младата възраст. Възникват сериозни поражения на съдовата стена и в зависимост от мястото на увреждания се развива *диабетната макроангиопатия* със засягане на коронарните, мозъчните или големите кръвоносни съдове на крайниците или *диабетната микроангиопатия*, при която пораженията са в малките кръвоносни съдове на бъбреците или ретината.

Обикновено се различават два основни типа диабет, които определят подхода при лечението му. Диабет тип 1 възниква обикновено преди четиридесетгодишна възраст и се дължи на автоимунно увреждане на β-клетките, причиняващо намалена до липсваща инсулинова секреция. При тези болни единствено възможно е заместителното лечение с инсулин. В днешно време съществуват различни инсулинови препарати – с бързо, междинно или бавно действие. Най-подходящи са инсулиновите препарати, които съдържат монокомпонентен човешки рекомбинантен инсулин, тъй като той има много ниска имуногенна активност. Диабет тип 2 обикновено се развива у индивиди в зряла възраст. При него обикновено се наблюдава несъответствие между инсулиновата секреция и телесната маса (често възниква у хора със затлъстяване) или развитие на резистентност на инсулиновите рецептори към хормоналното действие. При този тип диабет лечението се основава на диета, нормализиране на телесната маса, умерена двигателна активност и прилагане на орални противодиабетични лекарства. Основните орални противодиабетични препарати са сулфанилурейните съединения, които увеличават секрецията на инсулин от β-клетките, и бигванидиновите и глитазоновите препарати, които увеличават използването на глюкозата в клетката.

Глюкагон

Синтез и освобождаване на глюкагон. *Глюкагонът* се произвежда под формата на препрохормон от α-клетките на Лангерхансовите острови и от клетки в лигавицата на горната част на храносмилателния тракт. В хода на посттранслационната обработка на *проглюкагона* в α-клетките се образува глюкагон, а в клетките на тънкочревната лигавица – *глюкагоноподен пептид 1*.

Глюкагонът е пептид, който съдържа 29 аминокиселини. Той се складира в секреторни гранули под формата на тримерни комплекси.

Физиологични ефекти на глюкагона. *Най-общо действията на глюкагона са противоположни на тези на инсулина. Секрецията на глюкагон нараства в периодите между приема на хранителни вещества и е насочена към осигуряване на източници на енергия за клетките.*

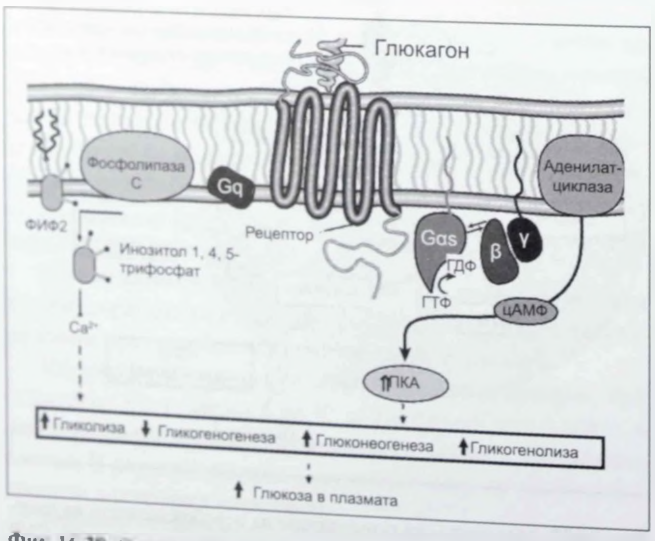
Глюкагоновите рецептори са част от група рецептори, свързани с G-белтъци (заедно със секретина, калцитонина, вазоактивния интестинален пептид, паратхормона и др.). Взаимодействието на глюкагона с неговия рецептор води до активиране на аденилатциклазата, увеличаване на вътреклетъчния цАМФ, мобилизиране на вътреклетъчния Ca^{2+}, активиране на протеинкиназа А и фосфорилиране на ефекторните протеини (Фиг. 16.38). Основните органи, където се експресират рецепторите за глюкагон и се осъществяват неговите действия, са черният дроб, мастната тъкан, β-клетките на панкреаса, мозъка, миокарда и съдовата гладка мускулатура.

В черния дроб глюкагонът стимулира *гликогенолизата*, *глюконеогенезата* и *кетогенезата*, като по този начин увеличава потока на глюкоза и кетонови вещества към циркулацията. В мастните клетки глюкагонът стимулира *липолизата* чрез активиране на хормоночувствителната липаза, с което осигурява източници на енергия за тъканите и субстрати за глюконеогенезата и кетогенезата в черния дроб.

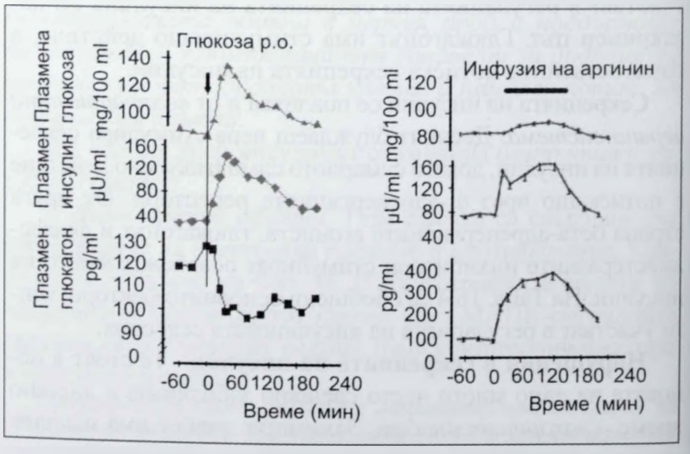
Сумарният ефект на глюкагоновото действие е повишаване на концентрацията на глюкозата, свободните мастни киселини, холестерола и кетоновите вещества в кръвта.

Регулация на секрецията на глюкагон. Подобно на инсулина секрецията на глюкагон се определя на първо място от прякото действие на концентрацията на *глюкозата* в плазмата. При понижаване на концентрацията на глюкозата под 4 mmol/l освобождаването на глюкагон значително нараства, докато хипергликемията го потиска.

Повишаването на *симпатикусовия тонус* стимули-



Фиг. 16.38. Сигнална каскада на глюкагоновия рецептор.



Фиг. 16.39. Регулация на секрецията на глюкагон и инсулин – приемът на глюкоза през устата има противоположен ефект върху тяхната секреция, докато инфузията на аргинин стимулира секрецията и на двата хормона. Глюкоза р.о. – прием на глюкоза през устата.

ра освобождаването на глюкагон чрез активиране на β-адренорецепторите. Различните стресови състояния, физическото натоварване, инфекциите повишават секрецията на глюкагон чрез активиране на симпатикуса, като по този начин се осигуряват необходимите енергийни източници за справяне със ситуацията.

Приемането на храна, богата на *аминокиселини*, е мощен стимул за освобождаване на глюкагон, като естествено най-силен ефект имат аминокиселините, които могат да се превръщат в глюкоза по пътя на глюконеогенезата. Стимулиращото действие на аминокиселините върху глюкагоновата секреция е по-изразено при приемането им през устата, защото в тази регулация участват и пептидните хормони, които се секретират от стомашно-чревния тракт. Холецистокининът и гастринът стимулират, докато секретинът потиска глюкагоновото освобождаване.

Регулацията на секрецията на хормоните на Лангерхансовите острови показва много фина координация, която е от голямо значение за обмяната на веществата. При приемане на храна, богата предимно на въглехидрати се стимулира секрецията на инсулин, а глюкагоновото освобождаване се потиска. При приемането на богата на белтъци храна, обаче, аминокиселините имат стимулиращ ефект *и върху двата хормона* (Фиг. 16.39). При тези условия глюкагонът увеличава потока на глюкоза от черния дроб към тъканите в резултат на стимулиране на глюконеогенезата, а инсулинът има задачата да осигури постъпването на тази глюкоза към мускулната и мастната тъкан и използването ѝ в тях.

Всъщност много по-голямо значение за обмяната на веществата в организма има отношението между моларните концентрации на двата хормона, а не абсолютните им стойности. В условия на гладно инсулино-глюкагоновото отношение е ниско, като благоприятства катаболните процеси и гликогенолизата заедно с глюконеогенезата и кетогенезата. В периодите след прием на храна отношението нараства, което стимулира анаболните процеси и натрупването на запаси в прицелните тъкани за инсулина.

При добре балансирано хранене сутринта на гладно инсулино-глюкагоновото отношение е около 2,3, а инфузия с аргинин при тези условия стимулира и двата хормона и го повишава до 4. След три дни на пълно гладуване инсулино-глюкагоновото отношение пада до 0,4, а инфузия с аргинин го понижава още повече. След обилно нахранване инсулино-глюкагоновият индекс се повишава до 70, а инфузията с глюкоза - го покачва до 25.

Други хормони, секретирани от Лангерхансовите острови. *Соматостатинът* е полипептид, който съдържа 28 аминокиселини и се произвежда от Δ-клетките на Лангерхансовите острови. Соматостатин се произвежда и от аналогични клетки в антралната част на стомаха (повлиява секрецията на солна киселина) и в хипоталамуса, където участва в регулацията на секрецията на растежния хормон и на други преднохипофизни хормони.

Стимулите за секреция на соматостатин от Δ-клетките на Лангерхансовите острови до голяма степен са аналогични на тези за секрецията на инсулин – това са хипергликемията и повишаването на нивото на аминокиселините (особено на аргинин и левцин). Основната известна засега функция на панкреатичния соматостатин е паракринното потискане на секрецията на останалите панкреатични хормони – на инсулина, глюкагона и панкреатичния полипептид.

Панкреатичният полипептид е линеен полипептид, който съдържа 36 аминокиселини и се произвежда от F-клетките на Лангерхансовите острови. Секрецията му нараства след прием на богата на белтъци храна, на гладно, при физическо усилие и остра хипогликемия. Физиологичната му роля не е изяснена. Има данни, че потиска екзокринната секреция на панкреаса и участва в регулацията на хранителното поведение, тъй като преминава през кръвно-мозъчната бариера. Има сродство с полипептида YY, който се отделя от стомашно-чревната лигавица, и с невропептида Y.

Амилинът е пептиден хормон, който се секретира от β-клетките и се складира заедно с инсулина и С-пептида в секреторните им гранули. Концентрацията му в плазмата нараства след нахранване, като той потиска секрецията на глюкагон и изпразването на стомаха. В мускулните клетки, обаче, амилинът противодейства на инсулиновите ефекти, като активира гликогенолизата и гликолизата, и потиска синтеза на гликоген. Вероятно циркулиращият амилин участва и в регулацията на хранителното поведение, като стимулира чувството на ситост чрез повлияване на неврони в ЦНС. Концентрацията на циркулиращия амилин е повишена у индивиди със затлъстяване, хипертония и диабет на бременността. Амилинът е основният компонент на амилоида, който води до увреждане на β-клетките у индивидите с не-инсулинозависим диабет.

В Лангерхансовите острови съществуват паракринни взаимодействия между различните видове клетки вътре в тях (Фиг. 16.40). Инсулинът потиска секрецията на глюкагон, глюкагонът стимулира секрецията на инсулин и соматостатин, а соматостатинът инхибира секрецията на инсулин, глюкагон и панкреатичен полипептид. Все още не е напълно изяснено физиологичното значение на тези взаимоотношения, но вероятно те осигуряват координация на секреторната активност на отделните клетки в зависимост от метаболитните нужди на организма и вида на постъпилите вещества в храносмилателната система.

Паращитовидни жлези

Регулацията на йонизирания калций в кръвта е от изключително значение за нормалното протичане на редица клетъчни функции и физиологични процеси. Тази регулация е резултат от взаимодействието на няколко фактора – *паратиреоидния хормон (паратхормон, ПТХ)*, отделян от паращитовидните жлези, *калцитонина*, отделян от парафоликулните клетки на щитовидната жлеза (вж. Щитовидна жлеза) и активната форма на витамин D_3 *1,25-дихидроксихолекалциферол* (вж. Витамини).

Функционална морфология на паращитовидните жлези. Те са разположени върху задната повърхност на щитовидната жлеза (Фиг. 16.41). Обикновено са четири на брой и имат размер на грахово зърно. Ендокринна активност имат *главните* клетки на тези жлезисти образувания.

Синтез и освобождаване на ПТХ. Подобно на пове-

Фиг. 16.40. Паракринни взаимодействия между клетките в Лангерхансовите острови.

чето пептидни хормони *ПТХ* се секретира под формата на препрохормон, който бързо се превръща в прехормон, а от него се изрязва активният ПТХ, съдържащ 84 аминокиселини. ПТХ има кратък полуживот – около 20 минути, като бързо се метаболизира в черния дроб и бъбрека.

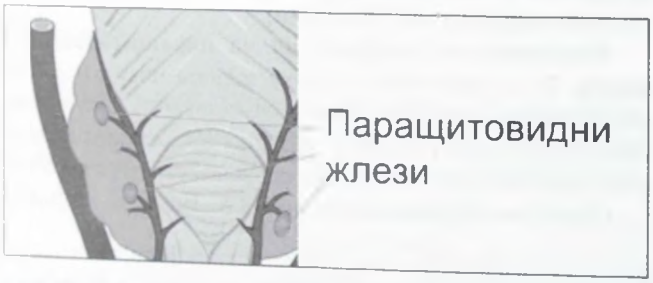
Регулацията на освобождаването на паратхормона е свързана пряко с концентрацията на йонизирания калций. Всяко намаляване на калциевата концентрация в плазмата се улавя от калциеви рецептори, разположени в мембраната на главните клетки, при което се стимулира освобождаването на ПТХ. Обратно, при повишаване на плазмения калций, се потиска секрецията на ПТХ.

Калциевите рецептори са разположени на мембраната на главните клетки. При повишаване на плазмения калций чрез $G_{q/11}$ се активират фосфолипаза С, а чрез G_i – се потиска активноста на аденилатциклазата. Повишението на вътреклетъчната концентрация на инозитолтрифосфата и Ca^{2+} и намаляването на цАМФ води до намаляване на освобождаването на ПТХ. При хипокалциемия калциевият рецептор не се стимулира и секрецията на ПТХ нараства. Някои допълнителни фактори също участват в регулацията на ПТХ. Хиперфосфатемията стимулира секрецията на ПТХ, а повишеното ниво на активния витамин D_3 я потиска.

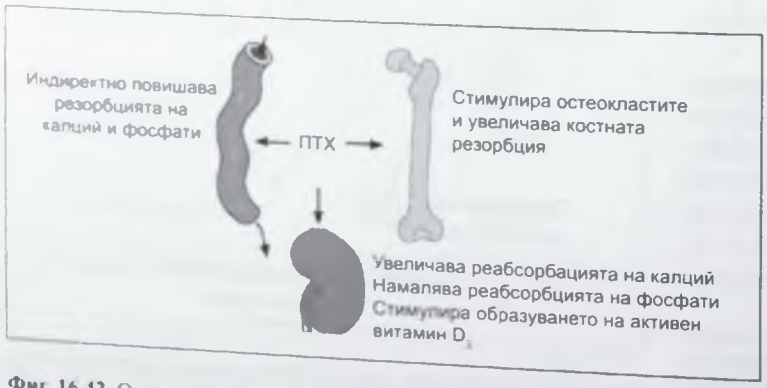
Физиологични ефекти на ПТХ. Най-важните физиологични ефекти на паратхормона са повишаване на плазмения калций и намаляване на концентрацията на плазмените фосфати. Основните прицелни места на действие на ПТХ са бъбречните тубули, костната тъкан и тънкочревната лигавица (Фиг. 16.42).

Действието на ПТХ се опосредствява от мембранни рецептори, които също се причисляват към групата на рецепторите, свързани с G-белтъци. Тези рецептори се експресират в мембраната на остеобластите и епителните клетки на тубулите.

Основният резултат от взаимодействието хормон-рецептор е стимулирането на аденилатциклазата чрез Gs-белтък, при което нараства вътреклетъчната концентрация на цАМФ и се активира протеинкиназа А. Фосфорилирането на клетъчни белтъци или стимулирането на транскрипцията на нови белтъци води до проявата на физиологичните ефекти на ПТХ. Освен това рецепторите за ПТХ са свързани чрез Gq-белтък с фосфолипаза С, при което увеличаването на производството на инозитолтрифосфат предизвиква повишаване на концентрацията на вътреклетъчния калций.



Фиг. 16.41. Паращитовидните жлези са разположени върху задната повърхност на щитовидната жлеза.



Фиг. 16.42. Основни места на физиологично действие на ПТХ.

В *бъбреците* ПТХ *увеличава реабсорбцията на калция*. Около 60% от реабсорбцията на калция се осъществява в проксималния тубул, където транспортът е предимно парацелуларен и не подлежи на хормонален контрол. Останалото количество калций се реабсорбира в бримката на Хенле (20%), където транспортът е частично парацелуларен и частично трансцелуларен, и в дисталните тубули, където е изцяло трансцелуларен. *ПТХ повлиява само трансцелуларния транспорт на калция* (Фиг. 16.43).

Взаимодействието на ПТХ с рецептори на базолатералната мембрана води до включването на калциевите канали в апикалната мембрана на клетката. Калцият постъпва в клетката в резултат на съществуващия електрохимичен градиент, а я напуска с помощта на два механизма, които са типични и за други клетки в организма – натриево-калциевия обменник и Ca^{2+}-аденозинтрифосфатаза на базолатералната мембрана. Трансцелуларният транспорт на калция се подпомага и от витамин D_3, който стимулира синтеза на калбиндин (Ca^{2+}-свързващ белтък в клетката) и активира Ca^{2+}-аденозинтрифосфатаза.

Вторият важен бъбречен ефект на ПТХ е *намаляване на реабсорбцията на фосфати* (Фиг. 16.43). Този ефект се осъществява в проксималния тубул, където ПТХ намалява експресията на котранспортните системи за Na^+/Pi чрез интернализирането и лизозомното им разграждане.

Още едно много важно действие на ПТХ в бъбреците е *стимулирането на 1-α-хидроксилазата*, при което витамин D_3 се превръща в активната си форма 1,25-дихидроксихолекалциферол.

Втората прицелна тъкан за ПТХ е *костната*. Тъй като в костното вещество се съдържа 99% от цялото количество на калция в организма, костите са основният буфер за калциевата и фосфорната хомеостаза.

При взаимодействието на ПТХ с мембранни рецептори върху остеобластите се стимулира производството на *остеокласт-диференциращия фактор* (ОДФ). ОДФ от своя страна води до диференциране на остеокластите чрез сливане на множество техни предшественици (Фиг. 16.44).

Зрелите остеокласти се залавят с помощта на белтъците β-интегрини към костната повърхност, при което се образува херметично пространство с характеристиките на лизозома. Киселата среда на това миниатюрно екстрацелуларно пространство се поддържа от H^+-АТФ-ази, които се намират в мембраната на остеокласта. Киселата среда с pH 4 създава благоприятни условия за разграждането на хидроксиапатитните кристали и за действието на лизозомните протеази.

Продуктите от костното разграждане и на първо място калцият се включват чрез ендоцитоза в остеокласта и се освобождават в циркулацията през противоположната на резорбтивната страна мембрана.

В *храносмилателната система* ПТХ повлиява *резорбцията на калций и фосфати* от епителните клетки на тънкочревната лигавица. Транспортните процеси тук наподобяват в значителна степен реабсорбцията на калций в бъбречните тубули. При излишък на калций в храната по-голямата част от него постъпва парацелуларно и не зависи от регулаторните фактори. В условия на по-нисък прием калциевият транспорт е зависим от витамин D_3, така че косвено се регулира от активиращия ефект на ПТХ върху хидроксилирането на 25-хидроксихолекалциферола в бъбрека.

Нарушения във функцията на паращитовидните жлези. Най-честата причина за понижена активност на паращитовидните жлези (*хипопаратиреоидизъм*) е увреждането или изваждането им по време на хирургична интервенция върху щитовидната жлеза. При това състояние се наблюдава хипокалциемия и хиперфосфатемия, повишена нервно-мускулна възбудимост и *тетания*. Тетанията се характеризира с непроизволни мускулни съкращения, които започват от дисталните мускулни групи („акушерска ръка"), но могат да обхванат и мускулите на ларинкса и дихателната мускулатура, с което да застрашат живота на индивида.

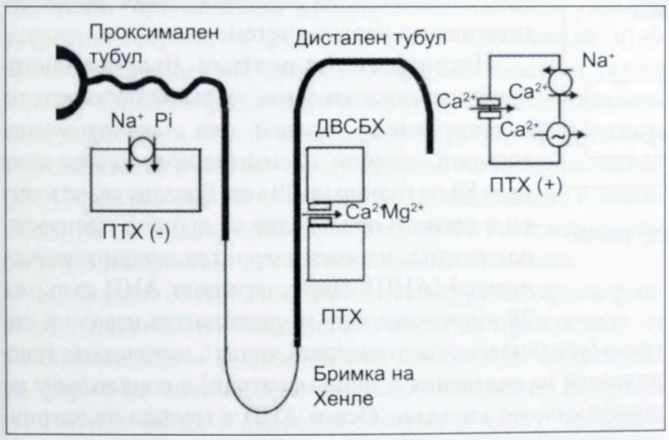
Повишената нервно-мускулна възбудимост може да се докаже чрез механично потупване в областта на лицевия нерв, при което се наблюдава ипсилатерално съкращение на лицевата мускулатура – симптом на Хвостек (Chvostek), или чрез предизвикване на спазъм на карпалната мускулатура в отговор на притискане на двигателните нервни влакна – симптом на Трусо (Trousseau). Тетания може да се наблюдава и при нарушение на алкално-киселинното равновесие, тъй като при алкалоза се повишава афинитета на плазмените белтъци към калция и концентрацията на йонизирания калций намалява.

Лечението на хипопаратиреоидизма е заместително – с паратхормон, калциеви препарати и витамин D_3.

Съществува едно рядко нарушение, наречено *псевдохипопаратиреоидизъм*. То се дължи на вроден дефект на G-белтъците, свързани с рецептора за паратхормон. Понякога това състояние се комбинира с патологичен отговор и към други хормони (тиреостимулиращ, лутеинизиращ и фоликулостимулиращ).

Хиперпаратиреоидизмът (повишената функция на щитовидната жлеза) обикновено се дължи на аденом (доброкачествено новообразувание) или хиперплазия на паращитовидните жлези. При него се наблюдава хиперкалциемия с хиперкалциурия, хипофосфатемия, деминерализация и образуване на кисти в костите. Това състояние много често е съпроводено от бъбречно-каменна или жлъчно-каменна болест.

При болни с хронична бъбречна недостатъчност понякога се развива *вторичен хиперпаратиреоидизъм*. Намалената концентрация на йонизирания калций и на 1,25-дихидроксихолекалциферола води до стимулиране на синтеза на ПТХ и до намалена чувствителност в механизма на отрицателната обратна връзка в главните клетки на паращитовидните жлези, което допълнително способства за хиперплазията на жлезите. Клетките на някои тумори произвеждат белтък, сходен по структура с ПТХ, който повлиява рецепторите за ПТХ в костната тъкан и бъбреците. Този белтък причинява известната отдавна хиперкалциемия, която съпровожда някои злокачествени заболявания.



Фиг. 16.43. Бъбречни ефекти на ПТХ. ПТХ увеличава трансцелуларния транспорт на калция главно в дисталния тубул и по този начин стимулира реабсорбцията на калция. В проксималния тубул ПТХ намалява експресията на преносителя за натрий и неорганични фосфати (Pi). ДВСБХ – дебел възходящ сегмент на бримката на Хенле.

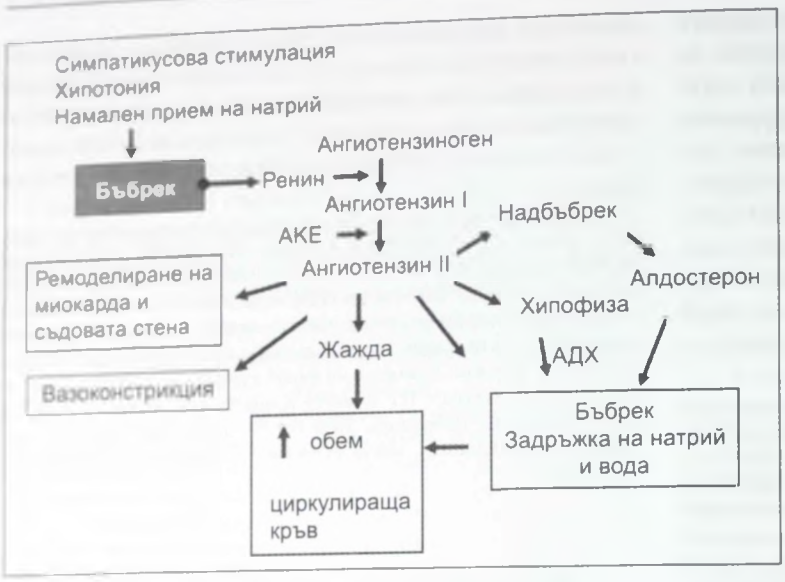
Фиг. 16.44. Диференциация на остеокласта и костна резорбция.

Хормони и паракринни регулатори, произвеждани от органи с неендокринна функция (тъканни хормони)

Наред с обособените ендокринни жлези е доказано съществуването на клетъчни групи, които се намират в органи с неендокринна функция, но имат всички характеристики на ендокринни клетки. Техните секрети се отделят или в кръвообращението и действат като истински хормони, или осъществяват своето действие само на мястото на образуването си като паракринни регулатори.

Ендокринната функция на специфични клетъчни популации е доказана първо в бъбрека. Тигерщед (Tigerstedt) и Бергман (Bergman) откриват хипертензивния ефект на бъбречен екстракт още през 1898г. и наричат физиологично активното вещество *ренин* (от *ren* – бъбрек на латински). Днес е известно, че освен ренин в бъбрека се произвеждат още много хормони и паракринни регулатори като активната форма на *витамин D_3* (1,25-дихидроксихолекалциферол) (вж. Витамини), *еритропоетин*, *уродилатин*, *бъбречни ендотелини*, *бъбречни кинини* и др.

Ренинът е белтък, който се синтезира като препрохормон от клетки в аферентната артериола на юкстагломерулния апарат и представлява *протеолитичен ензим*. Субстрат за тази протеаза е белтъкът *ангиотензиноген*, който се произвежда в черния дроб. Под действие на ренина от ангиотензиногена се образува декапептидът *ангиотензин I*, а ангиотензин-конвертиращият ензим (АКЕ) превръща ангиотензин I в активния октапептид *ангиотензин II*. Описани са няколко вида ангиотензинови рецептори – AT_1, AT_2, AT_4. В мембраната на гладкомускулните клетки се намират предимно AT_1-рецептори, като в резултат на взаимодействието им с ангиотензин II чрез Gq белтък се активира фосфолипаза C и се повишава концентрацията на свободния Ca^{2+} в цитозола, тонусът на гладката мускулатура на артериолите нараства, повишава се съдовото съпротивление и артериалното налягане. Освен това ангиотензин II стимулира алдостероновата секреция и води



Фиг. 16.45. Ренин-ангиотензинова система – основни физиологични ефекти. АКЕ –конвертираш ензим;

Фиг. 16.46. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АКЕ) – връзка между ренин-ангиотензиновата система и кинините.

до запазване на натрия за организма. Ангиотензин II повлиява и много структури в централната нервна система, които участват в регулацията на водно-солевата хомеостаза и на артериалното налягане. Той стимулира жаждата и секрецията на антидиуретичен хормон. Доказано е, че ренин-ангиотензиновата система може да повлияе и върху морфологията на сърдечния мускул и гладката мускулатура на съдовата стена. Вероятно ангиотензин II е от значение за възникването на хипертрофия (разрастване на масата) на миокарда и на гладката мускулатура на съдовата стена при артериална хипертония (Фиг. 16.45).

Времето на полуживот на ангиотензин II в кръвообращението е само 30 секунди, докато в тъканите това време е доста по-продължително – до 15 минути. Поради това и ангиотензин II има по-голямо значение като паракринен регулатор. В бъбрека, ЦНС, миокарда, мастната тъкан и половите жлези е доказано съществуването на всички елементи на ренин-ангиотензиновата система, които действат като местни регулатори.

Кинини. *Брадикининът* и *лизилбрадикининът* (калидин) се образуват от предшественици (кининогени) под действие на протеолитичния ензим *каликреин*. Подобно на хистамина кинините предизвикват съкращение на гладката мускулатура във вътрешните органи, но имат съдоразширяващо действие и увеличават капилярната пропускливост. Те участват в регулацията на кръвообращението в бъбреците, кожата и в някои жлези с външна секреция – слюнни и потни жлези, панкреас и др. Кинините стимулират освобождаването на простагландини и са медиатори на възпалителните реакции.

Кинините се инактивират от ензима *кининаза*, който е идентичен с ангиотензин-конвертиращия ензим. Антагонистичните взаимоотношения между ренин-ангиотензиновата и калликреин-кининовата система са показани на Фиг. 16.46. Ангиотензин-конвертиращият ензим не само стимулира производството на съдосвиващия фактор ангиотензин II, но едновременно с това инактивира брадикинина, с което се нарушава равновесието между съдосвиващите и съдоразширяващите фактори.

Еритропоетинът представлява гликопротеин, който стимулира еритропоезата (образуването на червените кръвни клетки) чрез пролиферация на чувствителните към него стволови клетки в червения костен мозък и превръщането им в предшественици на еритроцитите. Еритропоетиновият рецептор е от групата на цитокиновите рецептори и има тирозинкиназна активност.

Основният стимул за еритропоетиновата секреция е хипоксията, която действа както директно на нивото на бъбрека, така и рефлексно чрез активиране на симпатикусовия дял на вегетативната нервна система.

Натриуретични пептиди. Въпреки многобройните доказателства за съществуването на *натриуретичен пептид* или *натриуретични* хормони, тяхното идентифициране става едва през 80-те години на 20 век. Доказва се, че клетки в дясното предсърдие на сърцето произвеждат пептид, наречен *атриален натриуретичен пептид* (АНП). Циркулиращият АНП съдържа 28 аминокиселини и предизвиква изразена *диуреза* (увеличаване на отделената урина), *натриуреза* (увеличаване на отделения с урината натрий) и *понижаване на артериалното налягане*. Освен АНП в групата на натриуретичните пептиди се включват *мозъчният натриуретичен пептид*, *С-тип натриуретичният пептид* и *уродилатинът*. Уродилатинът съдържа 32 аминокиселини и се секретира от клетките на дисталните и събирателните тубули, като действа локално в бъбрека.

Независимо от наименованието мозъчният натриуретичен пептид се секретира главно от клетки на камерната мускулатура в сърцето, като производството му нараства в условия на сърдечна недостатъчност.

Описани са три типа натриуретични рецептори, от които АНП-С рецепторите имат клирънсова функция, т.е. те "пречистват" кръвта от натриуретичните пептиди. Физиологичните ефекти на АНП се свързват с АНП-А рецепторите, в резултат на взаимодействието с които се активира гуанилатциклазата и намалява концентрацията на Ca^{2+} в цитозола.

Основният стимул за освобождаването на АНП е разтягането на стената на дясното предсърдие, което се наблюдава при увеличаване на обема на циркулиращата кръв.

Простагландините са група от ненаситени мастни киселини, които съдържат 20 С-атома. Техен предшественик е *арахидоновата киселина*, а в синтеза им участва ензимът *циклооксигеназа* или *простагландинсинтаза*. За първи път са открити в семенната течност (откъдето идва наименованието им), но се оказва, че се произвеждат в почти всички тъкани на организма. Химичната нестабилност на простагландиновите молекули и бързото им разграждане определя значението им на *паракринни* и *автокринни* регулатори.

Действията на простагландините са толкова различни, колкото и местата на производството им. Те повлияват съдовия тонус, а оттам кръвното налягане и локалния кръвен поток, бъбречната функция, съкращенията на маточната мускулатура, бронхиалния тонус, регулират храносмилателната секреторна активност, участват в клетъчните защитни механизми и кръвосъсирването, в механизмите на възпалението и др.

Клинично приложение намират някои простагландинови препарати за стимулиране на родовата дейност, при лечение на астма и др. В днешно време много широко прилагани са *инхибиторите на циклооксигеназата* (нестероидните противовъзпалителни средства). Към тази група се причисляват *аспиринът* – лекарствено средство, известно на медицината отпреди повече от 100 години, както и много новосинтезирани препарати като ибупрофен, флуорбипрофен, ацетаминофен и др. Циклооксигеназата се среща под две изоформи – циклооксигеназа-1, която участва в синтеза на необходимите за клетъчните функции простагландини, и циклооксигеназа-2, която се стимулира от цитокините и ендотоксините и участва в патогенезата на възпалението. От тази гледна точка стремежът е да се синтезират селективни антагонисти на циклооксигеназа-2, така че да не се нарушава нормалното и необходимо за организма производство на простагландини.

Ендокринна функция на ендотела. През последните години се натрупаха много данни, които показват, че ендотелът представлява изключително активна тъкан с вътрешно-секреторна функция, която произвежда множество физиологично активни вещества. Някои от тях се отделят в кръвообращението и могат да бъдат определени като хормони, а други имат важна паракринна функция. Тези вещества участват в *регулацията на кръвния поток* (вж. Сърдечно-съдова система). Не по-маловажно е значението им за поддържане на *нормалната съсирваща способност* на кръвта и за *състоянието на ендотела*.

Азотният оксид (NO, *ендотелният релаксиращ фактор*) е нестабилно съединение, което се произвежда от аминокиселината L-аргинин под влияние на ендотелната форма на ензима eNO-синтаза. Основното действие на азотния оксид в съдовата система е върху мембранни рецептори в гладкомускулните клетки, при което се стимулира ензима гуанилатциклаза и образуването на вътреклетъчния посредник цГМФ. Крайният ефект е *отпускане на гладкомускулната клетка* в резултат на намаляване на цитозолната концентрация на Ca^{2+}. Освен това азотният оксид *намалява агрегацията* на тромбоцитите, миграцията на левкоцитите и адхезията им към ендотела. Стимули за освобождаване на азотен оксид в съдовете са много от известните вазодилататори като *ацетилхолин, брадикинин, субстанция Р* и др., които поне частично упражняват съдоразширяващия си ефект чрез този механизъм. Физични фактори също стимулират отделянето на азотен оксид – това са "*силите на плъзгане*" (вж. Сърдечно-съдова система), които по този начин участват в регулацията на кръвния поток. Намалената продукция на азотен оксид води до ендотелна дисфункция и се приема като един от факторите, които стоят в основата на развитието на атеросклероза. Азотният оксид изпълнява още редица важни функции в организма – действа като невромедиатор и невромодулатор в ЦНС, участва в регулацията на бъбречната функция (вж. Отделителна система), има значение за нормалната ерекция и др.

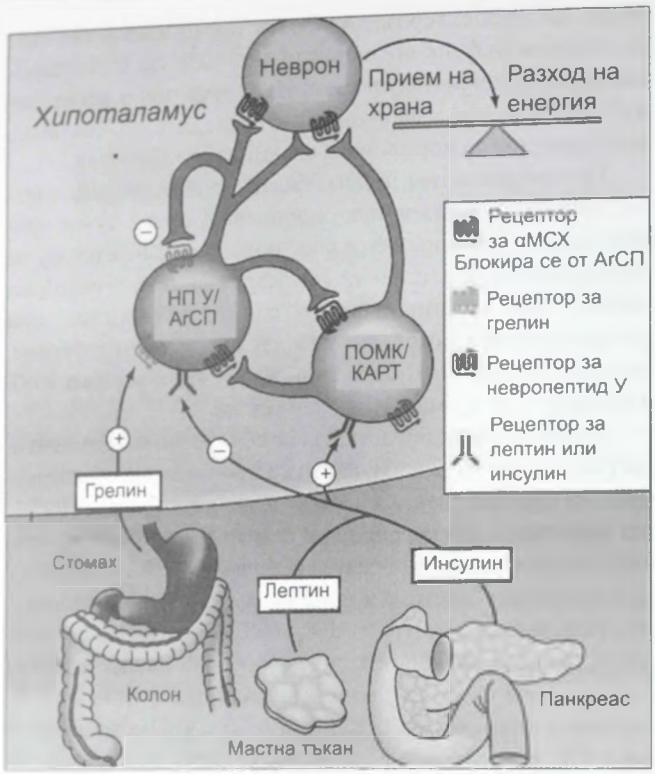
Простациклинът, произвеждан от ендотелните клетки, също има изразен съдоразширяващ ефект. Той е производно на арахидоновата киселина, като синтезът му се катализира от простациклинсинтазата. Неговото освобождаване също се стимулира от "силите на плъзгане" при ускорен кръвен поток, като наред със съдоразширяване, простациклинът инхибира тромбоцитната агрегация и образуването на тромбоцитна запушалка.

Ендотелините представляват семейство от три пептида (ендотелин-1, -2 и -3), които се произвеждат от молекулата на предшественик (*"голям" ендотелин*) под действие на *ендотелин-конвертиращия ензим*. В ендотела на кръвоносните съдове се образува *ендотелин-1*. Ендотелините осъществяват своето действие върху мембранни рецептори, свързани с G-белтъци – ET_A и ET_B, като в гладката мускулатура на кръвоносните съдове преобладаващата част от рецепторите са от *ET_A тип*. Ендотелинът е един от наймощните *вазоконстриктори*, който при взаимодействието си с ET_A рецепторите води до значително повишаване на концентрацията на свободния Ca^{2+} в цитозола. Стимулите за отделяне на ендотелин са хипоксията, намалелите „сили на плъзгане" и др. Всъщност равновесието между двете системи – на азотния оксид и ендотелина - има голямо значение за поддържане на оптималния кръвен поток през тъканите. Нарушаването му е свързано с възникване на ендотелна дисфункция, то също така може да играе роля в патогенезата на някои от вариантите на хипертония (например предизвиканата от циклоспорин и трудно поддаваща се на лечение хипертония). Ендотелините имат и ефекти върху миокарда (вж. Сърдечно-съдова система), бъбрека (вж. Отделителна система), както и вероятно участват като медиатори и/или невромодулатори в ЦНС – специално в структурите, които регулират артериалното налягане и водно-солевата обмяна.

Епифизата, която според Декарт (Descartes) е седалището на душата, е малко образувание, произхождащо от покрива на III вентрикул. Състои се от глия и паренхимни клетки със секреторна функция, които синтезират хормона *мелатонин*. До нея достига информация за цикъла светло/тъмно в околната среда от супрахиазматичното ядро.

Мелатонинът е производно на аминокиселината триптофан и се освобождава в циркулацията и в цереброспиналната течност. Според съвременните схващания мелатонинът изпълнява ролята на сигнал, който *синхронизира* ендокринните явления и други процеси в организма *с цикъла светло/тъмно*. Предполага се, че той се намесва и в регулацията на цикличните промени на състоянията бодрост и сън. Активността на ензима N-ацетилтрансфераза показва циркадианни колебания, поради което секрецията на мелатонин се увеличава в периодите на тъмно и се потиска през светлата част на денонощието.

Има данни, че мелатонинът участва и в регулацията на процеси с по-продължителна цикличност. При по-низши организми е доказано, че той регулира сезонните колебания на телесната маса, основната обмяна, термогенезата, апетита, както и някои поведенчески реакции – гнездене-то и зимния сън. Мелатонинът повлиява и репродуктивните и имунните процеси, като има задачата да ги синхронизира със сезонните вариации на околната температура и възможността за доставка на храна. По време



Фиг. 16.47. Хормони, които участват в регулацията на хранителното поведение. НП У - невропептид У, Аг-СП – Агути- свързан пептид, ПОМК - проопиомеланокортин, КАРТ – кокаин и амфетамин-регулиран транскрипт.

на пубертета епифизата започва да инволуира и у възрастните в нея се отлагат калциеви фосфати и карбонати.

Хормони, свързани с регулацията на хранителното поведение. Все още не са напълно изяснени механизмите на регулация на хранителното поведение. Със сигурност е установено, че информация за механичното разтягане на храносмилателния тракт, обонятелни, вкусови и психични сигнали, свързани с храната, хормонални сигнали от стомашно-чревния тракт и мастната тъкан достигат до хипоталамуса. Интеграцията на тези стимули води до промяна в експресията на медиаторите, свързани с чувството на ситост и глад, и с развитието на затлъстяване.

През последните години беше установено, че *мастната тъкан* е не само депо на енергийни резерви, но и ендокринна тъкан, която участва в регулацията на обмяната на енергията, въглехидратите и липидите, имунната и съдовата функция, възпроизводството. Доказано е, че адипоцитите произвеждат *лептин*, *цитокини* (ТНФ-α, интерлевкин-6), *ангиотензиноген*, *инхибитора на плазминогеновия активатор-1*, *стероидни хормони* и др.

Лептинът е пептид, който играе ролята на сензор на енергийните запаси в мастната тъкан. Той действа чрез рецептор от групата на цитокиновите рецептори, който повлиява генната транскрипция в две групи хипоталамични неврони (Фиг. 16.47). От една страна се потиска експресията на *орексигенните* (увеличаващи апетита) пептид и *невропептид У* и *агути*[3]*-свързания пептид*, а от друга се стимулира производството на два пептида, които инхиби-

3 Агути – група от гризачи (род Dasyprocta; ген и белтък Агути – свързан с оцветката на козината при животните; Агути-свързаният пептид е невропептид, който се произвежда от неврони в аркуатното ядро на хипоталамуса и стимулира апетита (орексигенен пептид). Наименованието се основава на сходството в аминокиселинната последователност с описания по-горе агути-белтък.

рат апетита – *α-MCX* и *кокаин и амфетамин-регулирания транскрипт* (*КАРТ*). Физиологичните ефекти на лептина могат да се обобщят като: 1. *намаляване на складираните в мастната тъкан липиди*; 2. увеличаване на енергийните разходи в резултат на *симпатикусова активация* и стимулиране на *производството на белтъци, намаляващи ефективността на окислителното фосфорилиране в митохондриите; 3. потискане на липогенезата*, стимулирана от инсулина.

Грелинът е пептид, който съдържа 28 аминокиселини. Произвежда се от епителни клетки в областта на фундуса на стомаха, както и в малки количества в хипоталамуса, бъбреците и плацентата. Грелинът участва в регулацията на апетита като балансьор на лептина (Фиг. 16.47). Плазмените му нива се повишават на гладно и са максимални непосредствено преди обичайното време за хранене. Грелинът предизвиква чувството на *силен глад*, като действа върху хипоталамичните неврони, произвеждащи по-горе посочените орексигенни пептиди. Освен това грелинът *стимулира секрецията на растежния хормон* от преднохипофизните клетки.

Обобщение върху Ендокринна система

➢ Двете основни регулаторни системи в организма, които поддържат телесната хомеостаза, са *нервната* и *ендокринната*.

Ендокринната регулация се осъществява чрез *хормоните*, които се синтезират в ендокринните жлези и клетъчните групи с ендокринна функция, и попадат в кръвообращението, за да достигнат до прицелните си клетки. Ендокринната регулация е по-малко селективна и се осъществява по-бавно от нервната, но двете системи действат координирано и между тях съществуват множество двупосочни връзки.

➢ В зависимост от *химичната си природа* хормоните се подразделят на белтъци и полипептиди, производни на аминокиселини, стероиди и производни на арахидоновата киселина. Химичната им природа до голяма степен определя начина на секреция, транспорта, местоположението на рецепторите и вътреклетъчната сигнална трансдукция.

➢ Хормоналното действие се определя от концентрацията на свободния хормон в кръвта, от скоростта на елиминиране на хормона, както и от експресията и афинитета на рецепторите за хормона в прицелните структури.

➢ Регулацията на хормоналната секреция се осъществява по *механизма на отрицателната обратна връзка*, като сигнал може да бъде регулираният хормон или метаболит, който се повлиява от хормона.

➢ Основните ендокринни ефекти са върху обмяната на веществата, растежа, развитието и възпроизводството и някои поведенчески реакции и процеси в нервната система.

➢ *Хипоталамо-хипофизната система* е важен ендокринен комплекс в организма. Хипофизата се състои от две структурно и функционално отделни жлези. *Неврохипофизата* функционално е свързана с предния хипоталамус. В нея се складират двата пептида *АДХ* и *окситоцин*. АДХ регулира реабсорбцията на вода в събирателните

тубули на нефрона и участва в регулацията на водния баланс. Окситоцинът участва основно в процесите на възпроизводството, като стимулира съкратителната активност на маточната мускулатура и миоепителните клетки в каналчетата на млечната жлеза.

Предният дял на хипофизата произвежда *гландотропни хормони* и *ефекторни хормони*, които имат собствено действие. Всички преднохипофизни хормони се регулират от хипоталамичните освобождаващи и потискащи пептиди. Ефекторните хипофизни хормони са *СТХ* и *пролактинът*. СТХ повлиява в най-голяма степен хрущялната и костната тъкан, мускулите и черния дроб. Част от неговите ефекти се опосредстват от ИРФ. В повечето тъкани СТХ стимулира клетъчното делене и увеличава клетъчния обем. Освен това СТХ има и важни *метаболитни ефекти* – той стимулира белтъчния анаболизъм, но намалява използването на глюкозата и производството й в черния дроб (хипергликемизиращо действие). Освен това той стимулира липолизата и кетогенезата. Гландотропните хипофизни хормони повлияват функцията на няколко важни ендокринни жлези – ТСХ регулира щитовидната жлеза, АКТХ – надбъбречния кортекс, а гонадотропните хормони ФСХ и ЛХ – гонадите.

➢ Хормоните на *щитовидната жлеза* имат повсеместно действие и са от изключително значение за растежа, диференциацията на организма и нормалното протичане на обмяната на веществата. Активната форма на щитовидните хормони в клетките е *трийодтиронинът*, който чрез взаимодействието си с ядрени рецептори повишава основната обмяна и кислородната консумация, необходим е за нормалното развитие на ЦНС, повлиява сърдечно-съдовата система (повишава честотата и силата на сърдечните съкращения, намалява периферното съпротивление), от съществено значение е за нормалния растеж и развитие на костите. Освен това щитовидните хормони имат и редица *метаболитни ефекти* – повишават кръвната захар, понижават плазмения холестерол и повлияват липидната обмяна, а в нефизиологични концентрации – стимулират белтъчния катаболизъм.

➢ Надбъбречните жлези са изградени от две функционално и структурно отделни жлези – *кора* и *сърцевина*. *Надбъбречният кортекс* произвежда три групи *стероидни хормони*. *Минералкортикоидите* с основен представител *алдостеронът* участват в регулацията на водно-електролитния баланс. Алдостеронът регулира реабсорбцията на натрий в дисталните и събирателните тубули и по този начин участва в поддържането на нормалния обем на екстрацелуларната течност. Той се намира основно под контрола на ренин-ангиотензиновата система.

Глюкокортикоидите с основен представител *кортизол* са жизнено важни за организма. Те повлияват обмяната на веществата, като проявяват изразен катаболен и антианаболен ефект. Кортизолът е мощен стимул за глюконеогенезата, поради което и противодейства на инсулина. Наред с многобройните си ефекти върху различни системи в нашия организъм (стимулират секрецията на солна киселина в стомаха, предизвикват типични промени в кръвната картина, увеличават костната резорбция, при фармакологични концентрации имат противовъзпалително и имуносупресивно действие) глюкокортикоидите са от съществено значение за отговора на организма при поставянето му под действието на неблагоприятни фактори (*стресови условия*).

Надбъбречната медула, която представлява видоизменен симпатикусов ганглий и произвежда катехоламините *адреналин* и *норадреналин*, също участва в отговора на организма при стрес. Катехоламините допълват действията на кортизола и осигуряват оптимални промени в сърдечно-съдовата система и метаболизма за справяне с повишените изисквания. Адреналинът предизвиква увеличаване на МО и артериалното налягане, с което се подобрява доставката на кислород до тъканите. Освен това има изразени катаболни ефекти върху въглехидратите и липидите, като води до хипергликемия и повишаване на концентрацията на свободните МК в кръвта, т.е. осигуряват се източници на енергия за клетките.

➢ Основните хормони на *задстомашната жлеза* са *инсулинът* и *глюкагонът*, които са най-важните регулатори на обмяната на веществата в организма. Инсулинът е единственият хормон, който понижава концентрацията на кръвната захар. Неговите прицелни органи са мускулите, мастната тъкан и черният дроб. Инсулинът създава благоприятни условия за постъпване на глюкозата към мускулната и мастната клетка чрез включване на специфичните за тях ГЛП4 в мембраната. В мускулната клетка инсулинът стимулира и синтеза на гликоген и белтъци, а в мастната – увеличава липогенезата и потиска липолизата. В черния дроб постъпването на глюкоза е независимо от инсулина, но инсулинът стимулира синтеза на гликоген, намалява разграждането му, потиска глюконеогенезата и кетогенезата. *Може да се обобщи, че инсулинът е анаболен и антикатаболен хормон, чиято секреция нараства в периода след нахранване*. Обратно, глюкагонът се секретира в периодите на гладно. Той предизвиква гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза в черния дроб.

➢ Паращитовидните жлези произвеждат *паратхормон*, който участва в регулацията на *калциево-фосфорната обмяна* заедно с хормона *калцитонин* от С-клетките на щитовидната жлеза. В бъбреците паратхормонът увеличава реабсорбцията на калция в дисталните тубули и намалява реабсорбцията на фосфатите в проксималния тубул. Освен това ПТХ стимулира образуването на 1,25-дихидроксихолекалциферол (витамин D_3). В костите ПТХ стимулира костната резорбция от остеокластите, а в стомашно-чревния тракт той косвено благоприятства резорбцията на калций и фосфати чрез витамин D_3.

➢ През последните години е доказано съществуването на множество хормони, които се образуват от клетъчни групи в органи с неендокрина функция. Някои от тях действат само върху прицелни клетки в близост до мястото на тяхното образуване – т.нар. *тъканни хормони или паракринни регулатори*.

В *бъбрека* се произвеждат хормони с разнообразни функции, насочени към регулация на обема и състава на екстрацелуларната течност, бъбречния кръвен поток и артериалното налягане, еритропоезата, калциево-фосфорната обмяна и др. Това са ренин-ангиотензиновата система, бъбречните простагландини, ендотелини, кинини, азотен оксид, еритропоетина, витамин D_3 и др. Атриалният натриуретичен пептид (АНП) от сърцето и уродилатинът също участват в регулацията на бъбречната функция.

Ендотелът е място, където се произвеждат много общи и местни регулатори, които имат отношение към локалната регулация на кръвния поток, съдовото съпротивление, състоянието на ендотела и съсирващата способност на кръвта – това са азотният оксид, ендотелините, простациклинът и др.

Простагландините са производни на арахидоновата киселина с повсеместни и изключително разнообразни ефекти. *Мелатонинът* на епифизата синхронизира ендокринните явления в организма с цикъла светло/тъмно. *Регулацията на хранителното поведение* е свързана със сложни взаимодействия между сигнали от мастната тъкан, панкреаса и храносмилателната система (*лептин, инсулин, грелин*) и хипоталамични пептиди.

Литература:

1. Barret KE, Barman S. Ganong's Review of Medical Physiology, 2019, 26th Edition, Mc Graw-Hill.
2. Koeppen, B.M., Stanton, B.A. Berne & Levy Physiology, 2017, 7th Edition, Elsevier.
3. Molina P.E. Endocrine Physiology, 2018, 5th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
4. Yen, P.M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. Physiol. Rev. 2001. 81: 1097-1142.

РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА 17.

Репродуктивната система осигурява възпроизводството и поддържането на биологичния вид. Тя не е свързана с поддържане на хомеостазата и с преживяването на отделния индивид. Тя обаче определя редица аспекти в поведението и взаимоотношенията между индивидите. За разлика от животните, сексуалното поведение у хората е повлияно силно от редица психични и социални фактори. Благодарение на репродуктивната система, наследствените белези от двамата родители преминават в техните деца. Репродукцията включва сливане на две родителски полови клетки - яйцеклетка и сперматозоид. Това позволява наследственият материал от двамата родители да се комбинира и да се формира нов индивид със специфична комбинация от гени.

Репродуктивната система е изградена от ***първични репродуктивни органи*** (***гонади***) и от ***репродуктивен тракт***. Гонадите са двойка *тестиси* у мъжете и двойка *яйчници* у жените. И в двата пола зрелите гонади имат двойна функция: **1**. Образуване на репродуктивни клетки (гаметогенеза) - сперматозоиди при мъжа и яйцеклетки при жената. **2**. Секретиране на полови хормони - ***тестостерон*** у мъжа и ***естрогени*** и ***прогестерон*** у жената. Репродуктивният тракт е съставен от система от канали, специализирани в транспорта и съхранението на гаметите след тяхното образуване, както и от допълнителни полови жлези, чиито секрети поддържат жизнеспособността на гаметите.

Полът на индивида бива ***генетичен, гонаден, фенотипен***. Генетичният пол, който зависи от комбинацията на половите хромозоми при оплождането определя гонадния пол, т.е. наличие на тестиси или яйчници. Развитието на мъжки тип репродуктивна система се причинява от хормоните, секретирани от развиващия се тестис. Отсъствието на тези хормони води до развитие на женски тип репродуктивна система. Генетично определеният гонаден пол определя фенотипния пол, който е свързан с развитието на вторичните полови белези.

Полово диференциране. То зависи от комбинацията на половите хромозоми - голяма Х и малка У хромозома. Генетичният мъж има Х и У, а генетичната жена две Х хромозоми. Яйцеклетките имат само Х хромозоми. Половината от сперматозоидите съдържат Х хромозома, а другата половина У хромозома. Генетичният пол се определя при оплождането и зависи от комбинацията полови хромозоми. Наличието или отсъствието на У хромозома предопределя диференцирането на гонадите. При ембрион с две Х хромозоми кората на недиференцираната гонадна тъкан се развива в яйчници, а медулата регресира, докато при ембрион с XY хромозоми медулата се диференцира в тестиси, а кортексът регресира. Диференцирането на гонадите започва през 7 седмица на интраутеринния живот под влияние на *тестикуларния детерминиращ фактор* - единичен ген в У хромозомата. Той стимулира диференцирането на първичните гонади в тестиси. У генетичната жена поради липса на У хромозома и съответно на тестикуларен детерминиращ фактор първичната гонада не формира тестис и индиферентната гонадна тъкан се развива в яйчници през осмата седмица на бременността.

Мъжката репродуктивна система се развива под действието на тестостерона, секретиран от тестисите. При отсъствие на тестостерон се развива женски тип репродуктивна система. Между 10 и 12 седмица на интраутеринното развитие външните гениталии са вече анатомично оформени. Мъжките и женските външни полови органи се развиват от една и съща недиференцирана ембриологична тъкан. Репродуктивният тракт у мъжа и у жената обаче, се развива от различни каналчести системи - Волфовия канал и Мюлеровия канал. При генетичния мъж от Волфовия канал се развива мъжкия репродуктивен тракт, а Мюлеровия канал дегенерира, докато при генетичната жена Мюлеровите канали се диференцират в женския репродуктивен тракт, а Волфовите дегенерират. Развитието на репродуктивния тракт в мъжки или женски се определя от наличието на два фактора, образувани в тестиса на фетуса - *тестостерон* и *Мюлеров инхибиращ фактор*. Хорионгонадотропният хормон, освобождаван от плацентата стимулира секрецията на тестостерон и на Мюлеровия инхибиращ фактор от тестикуларните клетки. Тестостеронът, който се образува в Лайдиговите клетки на развиващия се тестис, причинява развитие на Волфовите канали в мъжки репродуктивен тракт (епидидим, ductus deferens, еякулаторни канали, семенни мехурчета). *Дихидротестостеронът*, получен от тестостерона, води до диференциране на външните гениталии до пенис и скротум. Мюлеровият инхибиращ фактор, който се образува в Сертолиевите клетки, потиска развитието на Мюлеровите канали. При липса на тестостерон и на Мюлеровия инхибиращ фактор, Волфовите канали регресират, а Мюлеровите канали се диференцират в женски репродуктивен тракт (маточни тръби, матка) и външните гениталии се диференцират в клитор и лабии. Следователно, *индиферентната ембрионна репродуктивна тъкан се превръща в женски полови органи ако не е активно повлияна от маскулинизиращи фактори*. При липса на тестостерон и Мюлеров инхибиращ фактор се развива женски репродуктивен тракт и женски външни полови органи независимо от генетичния пол на индивида. Фетусите на двата пола са подложени на високи дози майчини женски полови хормони. Ако те имаха значение за диференцирането на репродуктивния тракт и външните гениталии, то всички фетуси щяха да бъдат от женски пол. Следователно, яйчниците не са необходими за диференцирането на ембрионалната репродуктивна тъкан.

Мъжка репродуктивна система

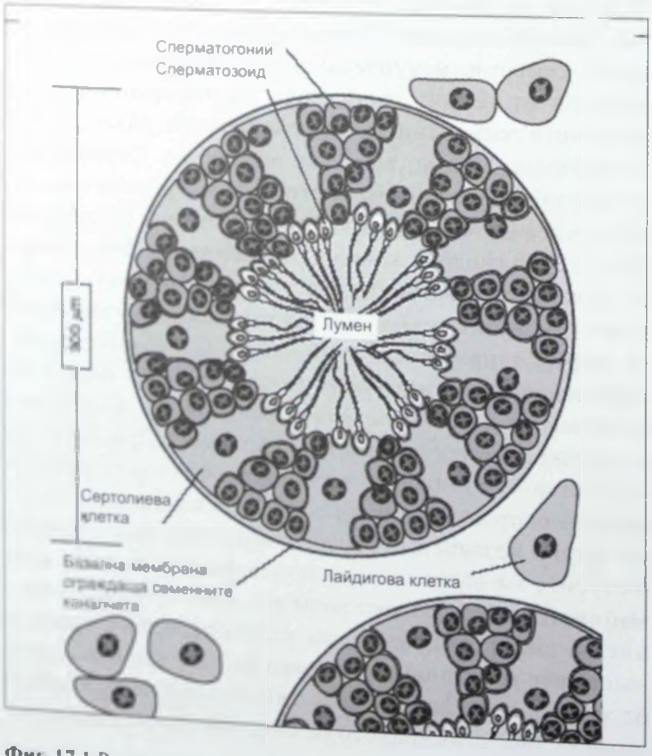
Мъжката полова жлеза - ***тестисът*** е чифтен орган, разположен в скротума. Развива се от гонадното хълмче, разположено в коремната кухина непосредствено под бъбреците. След третия фетален месец започва спускането на тестисите в коремната кухина, а през седмия месец от живота на фетуса те навлизат в ингвиналните канали и непосредствено преди раждането в 98% от случаите се спускат в скротума. Едностранното или двустранно задържане на спускането (десцензус) на тестисите се означава като *крипторхизъм*. Температурата в скротума е няколко градуса по-ниска от вътрешната телесна температура. За образуване на зрели и жизнени сперматозоиди е необходима по-ниска температура от вътрешната, при която нормална сперматогенеза не може да се извършва. При крипторхизъм няма нормална сперматогенеза и ендокринната функция на тестисите силно се влошава. Рискът от злокачествени новообразования е твърде голям, което налага ранна корекция на състоянието по оперативен път.

Рефлексното съкращение на мускулите на скротума при понижение на околната температура го повдига и приближава тестисите до тялото. При отпускане на мускулите тестисите се отдалечават. Това спомага да се поддържа относително постоянна температура на тестисите. Те се охлаждат постоянно чрез обмяна на топлина в *противотоковия топлинен обменник* между артерия и вена сперматика.

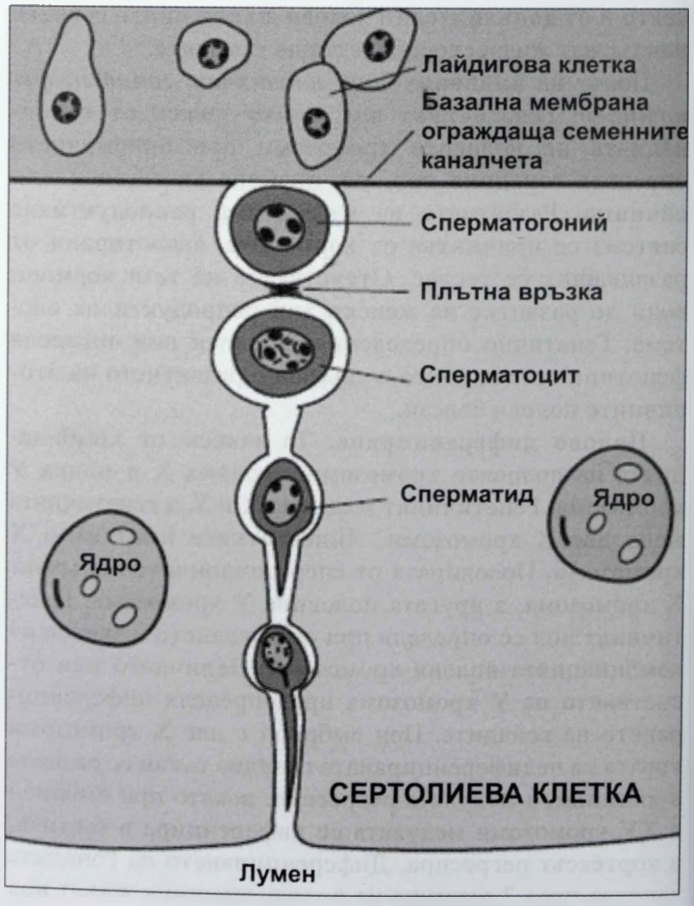
Структурните елементи на тестиса, осъществяващи сперматогенезата и секрецията на тестостерон се различават морфологично и функционално. Сперматогенезата се извършва в семенните каналчета. Ключова роля за осъществяването й играят ***Сертолиевите клетки*** на семенните каналчета. В интестициалната тъкан между семенните каналчета се намират ***Лайдиговите клетки***, които образуват тестостерона (Фиг.17.1). Между Сертолиевите и Лайдиговите клетки съществува функционална връзка. Лайдиговите клетки образуват тестостерон, който действа върху Сертолиевите клетки, повлиявайки тяхната функционална активност. Фоликулостимулиращият хормон (ФСХ), повлиявайки Сертолиевите клетки води до образуването на растежни фактори, които увеличават броя на рецепторите за лутеинизиращия хормон (ЛХ) в Лайдиговите клетки и образуването на тестостерон се увеличава през периода на развитие на тестисите. В Лайдиговите клетки на фетуса се образува β–ендорфин, който потиска размножаването на Сертолиевите клетки и регулира техния брой.

Сперматогенеза. Сперматогенезата е процес, при който относително недиференцираните примордиални герминативни клетки - сперматогонии, всяка от която съдържа диплоиден брой (46) хромозоми пролиферират и се превръщат в изключително специализирани подвижни сперматозоиди всеки от които притежава случайно разпределен хаплоиден набор (23) хромозоми. Половината сперматозоиди получават Х, а другата половина У хромозома.

В семенните каналчета са установени два функционални типа клетки - *герминативни клетки*, повечето от които са в различни стадии на сперматогенеза и *Сертолиеви клетки*. Сертолиевите клетки са разположени по цялата ширина на стената на калчето от външната



Фиг. 17.1 Разположение на Сертолиевите и Лайдиговите клетки



Фиг. 17.2. Основни етапи в сперматогенезата

базална мембрана до лумена на каналчето. Те са носещи клетки, свързани помежду си с плътни връзки. Герминативните клетки са разположени между Сертолиевите клетки до плътните съединения. Най-слабо диференцираните клетки са във външните слоеве, а най-високо диференцираните попадат в лумена. Развитието от сперматогонии, през първичен сперматоцид, вторичен сперматоцид, сперматид до сперматозоид попаднал в лумена на каналчето, се извършва за около 65 дни. Дневно се образуват няколко стотин милиона сперматозоиди. До пълното узряване на сперматозоида, първичните сперматоцити и сперматидите остават свързани с цитоплазмени мостчета, които позволяват обмяна на цитоплазма. Получените от делението клетки се придвижват към лумена чрез периодично отваряне на плътните връзки. Герминативните клетки остават свързани със Сертолиевите клетки през цялото време на придвижване към лумена (Фиг. 17.2).

Сертолиевите клекти изпълняват следните функции от значение за сперматогенезата: **1**. Осигуряват изхранването на герминативните клетки, които нямат пряк досег до ЕЦТ. **2**. Формират *кръвно-тестикуларна бариера.* Сертолиевите клетки пропускат избирателно само определени вещества, в резултат на което съставът на течността в семенните каналчета се различава значимо от този на плазмата. Тази течност е от съществено значение за късните фази от развитието на сперматозоидите. Кръвно-тестикуларната бариера предпазва и от образуването на антитела срещу сперматозоидите. **3**. Фагоцитират дефектните герминативни клетки. **4**. Секретират течността на семенните каналчета, която отнася образуваните сперматозоиди в епидидима за съхраненение и узряване. **5**. Секретират *андроген-свързващ белтък,* които свързвайки тестостерона поддържа много високо ниво на хормона в мъжкия репродуктивен тракт. Тази висока локална концентрация на тестостерона е от голямо значение за сперматогенезата. **6**. Сертолиевите клетки са мястото за контрол на сперматогенезата от тестостерона и от ФСХ. **7**. Образуват и отделят *инхибини,* които участват в регулиране секрецията на ФСХ по механизма на отрицателната обратна връзка.

Кои фактори са съществени за оптимална сперматогенеза? Необходимо е участието както на Сертолиевите, така и на Лайдиговите клетки, на ЛХ, на ФСХ и на тестостерона. Лутеинизиращият хормон стимулира образуването на тестостерон от Лайдиговите клетки. Фоликулостимулиращият хормон и Сертолиевите клетки са необходими за изхранването на развиващите се сперматозоиди, както и за образуването на инхибини и на растежни фактори, които повлияват Лайдиговите клетки.

Така ФСХ играе важна роля в регулиране развитието на подходящ брой Лайдигови клетки, необходими за създаване на адекватно ниво на тестостерона, регулиращо сперматогенезата. През пубертета нивото на ФСХ и на ЛХ се увеличава, Лайдиговите клетки пролиферират и плазменото ниво на тестостерона се покачва.

Всеки сперматозоид има четири части: акрозома, глава, средна част и опашка. В главата се намира ядрото с генетичния материал. Акрозомата е мехурче, изпълнено с ензими, необходими за проникване в яйцеклетката. В средната част се намират митохондрии, доставящи енергия за движението на опашката на сперматозоида.

Сперматозоидите, отделени след еякулация, са подвижни и способни да оплождат, докато тези получени директно от тестисите са функционално незрели и не могат да проникват в яйцеклетката. След образуването на сперматозоидите, те се придвижват към епидидима под влияние на налягането от постоянното образуване на тубулна течност от Сертолиевите клетки. Сперматозоидите престояват в епидидима между 12 и 26 дни. В резултат на престоя си там сперматозоидите стават подвижни и придобиват оплодителна способност. В епидидимите се реабсорбира голямата част от течността, образувана в семенните каналчета. Ductus deferens служи като важно място за съхраненние на сперматозоидите. Те са все още относително неактивни и техните метаболитни нужди са сравнително ниски. Сперматозоидите могат да бъдат съхранявани дълго време, получавайки енергия от монозахаридите съдържащи се в течността образувана в семенните каналчета. Ductus deferens, преминавайки през ингвиналния канал навлиза в коремната кухина и се отваря в уретрата. Добре развитият мускулен слой на стената на ductus deferens подпомага придвижването на сперматозоидите. Семенните мехурчета и простатата отделят своите секрети в крайната част на ductus deferens. Простатата е голяма единична жлеза, която напълно обхваща еякулаторния канал и част от уретрата. Булбоуретралните жлези отделят своя секрет в уретрата след нейното преминаване през простатата. В лигавицата на уретрата има множество секретиращи слуз жлези.

При еякулация семенните мехурчета, простатата и булбоуретралните жлези отделят секрети, които са от голямо значение за жизнеността на сперматозоидите, попаднали в женската репродуктивна система. В секрета на семенните мехурчета се намира фруктоза, която е основен енергиен източник за еякулираните сперматозоиди. Семенните мехурчета секретират и простагландини, които стимулират съкращенията на гладките мускули на мъжкия и женския репродуктивен тракт, което подпомага придвижването на сперматозоидите. Секретират също така и фибриноген. Секретът на семенните мехурчета осигурява повече от половината от обема на спермата. Простатната жлеза секретира алкална течност, която неутрализира киселата среда на влагалището (сперматозоидите са жизнени в слабо алкална среда). Секретът на простатата съдържа ензими, повлияващи фибриногена от семенните мехурчета, като се образува фибрин. Последващата ретракция на фибриновата мрежа позволява задържането на отделената във влагалището на жената сперма. Малко след това започва да действа фибринолизинът съдържащ се в секрета на простатата. Той улеснява освобождаването от фибриновата мрежа на подвижни сперматозоиди. Булбоуретралните жлези отделят слуз, необходима за пълноценното осъществяване на половия акт.

Течността, която се отделя при еякулация - сперма е с обем средно 2.5-3.5 ml. Само 10% от обема на спер-

мата се дължи на сперматозоидите. 90% от семенната течност се образува от секретите на семенните мехурчета, простатната жлеза и булбоуретралните жлези. Семенната течност е изотонична и е с pH между 7.0 и 8.0. Спермата съдържа големи количества фруктоза, лимонена киселина, холин и спермин. Концентрацията на Zn^{2+} и Ca^{2+} в спермата е най-висока в сравнение с всички други течности в организма. Нискомолекулните протеини и аминокиселините в спермата предпазват сперматозоидите от свързване с тежки метали. От цитоплазмата на сперматозоидите се отделя хиалуронидаза, която улеснява проникването на сперматозоида в яйцеклетката. В един милилитър сперма нормално има 100 милиона сперматозоиди. Половината от мъжете с брой сперматозоиди между 20 и 40 милиона/ml и всички с брой под 20 милиона/ml са стерилни.

Полов акт при мъжа

Сексуалното поведение се повлиява от множество фактори като генетична конституция, социални контакти, възраст, влияние на половите хормони върху централната нервна система. Тестисите, епидидимите, секреторните жлези и еректилната тъкан на пениса имат както симпатикова, така и парасимпатикова инервация. Пенисът има също соматична еферентна и аферентна инервация чрез влакна на n.pudendi. Ерекцията на пениса е основно под парасимпатиков контрол. Поради релаксация на гладките мускули на corpora cavernosa кръвта изпълва кавернозните тела и размерът и твърдостта на пениса се увеличават. Това става под действието на ацетилхолина и азотния оксид (NO), освободени от пасимпатиковите постганглийни влакна. Ацетилхолинът се свързва с M_3 мускаринови рецептори по ендотелните клетки, активира се фосфолипаза С, увеличава се вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+}, активира се NO синтазата и се образува NO. Новосинтезираният NO бързо излиза от ендотелните клетки и попада в съседните гладко-мускулни клетки. Азотен оксид се отделя също така директно от постганглийните парасимпатикови влакна. В съдовите гладко-мускулни клетки, NO активира гуанилатциклазата и образуването на цГМФ, който причинява вазодилатация, изпълване на кавернозните тела с кръв и с това ерекция. По време на ерекцията намалява симпатиковия тонус към кавернозните тела. Контракцията на напречно-набраздените исхиокавернозни мускули по време на крайната фаза на ерекцията повишава налягането в кавернозните тела до стойности по-високи от тези в системното кръвообръщение. Емисията на спермата е резултат от перисталтичните съкращения на ампуларната част на vas defferens, семенните мехурчета и гладко-мускулните влакна в простатата. Това е съпроводено с контракция на вътрешния уретрален сфинктер, който е под симпатиков контрол и така се предотвратява попадането на сперма в пикочния мехур. Ритмичните контракции са резултат от съкращение на гладко-мускулни влакна от дискретен тип, което позволява бърз, силен и координиран отговор на нервна стимулация. Съкращенията на гладките мускули на епидидима, vas deferens и на секреторните жлези се извършва в отговор на симпатикова стимулация и освобождаване на норадреналин. Еякулацията е изхвърляне на сперма от уретрата. Това е рефлексна реакция, която се наблюдава при навлизане на спермалната течност от простатната част на уретрата в булбозната уретра. Еякулацията е гръбначно-мозъчен рефлекс, при който сетивните (аферентни) импулси достигат до S_2-S_4 сегменти и от тях нервните импулси по хода на влакна на nn.pudendi водят до ритмични контракции на напречно-набраздените мускули на перинеума, исхиокавернозните и булбоспонгиозните мускули. По време на еякулация при мъжа се достига до върха на сексуалната възбуда, означаван като *оргазъм*.

Хормонална функция на тестисите

Хормоните в тестисите се образуват от общия прекурсор холестерола. Той се синтезира в Лайдиговите клетки или постъпва в тях чрез рецептор-медиирана ендоцитоза. В Лайдиговите клетки има висока концентрация на ензими, необходими за синтезата на тестостерон. Тук се образуват около 95% от циркулиращия тестостерон, а останалия в мастната тъкан, кожата, надбъбречната кора. Тестостеронът може да служи като прекурсор за образуването на по-слаб андрогенен хормон (андростенедион), хормон с различна активност (естрадиол) или по-силен хормон с подобна активност (дехидротестостерон). В тестисите се образуват също и много малки количества прогестерон. След образуването си тестостеронът попада в кръвта, чрез която се придвижва, свързан с плазмените белтъци, до прицелните места на действие. Основната част от тестостерона в организма се разгражда в черния дроб до 17-кетостероиди или в простатата се превръща в дехидротестостерон под действие на ензима 5α–редуктаза. Метаболититите на тестостерона се екскретират с урината и с изпражненията.

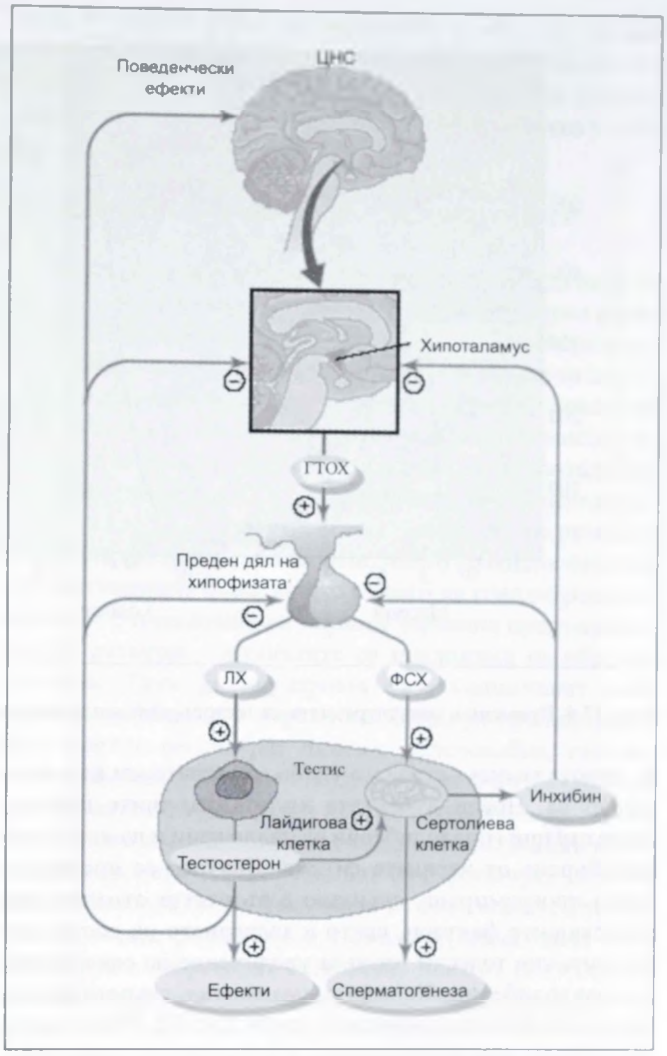
Ефектите на тестостерона могат да бъдат групирани по следния начин: **1**. *Ефекти върху полово специфичната тъкан преди раждането.* Секрецията на тестостерон от тестисите на фетуса преди раждането води до развитието на мъжки репродуктивен тракт и външни полови органи. Тестостеронът стимулира десцензуса на тестисите. **2**. *Ефекти върху репродуктивната система след раждането.* Непосредствено след раждането секрецията на тестостерон се прекратява и се възстановява между 10 -14 годишна възраст. Под влияние на тестостерона се увеличават тестисите и започва сперматогенезата. Допълнителните полови жлези се увеличават и започват образуване на секрети. Увеличават се пенисът и скротумът. Продължаващата и през зряла възраст секреция на тестостерон поддържа сперматогенезата и мъжкия репродуктивен тракт. **3**. *Ефекти върху вторичните полови белези.* Развитието и поддържането на всички мъжки вторични полови белези зависи от тестостерона. Под негово влияние се развива характерно окосмяване по лицето, тялото, в областта на пубиса. Поради увеличаване на ларинкса и задебеляване на гласните връзки гласът става плътен и нисък. Налице е характерна мъжка конфигурация на тялото - широки рамене, тесен таз, добре развита мускулатура. **4**. *Други ефекти свързани с репродукцията.* Тестостеронът е от значение за появата на либидо през пубертета и

за поддържане на половото влечение през зряла възраст. У хората либидото е повлияно от множество социални и емоционални фактори. При развито веднъж либидо, тестостеронът не е абсолютно необходим за неговото поддържане. По механизма на отрицателната обратна връзка тестостеронът участва в нормалния контрол на секрецията на гонадотропни хормони. **5**. *Нерепродуктивни функции.* Тестостеронът има добре проявен анаболен ефект по отношение на белтъчната обмяна. Стимулира развитието на костите, но същевременно затваря епифизите на дългите кости. Стимулира секрецията на мастните жлези. Този ефект е особено силно проявен през периода на юношеството, когато често се развива акне. Тестостеронът предизвиква агресивно поведение.

Функцията на тестисите се контролира от два гонадотропни хормона, образувани в предния дял на хипофизата - *лутеинизиращ хормон (ЛХ)* и *фоликулостимулиращ хормон (ФСХ)* (Фиг. 17.3). Лутеинизиращият хормон влияе на Лайдиговите клетки и регулира секрецията на тестостерон. Фоликулостимулиращият хормон влияе на семенните каналчета, специално на Сертолиевите клетки и засилва сперматогенезата. Секрецията на ФСХ и на ЛХ се стимулира от един гонадотропен освобождаващ хормон (гонадолиберин). Веднъж на всеки 2 или 3 часа от хипоталамуса се отделя гонадолиберин. Тази пулсираща секреция води и до подобно отделяне на ФСХ и ЛХ. Лутеинизиращият хормон се метаболизира по-бързо от ФСХ, поради което вариациите в плазмените концентрации на ЛХ са по-големи от тези на ФСХ. Тестостеронът влияе по механизма на отрицателната обратна връзка и потиска епизодичното освобождаване на гонадолиберин от хипоталамуса. Освен това, тестостеронът директно повлиява аденохипофизата и намалява чувствителността към гонадолиберин на клетките, секретиращи ЛХ. Поради тази причина тестостеронът има по-силен инхибиторен ефект върху секрецията на ЛХ в сравнение с ФСХ. Секрецията на ФСХ се повлиява от секретираните от Сертолиевите клетки *инхибини* и *активини.* Инхибините са гликопротеини, чието биологично действие е локализирано основно в репродуктивната система. Изградени са от една α и една β субединица. Инхибините имат паракринна и ендокринна функция. В тестисите те потискат функцията на Лайдиговите клетки. Основното им действие, обаче, е потискане секрецията на ФСХ. Той подтиква Сертолиевите клетки да образуват инхибини, които от своя страна влияейки директно върху предния дял на хипофизата потискат секрецията на ФСХ. Активините се образуват от същите тъкани, от които се образуват инхибините. Изградени са от две β субединици. Активините стимулират освобождаването на ФСХ от предния дял на хипофизата, като това тяхно действие е независимо от ефекта на гонадотропния освобождаващ хормон.

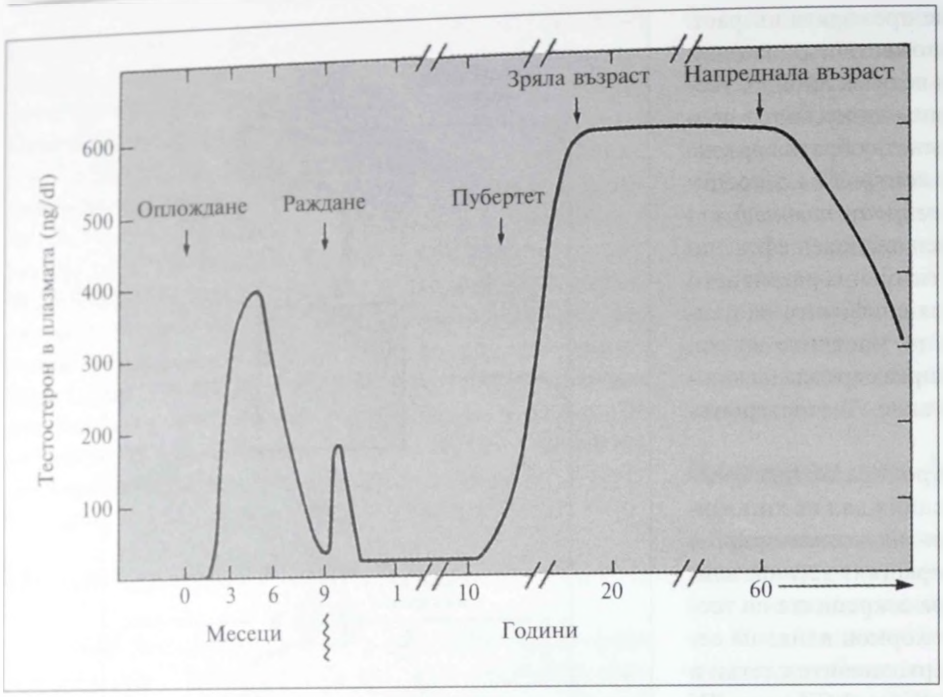
Тестостеронът и ФСХ имат основно значение за регулиране на сперматогенезата, повлиявайки Сертолиевите клетки. Концентрацията на тестостерона в тестисите е много по-висока в сравнение с плазмата, защото е свързан с андроген свързващия глобулин образуван от Сертолиевите клетки. Само тази висока концентрация е в състояние да стимулира сперматогенезата.

От раждането до пубертета отделянето на ФСХ и на ЛХ не е достатъчно, за да стимулира секрецията на тес-



Фиг. 17.3. Регулация на секрецията на тестостерон и на сперматогенезата

тостерон. Това забавяне на развитието на репродуктивната способност позволява адекватно физическо и психическо развитие на индивида, необходимо в последствие и за изпълняване на репродуктивните функции. ***Пубертетът*** започва с увеличена секреция на гонадолиберин между 9-12 годишна възраст, продължава обикновено 2-4 години и включва сложни ендокринни, телесни и поведенчески промени в организма. През пубертета Лайдиговите клетки отново започват да секретират тестостерон, а в семенните каналчета започва за първи път образуването на сперматозоиди. В началото на пубертета пулсациите в секрецията на гонадолиберин се установяват само през нощта, причинявайки краткотрайни нощни увеличения на ЛХ и на тестостерона. Продължителността на периодите на секреция на гонадолиберин се увеличава и поради покачване на тестостероновата секреция настъпват промени в мъжката репродуктивна система и развитие на вторични полови белези. Ниското ниво на гонадолиберин преди пубертета е резултат от инхибиране на освобождаването му от нервни и хормонални фактори. Преди пубертета хипоталамусът е особено чувствителен на инхибиторното действие на тестостерона (много малки количества тестостерон са в състояние да потиснат секрецията на гонадолиберин). През пубертe-



Фиг. 17.4. Промени в концентрацията на тестостерона в плазмата през живота на мъжа

та хипоталамусът става по-слабо чувствителен към тестостерона. Преди пубертета хипоталамичните клетки, секретиращи гонадолиберин са подложени и на директно инхибиране от нервната ситема. Допуска се предварително програмирано, свързано с възрастта отпадане на потискащите фактори, както и значението на достигане на критично телесно тегло за увеличение на секрецията на гонадолиберин. Хормонът *мелатонин*, секретиран от епифизата потиска секрецията на ФСХ и ЛХ. Намалението на секрецията на мелатонин в началото на пубертета е пусков фактор за секрецията на ФСХ и ЛХ и за промените в репродуктивната система. Секрецията на тестостерона и сперматогенезата, започнали в началото на пубертета продължават през целия живот на мъжа (Фиг. 17.4). Функцията на тестисите намалява след 45-50 годишна възраст, но не отпада и в напреднала възраст. Намаленото ниво на циркулиращия тестостерон и образуване на сперматозоиди не е резултат на отслабена стимулация от хормоните на хипофизата, а вероятно е причинено от дегенеративни изменения на малките кръвоносни съдове на тестисите, свързани с възрастта. Тази степенна промяна в секрецията на тестостерон се означава често като мъжка "менопауза", въпреки че не е така определено програмирана, както менопаузата у жената.

Женска репродуктивна система

За разлика от постоянното образуване на сперматозоиди и на тестостерон, характерни за мъжа, узряването на яйцеклетки е периодично, а секрецията на женски полови хормони показва ясно изразени циклични промени. Тъканите подложени на влиянието на женските полови хормони също претърпяват циклични промени. По време на всеки цикъл женската репродуктивна система се подготвя за имплантиране на оплодена яйцеклетка. При липса на оплождане цикълът започва отначало. При оплождане циклите се прекъсват и настъпват промени, осигуряващи условия за развитие на оплодената яйцеклетка до независим организъм. Промените в репродуктивната система на жената продължават и след раждането на детето, когато се стимулира млечната секреция, необходима за изхранването му. Функционирането на женската репродуктивна система се характеризира с цикличност, която се прекъсва от комплексни промени в организма при бременност или в определен период от живота (менопауза).

Първичните женски репродуктивни органи - *яйчниците* образуват *яйцеклетки* (оогенеза) и секретират женските полови хормони - *естрогени* и *прогестерон*. Те действат заедно, като подготвят репродуктивната система за настъпването на бременността. У жената естрогените имат подобни функции както тестостерона у мъжа, а именно - развитие и поддържане на жеската репродуктивна система и установяване на женски вторични полови белези. Като цяло ефектите на естрогените са особено важни в периода преди оплождането. Те са от значение за узряването и отделянето на яйцеклетката, за преминаването на сперматозоидите през цервикалния канал, за развитието на млечните жлези и подготовката на лактацията. Прогестеронът е от значение за създаване на среда за хранене и развитие на ембриона и фетуса и подготовката на лактацията.

В яйчниците съществуват около 2 милиона първични фоликули, всеки от който съдържа първичен ооцит, способен да образува яйцеклетка. След раждането не се образуват нови ооцити и фоликули. От съществуващите фоликули през репродуктивната фаза само около 400 ще узреят и ще отделят яйцеклетка. Женската репродуктивна система е неактивна до пубертета, поради потисната секреция на освобождаващи хормони от хипоталамуса. До пубертета всички фоликули, които започват да се развиват рано достигат до атрезия (обратно развитие).

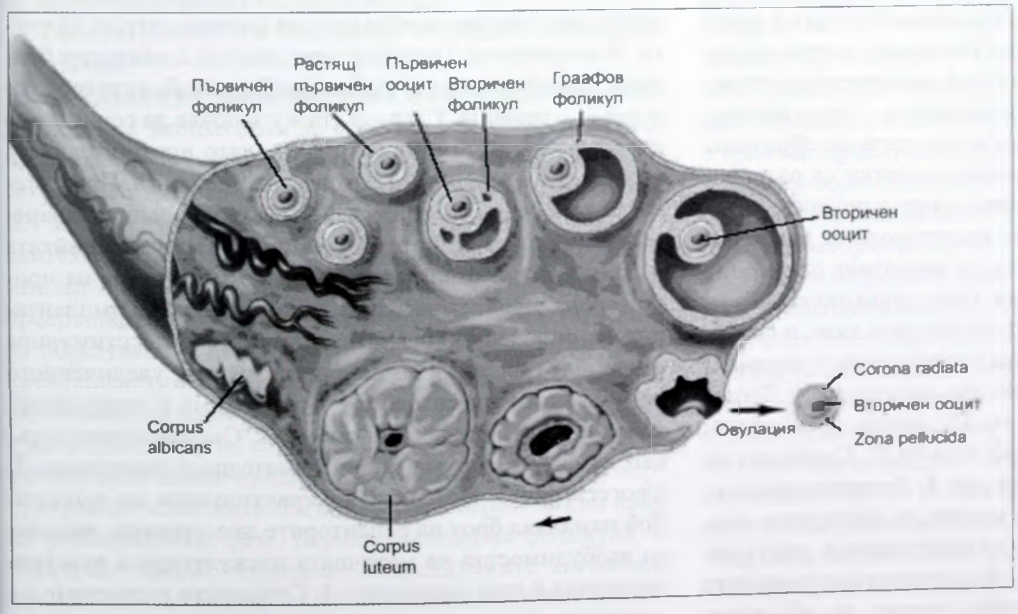
Пубертетът при момичетата е свързан с преминаване от нециклична, относително слаба ендокринна функция на гонадите в състояние на циклична ендокринна и репродуктивна функция. Пубертетът е свързан с появата на менструален цикъл (menarche), развитие на млечните жлези (thelarche) и засилване на адреналната андрогенна секреция (adrenarche). Нивото на ЛХ и на ФСХ е ниско преди пубертета поради висока чувствителност на механизма на инхибиране на секрецията им чрез отрицателна обратна връзка. В началото на пубертета се увеличава секрецията на гонадотропин освобождаващи хормони и на гонадотропни хормони, първоначално през нощта,

след това и през цялото денонощие, като секрецията има пулсативен характер. Поради отпадане на задържащите влияния върху освобождаващите хормони започва пубертетът. Веднъж установен, пулсативният характер на секрецията остава през целия репродуктивен живот и през менопаузата. Началото на пубертета се свързва с намаление на чувствителността на хипоталамо-хипофизната система на инхибиращото действие на циркулиращите полови хормони. В началото на пубертета рязкото увеличаване нивото на ЛХ, който предизвиква овулацията не се извършва редовно и затова и менструалните цикли не са редовни. Дори в първите години от пубертета много от циклите са ановулаторни. От началния брой фоликули 99.98% никога не освобождават зряла яйцеклетка и претърпяват атрезия в различна фаза от своето развитие. Секрецията на естрогени от активираните от гонадотропните хормони яйчници води до увеличение и развитие на женската репродуктивна система и на вторичните женски полови белези. Естрогените увеличават отлагането на масти в областта на млечните жлези, ханша и бедрата. Увеличението на млечните жлези през пубертета е следствие преди всичко на отлагането на масти, а не на функционално развитие на самата жлеза. Увеличението на ръста, появата на окосмяване под мишниците и над симфизата и появата на либидо са резултат на увеличена секреция на надбъбречните андрогени. Увеличението на естрогените затваря епифизните плочи и задържа растежа, подобно на ефекта на тестостерона при мъжете.

В началото на ***менопаузата***, която се проявява около 50 годишна възраст почти не остават първични фоликули, способни да овулират. Ограниченият гаметен потенциал при жените силно контрастира с постоянния процес на сперматогенеза при мъжете. Яйцеклетките съдържат половината от гените и всички протоплазмени компоненти, необходими за ранното развитие на оплодената яйцеклетка. За развитието на зрели сперматозоиди обичайно са необходими два месеца. За развитието на зрели яйцеклетки са необходими години: между 12-14 години (началото на овулаторните цикли през пубертета) и 50 години (края на овулацията и началото на менопаузата). Напредналата възраст на яйцеклетка, която може да бъде оплодена у жени над 40 годишна възраст е честа причина за поява на генетични аномалии у деца родени в тази възраст на майката.

Циклични промени в яйчниците

От началото на пубертета се установява редуване на две фази в дейността на яйчниците - ***фоликулярна фаза***, която се характеризира с развитие на зрял фоликул и ***лутеална фаза***, която се характеризира с наличие на жълто тяло. Редуването на фазите се прекъсва при настъпване на бременност и окончателно се прекратява през менопаузата. Яйчниковият цикъл, включващ двете фази продължава 21 - 30 (най-често 28) дни, но варира при отделните жени. В хода на цикъла в яйчниците непрекъснато се развиват първични фоликули. Само тези, чието развитие съвпада с фоликуларната фаза, когато нивото на гонадотропните хормони е подходящо за тяхното узряване продължават своето развитие. Останалите са подложени на обратно развитие. През фоликуларната фаза единичният слой гранулозни клетки в първичния фоликул пролиферира. Тези клетки секретират плътна, желеподобна, гликопротеинова материя, която покрива ооцита и го отделя от заобикалящите гранулозни клетки - zona pellucida. В същото време специализирани съединителнотъканни клетки пролиферират, диференцират се и формират слой от т.нар. текални клетки. Текалните и гранулозните клетки, известни като *фоликуларни клетки*, функционират като едно цяло и секретират естрогени. Част от естрогените попада в кръвта, а останалата част остава в течността на фоликула, която се формира в пространството между гранулозните клетки. Фоликулът се увеличава от около 1 на 12-16 милиметра непосредствено преди овулацията. Заедно с увеличението на фоликула расте и секрецията на естрогени (Фиг. 17.5). Един от фоликулите обикновено расте по-бързо от другите и се превръща в зрял ***(Граафов фоликул)***. Най-развитият зрял фоликул изпъква на повърхността на яйчника и се разпуква (руптурира), т.е. настъпва ***овулация***. Руптурата се улеснява от ензимите, освободени от фоликуларните клетки. Ооцитът заобиколен от zona pellucida и гранулозни клетки, оформящи corona radiata, попада в коремната кухина. Освободената яйцеклетка бързо се захваща от фимбриите на маточната тръба и се придвижва по нея. Другите развиващи се фоликули не достигат зрелост и дегенерират. Рядко два или повече фоликула овулират по едно и също време. Ако и двете яйцеклетки бъдат оплодени, се развиват *двуячни близнаци*.



Фиг. 17.5. Развитие на зрял фоликул и формиране на жълтото тяло.

Тъй като те се развиват от различни яйцеклетки, оплодени от различни сперматозоиди, общото между тях е тяхната рождена дата. *Едноядрени близнаци* се развиват от една оплодена яйцеклетка, която в много ранен етап се разделя на два генетично напълно идентични ембриона.

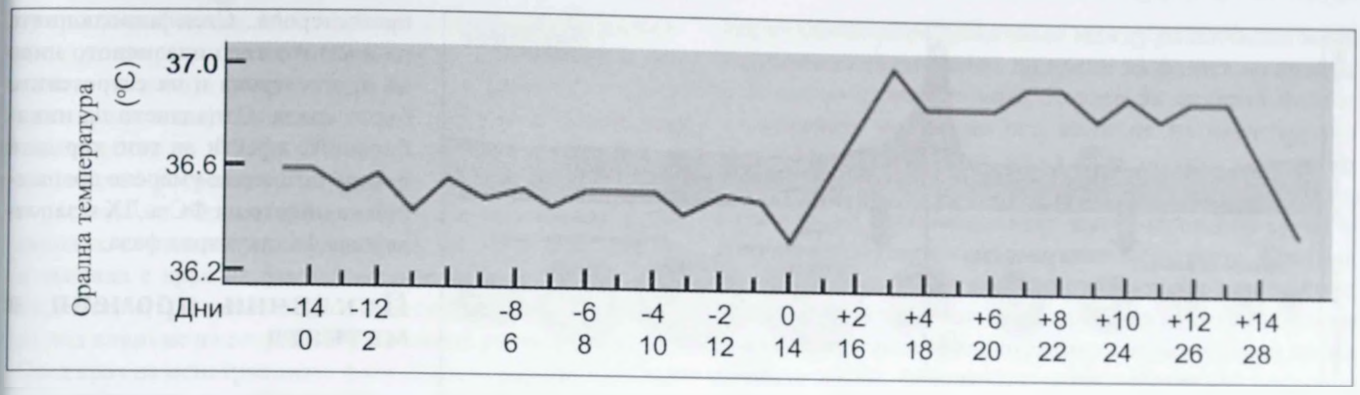
С овулацията настъпва края на фоликуларната фаза. Частта от фоликула, останала в яйчника след освобождаване на яйцеклетката претърпява бързи промени. Преминава се през *corpus haemorrhagicum* и се образува ***жълто тяло (corpus luteum)***. Гранулозните клетки хипертрофират, жълтото тяло силно васкуларизира и секретира обилно прогестерон и малко естрогени. Секрецията на естрогени през фоликуларната фаза, последвана от секреция на прогестерон през лутеалната фаза е от съществено значение за подготовката на матката за имплантиране на оплодена яйцеклетка. Четири дни след овулацията жълтото тяло става напълно функционално, но продължава да увеличава размера си още 45 дни. Ако отделената яйцеклетка не се оплоди и не се имплантира, жълтото тяло претърпява обратно развитие на 14 ден след неговото образуване. Формира се *corpus albicans*. Лутеалната фаза приключва и започва нов овариален цикъл. При оплождане и при последващо имплантиране на оплодената яйцеклетка жълтото тяло продължава да се увеличава и засилва секрецията на естрогени и прогестерон. Образува се ***жълто тяло на бременността***. То съществува до края на бременността, и ендокринната му функция е от особено значение за нейното поддържане до пълното развитие на плацентата.

Хормонална функция на яйчниците

Естрогени. Те са C-18 стероиди секретирани от фоликулите на яйчниците, от жълтото тяло и от плацентата. У небременната жена основният секретиран естроген е *17-естрадиол*. Останалите са *естрон* и *естриол*. През фоликуларната фаза естрогените се синтезират от фоликула, докато през лутеалната фаза се синтезира от жълтото тяло. За синтезата на естрогени е необходимо участието на два различни типа клетки – текални и гранулозни клетки. Нито текалните нито гранулозните клетки могат сами да синтезират естрогени. Текалните клетки могат да образуват андрогени, но не могат да синтезират естрогени поради липса на ензима ароматаза. Гранулозните клетки притежават този ензим, но не могат да образуват андрогени. Във фоликула текалните клетки са разположени по-повърхностно и по-близо до кръвоносните съдове и затова могат да използват холестерола от плазмата. Гранулозните клетки не могат да използват плазмения холестерол, а синтезират такъв. След овулацията, обаче, се променя кръвоснабдяването на жълтото тяло, и гранулозните клетки могат да приемат холестерол от плазмата и да образуват големи количества прогестерон. Текалните клетки имат рецептори за ЛХ, докато гранулозните клетки имат рецептори за ЛХ и за ФСХ. Синтезата на естрогените протича в следния ред: **1**. Лутеинизиращият хормон стимулира текалните клетки да синтезират андростенедион. **2**. Образуваният андростенедион дифундира в гранулозните клетки. **3**. Фоликулостимулиращият хормон стимулира гранулозните клетки да образуват ензима ароматаза. **4**. Ароматазата превръща андростенедиона в естрон. Той след това се превръща в естрадиол от 17β-хидроксистероиддехидрогеназа. Този ензим превръща също андростенедиона в тестостерон, след което ароматазата го превръща в естрадиол. **5**. Естрадиолът попада в кръвта. Така синтезираните в текалните клетки андрогени се превръщат в гранулозните клетки в естрогени при активиране на ензима ароматаза. Ако концентрацията на образуваните андрогени е висока те преимуществено се превръщат от 5α-редуктазата до дихидротестостерон, който не може да се превръща в естрогени, но потиска активността на ароматазата. В този случай образуването на естрогени намалява.

Естрогените в плазмата се транспортират свързани с плазмени белтъци. Инактивират се главно в черния дроб, а метаболитите се отделят с урината. Най-силно е действието на естрадиола, а най-слабо на естриола. Естрогените имат следните ефекти: **1**. Под влияние на естрогените се развиват гениталиите у момичетата. Естрогените увеличават масата на маточната мускулатура, кръвотока на матката, повишават възбудимостта на маточната мускулатура, засилват растежа на фоликулите на яйчника, увеличават мотилитета на маточните тръби. Те увеличават рецепторите за прогестерон в ендометриума. Прогестеронът може да прояви своят ефект върху ендометриума само ако върху последния предварително са действали естрогените. **2**. Определят появата и развитието на вторичните полови белези у жената - развитие на млечните жлези, оформяне на тялото с по-тесни рамене и широк таз, натрупване на мастна тъкан в ханша и млечните жлези, висок тембър на гласа. **3**. Участват в осъществяването на цикличните промени в ендометриума, влагалището и мукуса на шийката на матката. **4**. Участват в регулацията на секрецията на ФСХ. **5**. Естрогените имат анаболен ефект върху белтъчната обмяна, причиняват затваряне на епифизите на костите, понижават холестерола в плазмата, предизвикват задръжане на соли и вода в организма особено преди менструация, правят по-течен секретът на мастните жлези.

Прогестерон. Той е C-21 стероид секретиран от жълтото тяло, плацентата, жълтото тяло на бременността и в малки количества от клетките на фоликулите на яйчника. В плазмата се транспортира свързан с плазмени белтъци. Метаболизира в черния дроб и метаболитите му се отделят с урината. Секрецията му започва да се увеличава в края на фоликуларната фаза, като през лутеалната фаза достига увеличение около двадесет пъти. Прогестеронът има следните ефекти: **1**. Участва в осъществяването на цикличните промени на ендометриума, шийката на матката и влагалището. Основното действие на прогестерона е подготовката на ендометриума за имплантация на оплодена яйцеклетка. Прогестеронът стимулира секрецията на жлезите на ендометриума, увеличението на кръвоносните съдове в ендометриума и натрупването на големи количества гликоген. Съединителната тъкан на ендометриума става едематозна и разтеглива. **2**. Прогестеронът намалява контрактилитета на матката. Той намалява броя на рецепторите за естрогени, намалява възбудимостта на маточната мускулатура и чувствителността й към окситоцин. **3**. Стимулира развитието на алвеолите на млечните жлези и води до диференциране на подготвените от естрогените каналчета на млечните



Фиг. 17.6. Промени в базалната телесна температура след овулация под влияние на прогестерона

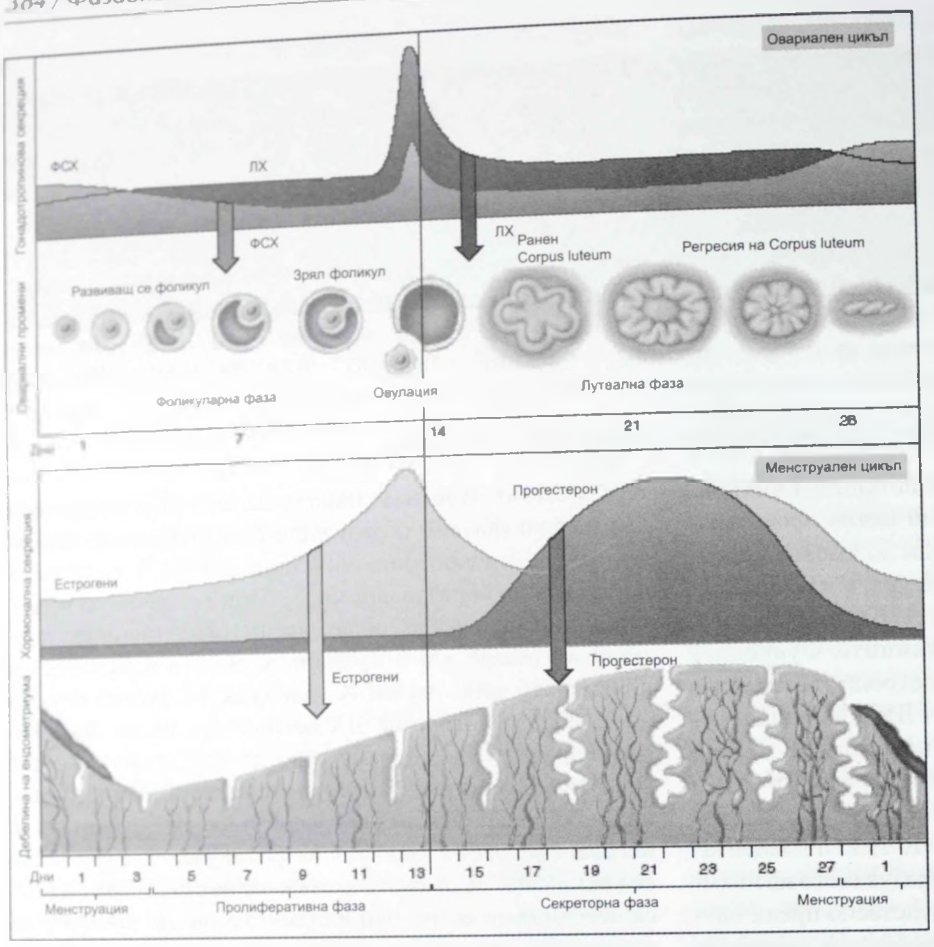
жлези. **4**. Потиска секрецията на ЛХ, потенцира инхибиращия ефект на естрогените и по този начин предотвратява появата на нова овулация. **5**. Води до умерено повишаване на базалната телесна температура, което продължава през цялата лутеална фаза (Фиг. 17.6).

Регулация на функцията на яйчниците. Функцията на яйчниците се контролира от гонадотропните хормони на предния дял на хипофизата - ФСХ и ЛХ. Тяхната секреция се регулира от гонадотропния освобождаващ хормон на хипоталамуса. Секрецията на ФСХ се регулира и от инхибините и активините. *Инхибините* се образуват от гранулозните клетки на фоликула, жълтото тяло и плацентата. Естрогените и ФСХ стимулират образуването на инхибини от гранулозните глетки. Непосредствено преди овулацията ЛХ също стимулира образуването на инхибини от гранулозните клетки. Инхибините потискат секрецията на ФСХ от предния дал на хипофизата по класическия механизъм на отрицателната обратна връзка. В яйчниците потискат образуването на андрогени, което косвено води до намалено образуване на естрогени. *Активините* се образуват от същите тъкани, които образуват инхибините, но те стимулират секрецията на ФСХ. В яйчниците активините стимулират образуването на естрогени. Чрез своето действие в яйчниците и върху клетките, образуващи гонадотропни хормони инхибините и активините регулират активността на фоликуларните клетки.

Ефектите на ФСХ и ЛХ зависят от фазата на овариалния цикъл.

Регулация на фоликуларната фаза. Гонадотропните хормони са необходими за крайните фази на развитие на фоликула и секрецията на естрогени. За синтезата и секрецията на естрогени от фоликулите са необходими ЛХ и ФСХ, тъй като те действат на различни нива на синтезата. Синтезата на естрогени от холестерола преминава през множество стъпки, последната от които е превръщането на андрогените в естрогени. ЛХ стимулира образуването на андрогени, докато ФСХ стимулира превръщането на андрогените в естрогени. Ниското базално ниво на ФСХ е достатъчно да осъществи крайния етап от синтезата на естрогени. Затова секрецията им от фоликулите зависи преди всичко от ЛХ. Нивото на циркулиращия в плазмата ЛХ постепенно нараства към края на фоликуларната фаза. Поради растежа на фоликула се образуват повече естрогени. Секретираните естрогени потискат по механизма на отрицателната обратна връзка секрецията на гонадотропните хормони от хипофизата и на освобождаващи хормони от хипоталамуса. Естрогените намаляват чувствителността на клетките на предния дял на хипофизата, образуващи гонадотропните хормони, към гонадолиберина на хипоталамуса, и то особено на клетките, образуващи ФСХ. Тази различна чувствителност на клетките, образуващи гонадотропните хормони в хипофизата е причина за лекото намаление на плазменото ниво на ФСХ към края на фоликуларната фаза, докато нивото на ЛХ леко се увеличава. Това намаление на ФСХ вероятно води до атрезия на по-слабо развитите фоликули. Естрогените не могат самостоятелно напълно да потиснат секрецията на ЛХ, поради което неговата секреция към края на фоликуларната фаза леко се увеличава. За пълното потискане на секрецията на ЛХ са необходими естрогени и прогестерон. До началото на лутеалната фаза прогестеронът липсва и нивото на ЛХ леко се увеличава поради непълно потискане.

Регулация на овулацията. Овулацията и последващото образуване на жълто тяло се предизвиква от рязко и масивно увеличение на секрецията на ЛХ. Той превръща фоликуларните клетки в лутеални клетки и веднага след овулацията започва образуването на жълтото тяло и новата лутеална фаза. *Двата типа секреция на ЛХ - тоничната секреция, повлияваща отделянето на хормони в яйчниците и рязкото увеличение в секрецията, причиняваща овулацията, се проявяват по различно време и имат различни ефекти върху яйчниците и се регулират от различни механизми.* Секрецията на ЛХ през фоликуларната фаза се потиска частично от покачващото се ниво на естрогените и напълно се потиска от покачващото се ниво на прогестерона през лутеалната фаза. Това е типичен пример за регулация по механизма на *отрицателната обратна връзка.* В противоположност на това скокът в секрецията на ЛХ се осъществява от *положителна обратна връзка.* Докато ниското ниво на естрогените в началото на фоликуларната фаза потиска секрецията на ЛХ, то високото ниво на естрогени в края на фоликуларната фаза стимулира секрецията на ЛХ. Последният стимулира отделянето на естрогени от фоликула, а те стимулират неговата секреция. Високата плазмена концентрация на естрогени действа директно върху хипоталамуса и увеличава секрецията на гонадолиберин, което засилва секрецията на ФСХ и на ЛХ. Повишава се чувствителността към гонадолиберин на клетките секретиращи ЛХ. Това води до по-голямо увеличение в средата на цикъла на секрецията на ЛХ в сравнение със секрецията на ФСХ. Тъй като само зрял фоликул е в състояние да секретира достатъчно количество естрогени, за да се стимулира



Фиг. 17.7. Циклични промени по време на овариалния цикъл в плазмените нива на ФСХ, ЛХ, естрогените, прогестерона, яйчниците и ендометриума.

рязко секрецията на ЛХ, не се наблюдава овулация докато фоликула не достигне съответната степен на зрялост т.е. фоликулът "информира" хипоталамуса кога е готов за овулация. Рязкото увеличение на секрецията на ЛХ продължава един до три дни точно преди овулацията. (Фиг. 17.7).

Регулиране на ендокринната функция на жълтото тяло. Образуването на хормони от жълтото тяло се регулира само от ЛХ. Под негово влияние жълтото тяло секретира прогестерон и естрогени, като особено високо е нивото на прогестерона. Той не се секретира през фоликуларната фаза, която е доминирана от естрогените, а е основен хормон през лутеалната фаза. След овулацията нивото на циркулиращите естрогени временно намалява, но по средата на лутеалната фаза отново се увеличава поради дейността на жълтото тяло, без да достигне нивото през фоликуларната фаза. Това повишение на нивото на естрогените през лутеалната фаза не води до нов скок в секрецията на ЛХ от хипофизата поради високото ниво на прогестерона. Той силно потиска секрецията на ЛХ и на ФСХ. Това не позволява узряването на нов фоликул и появата на нова овулация през лутеалната фаза. Под влияние на прогестерона женската репродуктивна система се подготвя за имплантиране на оплодена яйцеклетка, а не за нова овулация.

Жълтото тяло функционира две седмици и инволюира при липса на оплождане. За това допринася пониженото ниво на ЛХ под влияние на инхибиращото действие на прогестерона. След инволюцията на жълтото тяло плазменото ниво на прогестерона и на естрогените бързо спада. Отпадането на инхибиращите ефекти на тези хормони отново позволява умерено повишение на нивото на ФС и ЛХ и започва нова фоликуларна фаза.

Циклични промени в матката

Промените в циркулиращото ниво на естрогените и на прогестерона през различните фази на цикъла на яйчниците предизвиква циклични промени в матката - т.нар. менструален цикъл. Тъй като лутеалната фаза е твърде постоянна, промените в продължителността на цикъла на яйчниците, а от там и на менструалния цикъл се дължат на различна продължителност на фоликуларната фаза. Манифестацията на цикличните промени в матката е менструалното кръвотечение, проявяващо се в края на всеки цикъл.

Менструалният цикъл се състои от три фази: ***десквамационна фаза (менструация), пролиферационна фаза*** и ***секреционна фаза***. Менструацията (menses) се характеризира с отделяне на кръв, серозна ендометриална течност и клетъчна материя през влагалището. Първият и ден съвпада с прекратяването на лутеалната фаза и началото на фоликуларната фаза на яйчниците. Тъй като жълтото тяло дегенерира поради липса на оплождане и имплантиране на яйцеклетката, отделена в предишния цикъл, нивата на циркулиращите естрогени и прогестерон спадат рязко. Това стимулира освобождаването на простагландини, които причиняват констрикция на съдовете на ендометриума и нарушават кръвоснабдяването му. Ендометриумът и големите му съдове некротизират с изключение на най-дълбокия тънък слой епителни клетки и основата на жлезите. Тази част на ендометриума се олющва и примесена с кръв се изхвърля навън. Простагландините стимулират ритмичните контракции на миометриума, което подпомага изхвърлянето на кръвта и отделените материи. Силните контракции на миометриума, причинени от свръхпродукция на простагландини могат да предизвикат менструални болки *(дисменорея)*. Количеството на отделената кръв през менструалната фаза е 50-150 мл. Кръвта се съсирва в матката, но отделеният фибринолизин разгражда образувания фибрин. Поради тази причина отделената от влагалището кръв не се съсирва. При много обилно кръвотечение е възможно кръвосъсирване заради недостатъчен досег до фибринолизина поради голямата скорост на движение на кръвта. В менструалната кръв се установяват голям брой левкоцити. Те имат важна защитна функция, предпазвайки оголения ендоме-

триум от инфекции. Менструацията продължава 5-7 дни след дегенерацията на жълтото тяло, съвпадайки с началото на новата фоликуларна фаза на яйчниците. През това време новоразвиващите се фоликули в яйчниците под влияние на ФСХ и ЛХ вече секретират достатъчни количества естрогени, необходими за възстановяването и растежа на ендометриума. *Пролиферационната фаза* започва след менструалната фаза на маточния цикъл и съвпада с края на фоликуларната фаза на яйчниците. Ендометриумът започва да се възстановява и пролиферира под влияние на естрогените на новия растящ фоликул. След края на менструалната фаза ендометриумът е по-тънък от 1 милиметър. Естрогените стимулират пролиферацията на епителни клетки, жлези, кръвоносни съдове и той достига дебелина 3-5 милиметра. Тази фаза продължава до момента на следващата овулация. След нея, когато се формира ново жълто тяло започва *секреционната фаза* на маточния цикъл. Тя съвпада с лутеалната фаза на яйчниците. Жълтото тяло секретира големи количества прогестерон и естрогени. Прогестеронът действа на повлияния от естрогените ендометриум. Подобрява се кръвоснабдяването, жлезите образуват големи количества гликоген. При отсъствие на оплождане и имплантиране на оплодена яйцеклетка жълтото тяло дегенерира и започва нова менструация. (Фиг. 17.7)

Циклични промени в цервикалния мукус. Под влияние на естрогените по време на фоликуларната фаза мукусът секретиран в цервикса е обилен, чист и рядък. Тези промени улесняват преминаването на сперматозоидите през цервикалния канал. След овулацията, под влияние на прогестерона образуван в жълтото тяло, мукусът става плътен и лепкав и оформя запушалка в цервикалния канал. Това представлява защитен механизъм, предотвратяващ навлизането на бактерии от влагалището в матката в период, когато е възможно наличие на оплодена яйцеклетка.

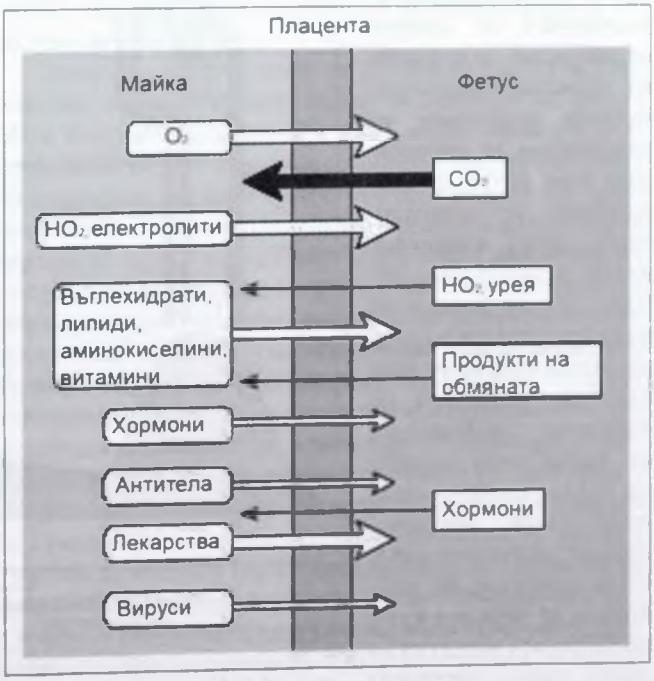
Полов акт при жената

Физиологичните механизми на половия акт при жената преминават през следните етапи: **1**. *Възбуда*. Причинява се от мисли, емоции, тактилни стимули. Проявява се със засилване на сексуалното влечение, задълбочено дишане, увеличение на сърдечната честота и кръвното налягане, набъбване на млечните жлези и външните полови органи, ерекция на зърната на млечните жлези, секреция от Бартолиновите жлези, овлажняване на влагалището. **2**. *Плато*. Платото е кулминацията на възбудата, която достига своя максимум. Проявява се с набъбване на лабиите, ерекция на клитора и на зърната на млечните жлези, набъбване на долната трета и разширение на горните две трети на влагалището, трептения на матката, овлажняване на влагалището, зачервяване на кожата по гръдния кош и епигастриума. **3**. *Оргазъм*. По време на оргазма се установяват генерализирани, ритмични мускулни контракции, които започват 2-4 секунди след началото на изпитване на оргазма и се повтарят през около 0.8 секундни интервали. Установяват се контракции на мускулатурата на матката, вагиналната мускулатура, мускулатурата на перинеума и на аналния сфинктер. Общият брой на контракциите и техния интензитет се различават между различните жени. Удължената стимулация по време на фазата на възбуда води до по-силен оргазъм. Докато възбудната фаза се осъществява предимно под влияние на парасимпатиковия дял на ВНС (при мъжа фаза на ерекция), то оргазмът е свързан със симпатиковия дял (при мъжа фаза на емисия). Освобождаването на окситоцин по време на оргазма стимулира контракциите на матката. Контракциите на матката и влагалището, както и разширението на цервикалния канал по време на оргазма улеснява придвижването на депонираните сперматозоиди до маточните тръби. 4. *Възстановяване*. През този период се изпитва чувство на задоволство и спад на натрупаното сексуалното напрежение. Физиологичните процеси се връщат към нивото преди възбудата. Нова фаза на възбуда може да започне по всяко време след оргазма без рефрактерна фаза, която се наблюдава при мъжете.

Бременност и раждане

Оплождането - т.е. сливането на мъжката и женската гамета обичайно се извършва в ампулата на маточните тръби. Яйцеклетката се придвижва благодарение на перисталтичните вълни на стената на тръбите и на движението на власинките на лигавицата й. Оплождането настъпва в 24-те часа след овулацията, когато яйцеклетката е жизнена. След това тя се дезинтегрира и бива фагоцитирана. Следователно, времето за оплождане е доста ограничено в рамките на отделния цикъл.

След депониране на сперматозоидите във влагалището те трябва да преминат през цервикалния канал, кухината на матката и част от маточната тръба. Първите сперматозоиди достигат до тръбите 30 минути след попадането им във влагалището. Сперматозоидите се

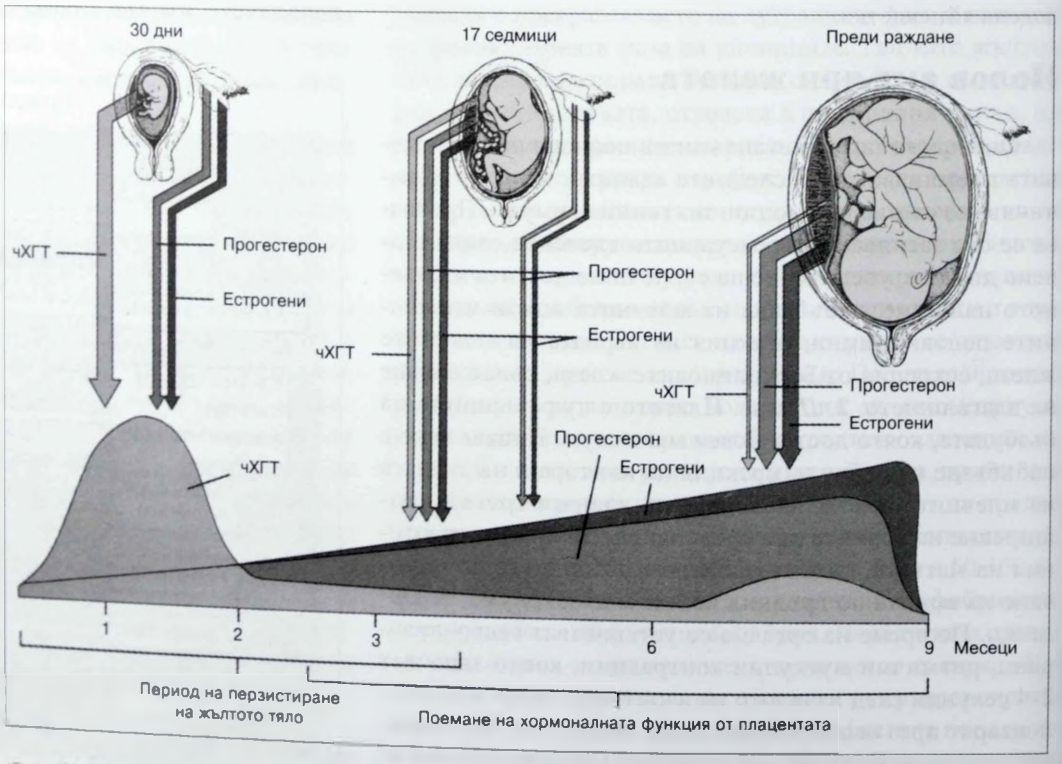


Фиг. 17.8. Транспорт пред плацентарната бариера

придвижват самостоятелно чрез змиевидни движения на опашките им. При високо ниво на естрогените (наличие на зрял фоликул готов за овулация) цервикалния мукус става пропусклив за сперматозоидите. Те преминават самостоятелно през цервикалния канал. Той остава проницаем няколко дни от цикъла около времето на овулацията. От няколкостотин милиона депонирани във влагалището сперматозоиди само няколко хиляди достигат до тръбите. Придвижването на сперматозоидите в матката се улеснява и ускорява от маточните контракции, а придвижването в тръбите от антиперисталтични вълни в последните. Тези контракции са причинени от високото ниво на естрогените, което съществува точно преди овулацията, и се подпомага от простагландините в семенната течност. Независимо, че първите сперматозоиди могат да достигнат до маточните тръби за около 30 мин, необходимо е те да престоят поне 6-7 часа в женския репродуктивен тракт, за да станат годни за оплождане. Тук те претърпяват окончателното узряване. Ензими от множество сперматозоиди са необходими, за да се разруши участък от бариерата на яйцеклетката. Първият сперматозоид, който проникне в яйцеклетката, стимулира промени в мембраната, които не позволяват навлизането на други сперматозоиди. За около час ядрата на сперматозоида и яйцеклетката, всяко от които носи хаплоиден брой хромозоми се сливат. Формира се диплоидна клетка (зигота), която чрез митотично деление и диференциране ще се превърне в нов организъм. Перисталтичните вълни на маточните тръби и движенията на власинките на лигавицата на тръбата придвижват към матката оплодената яйцеклетка. След около седмица тя се имплантира в лигавицата на матката, която междувременно е подготвена за това под действие на прогестерона, освобождаван от жълтото тяло.

Запасите от гликоген в ендометриума са достатъчни за хранене на ембриона само няколко седмици. Продължителното изхранване на развиващия се ембрион, след това фетус, се осъществява от специализиран орган ***плацента***, който осъществява обмяна между кръвта на майката и кръвта на плода. *Плацентарните вили* съдържат капиляри на ембриона заобиколени от тънък слой хорионна тъкан, която разделя ембрионната (фетална) кръв от майчината кръв. Няма смесване на майчина и на фетална кръв, но бариерата между тях е много тънка - изградена е от хорионната тъкан и стената на капиляра на фетуса. Тези съединени майчини (децидуа) и фетални (хорион) структури изграждат плацентата. Тя е добре изградена и функционираща след петата седмица от имплантацията. *За фетуса плацентата изпълнява ролята на хранителна, дихателна и отделителна система.* Хранителните вещества и O_2 постъпват от майчината кръв (фиг. 17.8).

Тъй като феталният хемоглобин има по-голям афинитет към кислорода в сравнение с този на майката, независимо от ниското pO_2 в кръвта на умбиликалната вена, фетусът се снабдява с необходимото количество O_2. Адекватното снабдяване с кислород се благоприятства още от увеличението на хемоглобиновата концентрация у фетуса през втората половина на бременността и също така от относително високия минутен обем на сърцето у фетуса, отнесен към единица телесна маса. Феталната кръв има по-нисък афинитет към CO_2 от майчината кръв, което улеснява трансфера на CO_2 от фетуса към майката. В майчината кръв попадат продуктите от обмяната на веществата на плода, които се изхвърлят чрез белите дробове и бъбреците на майката. Повечето вещества преминават през плацентарната бариера чрез проста дифузия, а някои чрез специални транспортни системи. Глюкозата се придвижва от майката към плода чрез улеснена дифузия, а аминокиселините чрез вторично активен транспорт. Уреята и креатинина се придвижват от плода към майката пасивно. Чрез рецептор-медиирана ендоцитоза преминават плацентарната бариера хормони, антитела, липопротеини с ниска плътност. Много лекарства, химически вещества от околната среда, микроорганизми могат да преминат през плацентарната бариера и да увредят фетуса. Плацентата представлява бариера, предотвратяваща имунни реакции срещу белтъците на плода. Плацентата е депо за полипептиди, гликоген, желязо, които

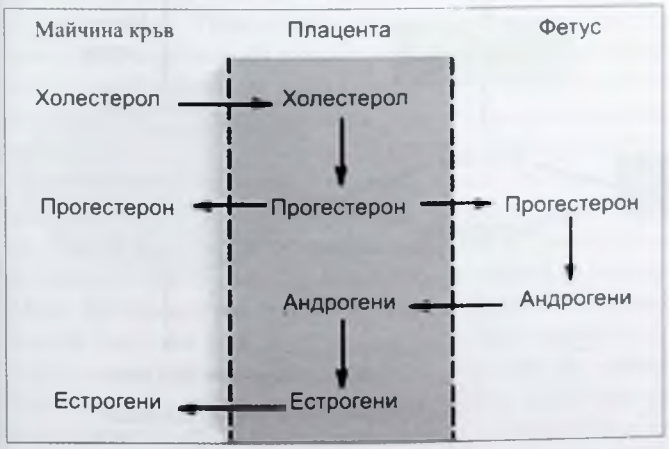


Фиг. 17.9. Промени в концентрациите на естрогените, прогестерона и човешкия хорионгонадотропин (чХГТ) през бременността

се използват в случаи на влошено хранене на майката и за покриване на нуждите през ранния неонатален период.

Плацентата е важен, макар и временен ендокринен орган. В нея се образуват стероидни хормони (естрогени и прогестерон) и много пептидни хормони – плацентарни варианти на освобождаващите хормони, образувани от хипоталамуса. Те действат паракринно за освобождаването на локални плацентарни хормони или навлизат в кръвта на майката и на плода. Най-голямо е значението на плацентарния пептиден хормон *човешки хорионгонадотропин* (чХГТ). Плацентата също така образува човешки хорионсоматомамотропин 1 и 2 (чХСМТ-1; чХСМТ-2). Това са плацентни варианти на растежния хормон и на пролактина. Те превръщат глюкозата в мастни киселини и кетони, които се използват от фетуса и плацентата като енергиен източник или се съхраняват като резерв за ранния неонатален период, когато е необходим значителен резерв от енергия. чХСМТ-1 и чХСМТ-2 съдействат за развитието на млечните жлези по време на бременността. Хормоните образувани в плацентата, имат решаваща роля за поддържането на бременността. Вида на секретираните хормони и тяхното количество зависи от фазата на бременността (Фиг. 17.9).

Развиващите се хорионни въси секретират чХГТ. Той поддържа живота на жълтото тяло, което се превръща в жълтотото тяло на бременността. Той е подобен функционално на ЛХ. В резултат на неговото действие продължава секрецията на естрогени и на прогестерон от жълтото тяло. Продължават промените в ендометриума, необходими за изхранването на имплантираната яйцеклетка. Отделяният от плацентата чХГТ е необходим за поддържане функцията на жълтото тяло на бременността, защото отделянето на ЛХ от хипофизата е потиснато по механизма на отрицателната обратна връзка от високото ниво на прогестерона. Това изключва узряването на нови фоликули и появата на овулация. През бременността отпадат менструалните цикли. Нормалното протичане на бременността зависи от поддържането на високи нива на прогестерона и на естрогените. Секрецията на чХГТ от плацентата през първия триместър на бременността е от изключително значение за поддържането на секрецията на тези хормони от яйчниците. В мъжкия фетус чХГТ стимулира секрецията на тестостерон от феталния тестис и води до промени в репродуктивната му система от мъжки тип. Максималната секреция на чХГТ е около четвъртата седмица след края на последния менструален период. Към 10 седмица от бременността секрецията му намалява и се запазва такава до края на бременността. Това намаление става във време, когато жълтото тяло вече не е нужно за секрецията на хормони, защото плацентата започва да секретира достатъчни количества естрогени и прогестерон. Жълтото тяло частично регресира с намаляването на секрецията на чХГТ, но не се превръща в съединителна тъкан до края на бременността. чХГТ се елиминира от организма на майката с урината и се използва за откриване на ранна бременност. Той може да бъде установен в урината на бременната жена около една седмица след първата липсваща менструация, т.е. преди да може растящият ембрион да бъде установен с медицински преглед.



Фиг. 17.10. Взаимодействие между плацентата и фетуса в синтезата на естрогени и прогестерон

По време на бременността нивото на прогестерона и естрогените достига стойности значимо по-високи от стойностите по време на техните пикове през овариалния цикъл. През първия триместър на бременността чХГТ стимулира секрецията на прогестерон и на естрогени от жълтото тяло. То, обаче не в състояние да образува достатъчни количества естрогени и прогестерон в по-късните етапи на бременността. Плацентата е в състояние да синтезира прогестерон скоро след имплантирането на яйцеклетката. В плацентата има всички ензими за превръщане на холестерола от кръвта на майката в прогестерон. Синтезираният прогестерон попада в кръвта на майката.

Образуваното количество обаче е малко поради малката маса на плацентата през първите 10 седмици на бременността. Значителното увеличение на секрецията на прогестерон след този период е следствие на увеличената й маса. Развиващата се плацента увеличава продукцията на естрогени и прогестерон и към десетата седмица след оплождането вече е главният орган, образуващ тези хормони и продължава да ги образува до раждането.

Синтезата на естрогени от плацентата изисква комплексно взаимодействие между плацентата и фетуса (Фиг. 17.10). В надбъбречната жлеза на фетуса не могат да се синтезират прогестерон и естрогени, защото синтезата на стероидни хормони завършва с образуването на дехидроепиандростерон. Плацентата превръща андрогенния хормон на кората на надбъбречната жлеза на фетуса дехидроепиандростерон в естрогени. Тя не е в състояние да образува естрогени преди фетуса да се развие до определена степен и да стане способен да синтезира достатъчно количество надбъбречни андрогенни хормони. Плацентата приема дехидроепиандростерон от феталната кръв, превръща го в естрогени и след това ги секретира в майчината кръв. Основният естроген, който се синтезира е *естриол*, за разлика от основния естроген на яйчниците 17-естрадиол. Определянето на нивото на естриола в урината на майката служи като белег за жизнеността на фетуса. Стероидните хормони се конюгират във фетуса, с което се намалява тяхната биологична активност. Поемайки слабите андрогени, които са образувани от надбъбречната жлеза на фетуса, плацентата предпазва от маскулинизация женския фетус.

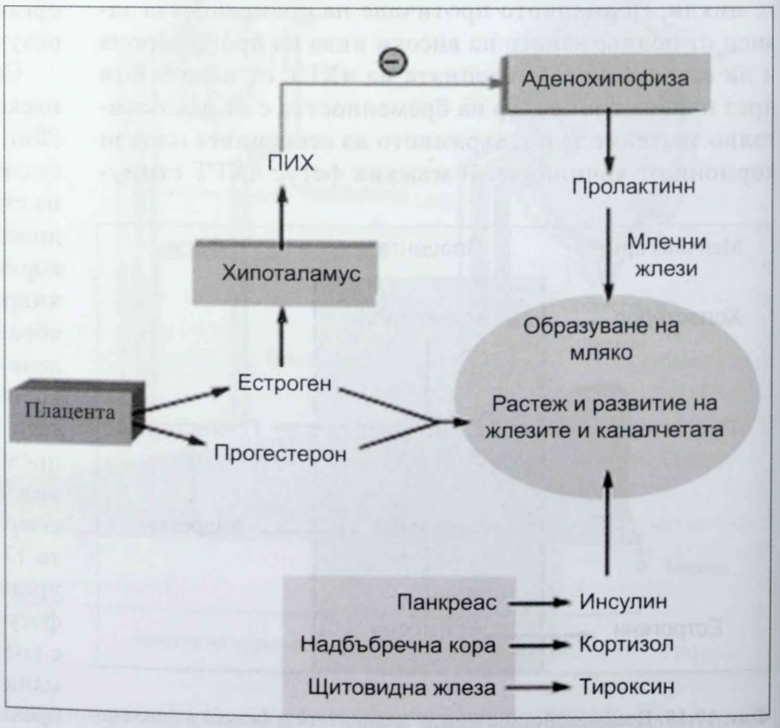
Промени в организма на майката по време на бременността

Периодът на бременността е около 38 седмици от момента на оплождането (40 седмици от края на последния менструален период). През това време в организма на майката се извършват множество физиологични промени, които приспособяват майчиния организъм към новите условия на живот. Матката се увеличава на тегло повече от 20 пъти. Увеличават се млечните жлези и се подготвят за секреция на мляко. Обемът на кръвта започва да се увеличава през първия триместър на бременността. Най-силно е увеличението му през втория триместър и в края на бременността е с около 30-40% по-голям от изходния. Увеличава се както плазменият обем, така и броят на червените кръвни клетки. Установява се леко понижение на плазмения осмолалитет. Установява се намаление на прага за освобождаване на АДХ и на механизма на жаждата. Минутният обем на сърцето се увеличава главно поради увеличение на силата на сърдечните съкращения, но също така и поради увеличение на сърдечната честота. Увеличава се кръвотока на матката, млечните жлези, кожата, сърцето и бъбреците, но не се променя кръвотока на мозъка, червата и костите. Независимо от голямото увеличение на плазмения обем и увеличението на минутния обем на сърцето, средното артериално налягане в повечето случаи не се покачва, поради силното намаление на периферното съдово съпротивление, причинено от съдоразширяващото действие на прогестерона и естрогените. Увеличението на телесната маса е за сметка на плода, но също така и за сметка на плацентата, матката и на кръвния обем. Дихателният обем намалява, но дихателната честота се увеличава. Белодробната вентилация нараства с около 20%. Увеличава се количеството на отделената урина. Повишава се нуждата от хранителни вещества. Фетусът взема всичко, което му е необходимо от майката, дори и да я оставя в определен дефицит. Например, ако майката не приема достатъчно Ca^{2+} с храната, мобилизира се Ca^{2+} от костите й. Така се осигурява необходимия Ca^{2+} за изграждането на костите на плода. През бременността дневната нужда от желязо нараства около 4 пъти, което налага допълнителното му набавяне с храната.

Раждане

През цялата бременност маточните контракции се потискат от прогестерона и релаксина, образувани от жълтото тяло и плацентата. Пептидният хормон *релаксин* поддържа матката в спокойно състояние през бременността. Към края на бременността се наблюдава отпускане на цервикса от релаксина. Той отпуска също така съединителната гъкан между тазовите кости. Слаби и нередовни контракции се установяват през последния месец на бременността. Когато станат редовни, ритмични и силни започва раждането. При започване на раждането се включва серия от механизми, действащи по принципа на положителната обратна връзка. Секрецията на окситоцин, образуването на простагландини и маточните контракции са свързани в една положителна обратна връзка по време на раждането. Съкращенията на маточната мускулатура стимулират освобождаването на *простагландини*, които от своя страна усилват контракциите. Разтягането на цервикалния канал стимулира освобождаването на окситоцин, който усилва маточните контракции, които водят до понататъшно разтягане на цервикалния канал. Окситоцинът стимулира отделянето на простагландини $F_{2\alpha}$ и E_2 ($PGF_{2\alpha}$ и PGE_2). Нивото на простагландините в кръвта и в амниотичната течност се увеличава непосредствено преди раждане. Простагландините стимулират съкращенията на мускулатурата на матката и потенцират контракциите, причинени от окситоцина. Освен това простагландините предизвикват размекване и разширение на шийката на матката. *Естрогените* увеличават броя на окситоциновите рецептори в миометриума. Голямото увеличение на рецепторите за окситоцин в миометриума, причинено от високата концентрация на естрогени е основна причина за засилване на контракциите. След 20 седмица от оплождането броят на окситоциновите рецептори расте прогресивно, като броят им е най-висок непосредствено преди раждане. *Окситоцинът* е мощен стимулатор на маточната мускулатура и играе ключова роля в процеса на раждане. Окситоцинът на фетуса, който попада в майчиното кръвообращение подтиква началото на раждането. При започване на раждането се отделят големи количества окситоцин от майката и маточните контракции се засилват. Основен стимул за освобождаване на окситоцин от майката е разтягането на цервикалния канал.

Раждането се осъществява при дилатация на цервикалния канал и появата на достатъчно силни контракции на маточната мускулатура. Ритмични, координирани, обичайно безболезнени контракции започват в началото на раждането. При напредване на раждането те



Фиг. 17.11. Хормони, повлияващи развитието на млечните жлези

стават по-чести, по-силни и по-продължителни. Всяка контракция започва в основата на матката и се разпространява към цервикса. Плодът се притиска в цервикса и дилатирането на последния засилва освобождаването по рефлексен път на окситоцин, който стимулира образуване на простагландини от децидуа. Това още повече засилва маточните контракции. *Първата фаза на раждането* - разширението на цервикалния канал, продължава най-дълго време - от няколко часа до едно денонощие при първо раждане. *Втората фаза* - раждането на самото дете, започва при завършено разширение на цервикалния канал. При преминаването на плода през цервикса и влагалището се активират стреч рецептори, които включват рефлекси, причиняващи контракции на мускулатурата на коремната стена синхронно с маточните контракции. Майката може да подпомогне раждането чрез съзнателно съкращение на мускулатурата на коремната стена. Втората фаза обичайно продължава 30-90 мин. *Третата фаза на раждането* е отделянето на плацентата чрез серия контракции на матката. Това е най-кратката фаза продължаваща 15-30 мин. След отделянето на плацентата маточните контрации водят до притискане на маточните кръвоносни съдове, което прекратява кръвотечението. През третата фаза на раждането окситоцинът свива кръвоносните съдове на матката и намалява кръвотечението.

След отделянето на плацентата нивото на естрогените и прогестерона в майчиния организъм рязко спада. Останалата тъкан на ендометриума, която не е отделена с плацентата се изхвърля постепенно, и води до влагалищно течение продължаващо 3-6 седмици наречено *лохия*. След този период ендометриумът се възстановява до състоянието преди бременността.

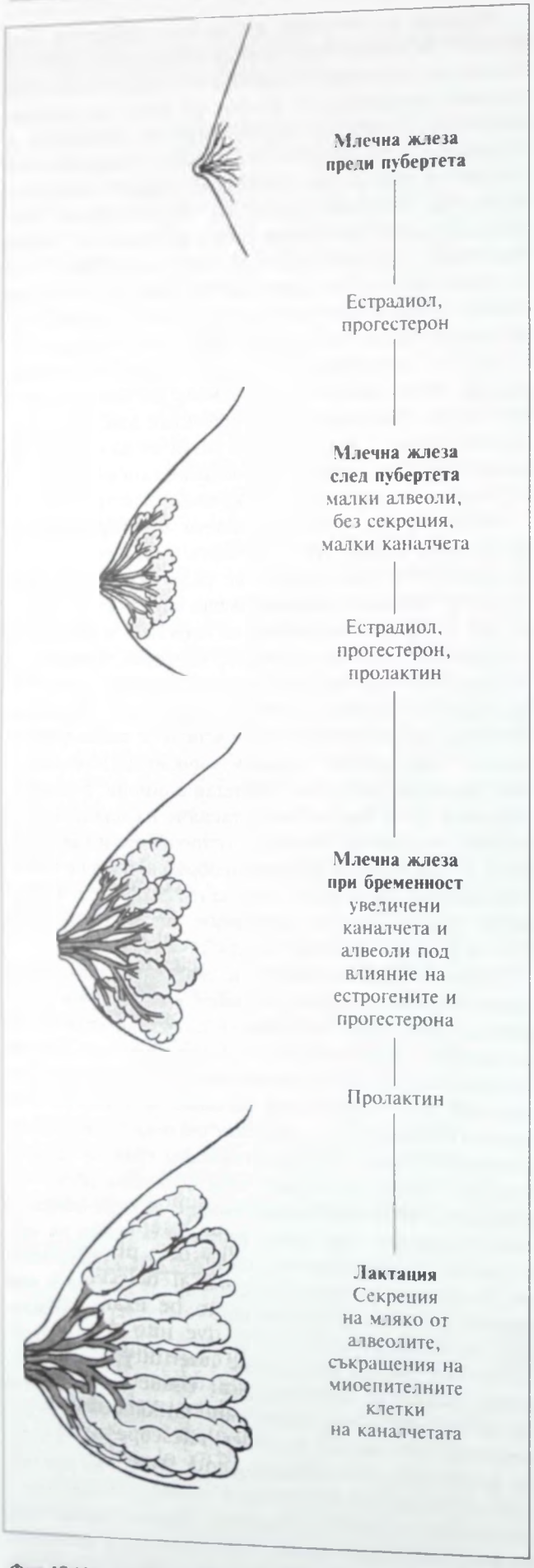
Развитие на млечните жлези. Лактация

Млечните жлези започват да се развиват през пубертета и достигат пълно функционално развитие през бременността, когато придобиват способност да секретират и отделят мляко (лактация). След отбиването на детето те се връщат към тяхното състояние от преди бременността. Този сложен процес на растеж и регресия е под комплексен ендокринен контрол. Нормалното функциониране на млечните жлези изисква взаимодействие на нервна система, хипоталамо-хипофизна ос, полови и други хормони. Млечните жлези на небременната жена са съставени главно от мастна тъкан и от рудиментарни млечни каналчета. Размерът на жлезата се определя от количеството на мастната тъкани и не е свързан пряко със способността да образува мляко. През бременността под действие на различни хормонални влияния млечните жлези развиват своята жлезиста структура, необходима за образуване на мляко. Епителните клетки синтезират млякото, след това го секретират в лумена на алвеолите. Съкращението на миоепителните клетки придвижва млякото от алвеолите в каналчетата, които го транспортират до зърното на млечната жлеза.

Развитие на млечните жлези през пубертета. Под действие на повишеното ниво на естрогените през пубертета се удължават и разклоняват каналчетата и се оформят струпвания на клетки, от които се развиват алвеолите. Развитието на системата от каналчета се стимулира от естрогените, но изисква едновременното участие на пролактина, растежния хормон, глюкокортикоидите, инсулина (Фиг.17.11). Прогестеронът предизвиква растеж на каналчетата и на алвеолите, които при своето струпване образуват отделни лобули. За да се прояви ефектът на прогестерона обаче, е необходимо едновременното действие на естрогените, пролактина, растежния хормон и глюкокортикоидите. Пролактинът стимулира образуването в черния дроб на растежен фактор, който заедно с него усилва растежа на млечните жлези. Увеличението на млечните жлези през пубертета, обаче, е преди всичко резултат на образуване на съединителна тъкан между каналчетата и особено на отлагане на мастна тъкан под влияние на естрогените.

Развитие на млечните жлези при бременност. Хормоните, повлияващи млечната жлеза по време на бременност и при кърмене се разделят на следните групи: **1**. Хормони предизвикващи клетъчна пролиферация: а/ Водещи до растеж на лобулите и алвеолите – естрогени, растежен хормон, кортизол, пролактин; б/ Водещи до растеж на изходящите канали – естрогени, растежен хормон, кортизол, релаксин. **2**. Хормони, предизвикващи образуване на мляко от алвеоларните клетки – пролактин, човешки хорионсоматомамотропин, кортизол, инсулин, тироидни хормони. Млечната секреция се активира след отделяне на плацентата и рязкото спадане на нивото на естрогените и прогестерона. **3**. Хормони, поддържащи образуването на мляко след като то е започнало – пролактин, кортизол. **4**. Хормони, предизвикващи съкращение на миоепителните клетки и с това отделяне на мляко – окситоцин.

Каналчетата, алвеолите и лобулите значително хипертрофират по време на бременност. Оформя се лумена на алвеолите. Секрецията на големи количества естрогени и прогестерон от плацентата има голямо значение за пълното развитие на млечните жлези. Тези хормони са от съществено значение за развитието на млечните жлези, но те потискат секрецията на мляко. Плазменото ниво на пролактина към края на бременността е високо, но поради този потискащ ефект минимално количество течност започва да се се образува едва последните дни преди раждането, макар че още в средата на бременността млечните жлези са способни да образуват мляко. Тя се нарича *коластра* и има същото съдържание на белтъци и лактоза както млякото, но не съдържа масти. Млечните жлези не отделят мляко, защото прогестеронът, влияейки директно върху тъканта на млечната жлеза, потиска действието на пролактина. Естрогените и прогестеронът имат синергично действие за развитието на млечните жлези, но прогестеронът антагонизира действието на пролактина по отношение на млечната секреция. Отделянето на плацентата води до отпадане на прогестерона и силно намалява концентрацията на естрогени в плазмата. Тези хормонални промени са ключов фактор, стимулиращ млечната секреция (Фиг. 17.12).



Фиг. 17.12. Развитие на млечните жлези, подготовка за образуване на мляко. Лактация

Увеличената концентрация на пролактина по време на бременността и на човешки хорионсоматомамотропин (пептиден хормон образуван в плацентата) повлияват синтезата на ензими необходими за образуването на млякото. Пролактинът засилва ензимната активност на епителните клетки и с това синтезата на основните съставки на млякото: липиди, лактоза, казеин. При липса на сукане нивото на пролактина спада и млечната секреция е много слаба. Медикаментозното блокиране на секрецията на пролактин е ефективен начин за прекратяване на синтезата на мляко. Секрецията на мляко изисква участието на растежния хормон, паратиреоидния хормон, кортизола. Те са необходими за наличието на аминокиселини, мастни киселини, глюкоза и калций в млякото. В течение на няколко седмици нивото на пролактина се връща до това преди бременността. При всяко кърмене обаче, се установява силно увеличение на нивото му продължаващо около час. Млякото се секретира постоянно в алвеолите, но то трудно се придвижва от тях към каналчетата и не изтича постоянно от зърното на млечната жлеза. Сукането от едната гърда придвижва млякото и в другата гърда. При кърмене секрецията на пролактин се поддържа висока чрез невро-ендокринен рефлекс. Стимулирането на зърната на млечните жлези при кърмене води до импулси, достигащи до хипоталамуса, засилващи отделянето на пролактолиберин, който увеличава секрецията на пролактин от предния дял на хипофизата. Увеличава се секрецията на окситоцин и на гонадолиберин. Основният хипоталамичен фактор, инхибиращ млечната секреция е пролактостатина (допамина). През по-голямата част от живота доминира ефекта на пролактостатина и пролактин не се секретира. При сукане се намалява секрецията на допамин от хипоталамичните неврони, регулиращи отделянето на пролактин и се увеличава отделянето на пролактин освобождаващи фактори, между които важно значение имат тиреолиберинът, окситоцинът, вазоактивният интестинален пептид. Пролактинът повлиява прицелните клетки след свързване със специфични мембранни рецепторни белтъци. Естрадиолът увеличава броя на рецепторите, а прогестеронът ги намалява, което допринася за блокирането на лактацията по време на бременността. Ефектите на пролактина се потенцират от глюкокортикоидите.

Образуването на мляко се извършва постоянно, докато отделянето му става периодично. Негативното налягане, създавано при сукане, не е достатъчно за изтеглянето на млякото от алвеолите в главните събирателни каналчета на млечните жлези. Освободеният при дразнене на рецепторите на зърното на млечната жлеза при сукане окситоцин съкращава миоепителните клетки около алвеолите и това изтласква млякото към големите каналчета. Освобождаването на окситоцин се повлиява и по условнорефлексен път - напр. при плач на детето. Стресови стимули (страх, болка, студ) понижават секрецията на окситоцин. Миоепителните клетки са особено чувствителни към окситоцин през периода на кърмене. Увеличен е броят на контрактилните филаменти, както и на окситоциновите рецептори. При всяко сукане се стимулира секрецията на пролактин (Фиг. 17.13). Така количеството образувано и отделено мляко

е съответно на приетото от кърмачето.

Майчиното мляко има състав, който най-добре отговаря на нуждите на кърмачето. Съставено е от вода, масти, лактоза, белтъци, витамини, калций, фосфати. Първите пет дни след раждането в млякото има малко масти и лактоза, но е високо съдържанието на белтъци, включително имуноглобулини (особено имуноглобулин А) и лактоферин. Последният има бактерицидно действие. Счита се, че майчиното мляко стимулира развитието на имунната система на новороденото. Майчиното мляко съдържа голям брой антивирусни и антибактериални фактори - имуноглобулини, лизозим, съставки на комплемента, Т и В лимфоцити, макрофаги, полиморфонуклеарни левкоцити. Кърмените с майчино мляко деца са по-устойчиви на инфекциозни заболявания и на появата на диария. Съдържанието на незаменимата аминокиселина цистеин в майчиното мляко е високо за разлика от ниското съдържание в кравето мляко. Кърмането има предимства и за майката. Освобождаването на окситоцин при кърмене ускорява инволуцията на матката. Прекратяват се цикличните промени в яйчниците, което представлява естествена форма на контрацепция. Няма овулация и не възниква нова бременност. Така ресурсите на майката са насочени към новороденото, а не към нова бременност.

Кърмещата жена може да отделя до 1.5 литра мляко за денонощие. Отделят се големи количества масти, лактоза, калциеви соли, фосфати. При липса на съответен прием на калциеви соли, фосфати и витамин D, костите на майката прогресивно се декалцифицират, паращитовидните жлези хипертрофират. Проявяващата се през бременността декалцификация може твърде много да се засили през периода на кърмене. При кърмене е намалено базалното ниво на ЛХ, ФСХ и на естрадиола. Ниска е чувствителността на клетките на аденохипофизата, секретиращи ФСХ и ЛХ към гонадолиберина. Намалена е чувствителността на яйчниците към ФСХ и ЛХ. Основна причина за това е високото ниво на пролактина, поддържано от стимулирането на зърната на млечните жлези при кърмене.

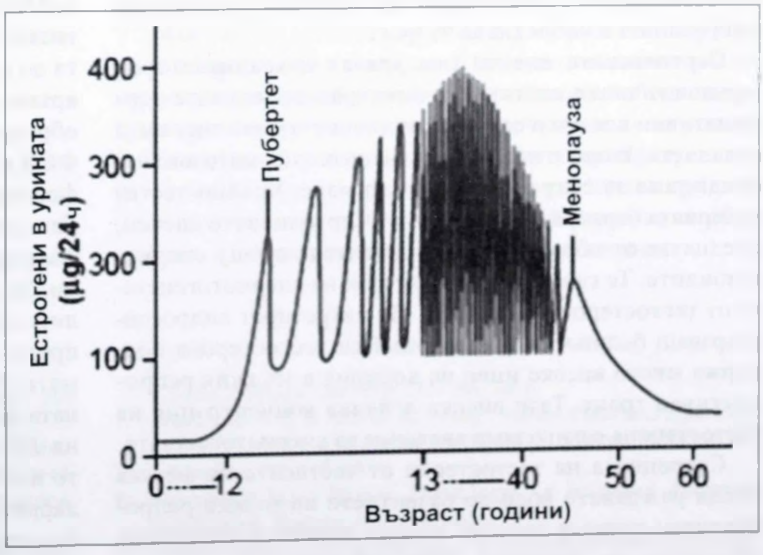
При прекратяване на кърменето постепенно спира образуването на мляко поради липса на стимули за секрецията на пролактин и окситоцин. Ако майката не кърми, овулацията и менструацията се появяват отново около 6 седмица след раждането.

Менопауза

През менопаузата се прекратява репродуктивната функция на жената. Менопаузата се предшества от период на нередовни цикли, намаление на нивото на естрогените, телесни и психически промени. Циклите се разреждат, менструацията постепенно се прекратява. Епителът на влагалището постепенно атрофира, вагиналната секреция намалява, отслабва кръвоснабдяването на матката и влагалището. Появяват се топли вълни, нощни изпотявания, главоболие, нарушение в съня, отслабва либидото. Периодът на преминаване от полова зрелост към прекратяване на репродуктивната способност се нарича ***климактериум.*** Преустановяването на менструалния цикъл у жени между 45-55 годишна възраст е резултат от изчерпване на ограничения брой фоликули в яйчниците, които съществуват при раждане и които в последствие могат да отделят зряла яйцеклетка. Прогресивно намаление на броя на фоликулите се наблюдава през целия живот. Повечето първични фоликули се губят в резултат на атрезия през репродуктивния живот на жената. Тази загуба на фоликули е основната причина за менопаузата. През менопаузата в яйчниците остават единични първични фоликули. Поради силното намаление на броя на фоликулите намалява образуването на естрогени (Фиг. 17.14).

Поради намаление на нивото на естрогените и нама-

Фиг. 17.13. Повлияване на образуването и отделянето на мляко



Фиг. 17.14. Промени в концентрацията на естрогените, екскретирани с урината, през живота на жената

леното образуване на инхибин се увеличава плазменото ниво на ФСХ и на ЛХ. Цикличните промени в яйчниците се прекъсват и менструалния цикъл отпада. Подобно на периода преди пубертета, който е от значение за телесното и психическото узряване на индивида, необходимо за износването на бременността, менопаузата също представлява период, през който се изключва възможността за бременност, но вече поради напредналата възраст на жената. Липсата на естрогени от яйчниците води до постепенна атрофия на гениталния апарат. Либидо обаче съществува поради действието на надбъбречните андрогени.

Обобщение

Фетус, който има ХУ хромозоми развива тестис, този с ХХ хромозоми развива яйчници. Ембрионалният тестис секретира тестостерон и Мюлеров инхибиращ фактор. Под тяхно действие първичната гонадна тъкан се диференцира в епидидим, семенни мехурчета, простата, ductus deferens. У женския фетус поради липса на тестостерон и на Мюлеров инхибиращ фактор от първичната гонадна тъкан се развиват матка, маточни тръби и влагалище.

Отключването на секрецията на гонадотропен освобождаващ хормон от хипоталамуса води до увеличена секреция на ЛХ и ФСХ, а с това на тестостерон у момчета и на естрогени и прогестерон у момичета и стартира пубертета. Гонадотропните хормони регулират гаметогенезата, секрецията на полови хормони, появата на пубертета, образуването и отделянето на мляко. Хормоните, образувани от гонадите и плацентата са част от ендокринната система. Половите хормони участват в регулацията на секрецията на гонадотропни хормони от предния дял на хипофизата. Секрецията на ФСХ се контролира от инхибините, образувани от Сертолиевите клетки, които имат важна роля в сперматогенезата. Секрецията на ЛХ се контролира от тестостерона образуван от Лайдиговите клетки на тестисите. Секрецията на тестостерона е относително постоянна и намалява не много силно в напреднала възраст.

Сертолиевите клекти осигуряват изхранването на герминативните клетки, фагоцитират дефектните герминативни клетки и секретират течността на семенните каналчета, която отнася образуваните сперматозоиди в епидидима за съхраненение и узряване. Кръвно-тестикуларната бариера, формирана от Сертолиевите клетки, предпазва от образуването на антитела срещу сперматозоидите. Те са мястото за контрол на сперматогенезата от тестостерона и от ФСХ. Те секретират андрогенсвързващ белтък, който свързвайки тестостерона поддържа много високо ниво на хормона в мъжкия репродуктивен тракт. Тази висока локална концентрация на тестостерона е от голямо значение за сперматогенезата.

Секрецията на тестостерон от тестисите на фетуса преди раждането води до развитието на мъжки репродуктивен тракт и външни полови органи и стимулира десцензуса на тестисите. През пубертета под влияние на тестостерона се развива мъжката полова система, започва сперматогенезата и се развиват вторичните полови белези. Тестостеронът има добре проявен анаболен ефект по отношение на белтъчната обмяна. Увеличава мускулната маса и стимулира развитието на костите, но същевременно затваря епифизите на дългите кости. Стимулира секрецията на мастните жлези. През пубертета андрогените стимулират развитието на мастните и потните жлези и на косменте фоликули. Андрогените участват в появата на либидо през пубертета и неговото поддържане през зрялата възраст.

Пубертетът при момичетата е свързан с преминаване от нециклична, относително слаба ендокринна функция на гонадите в състояние на циклична ендокринна и репродуктивна функция. Стимулирането на образуването на естрогени от гонадотропните хормони води до развитие на половите органи и на вторичните полови белези. През пубертета у момичетата се наблюдава появата на менструален цикъл (menarche) и развитие на млечните жлези (thelarche). Развитието на млечните жлези през пубертета се стимулира от естрогените, прогестерона, пролактина, глюкокортикоидите и растежния хормон. Естрогените стимулират отлагането на масти в млечните жлези и ханша. Те стимулират растежа на костите и поддържат минерализацията им. Освен това увеличават мускулната маса.

От началото на пубертета се установява редуване на две фази в дейността на яйчниците - фоликуларна фаза, която се характеризира с развитие на зрял фоликул и лутеална фаза, която се характеризира с наличие на жълто тяло. Редуването на циклите се прекъсва при настъпване на бременност и окончателно се прекратява през менопаузата. Промените в циркулиращото ниво на естрогените и на прогестерона през различните фази на цикъла на яйчниците предизвиква циклични промени в матката - т.нар. менструален цикъл. Манифестация на цикличните промени в матката е менструалното кръвотечение. Менструалният цикъл се състои от три фази: десквамационна фаза (менструация), пролиферационна фаза и секреционна фаза.

Функцията на яйчниците се контролира от гонадотропните хормони на предния дял на хипофизата - ФСХ и ЛХ и от инхибините и активините. Инхибините потискат секрецията на ФСХ от предния дал на хипофизата по класическия механизъм на отрицателната обратна връзка. Активините стимулират секрецията на ФСХ и образуването на естрогени в яйчниците. Ефектите на ФСХ и ЛХ зависят от фазата на овариалния цикъл. През фоликуларната фаза се образуват главно естрогени. Гонадотропните хормони са необходими за крайните фази на развитие на фоликула и секрецията на естрогени. За синтезата и секрецията на естрогени от фоликулите са необходими ЛХ и ФСХ, но секрецията зависи преди всичко от ЛХ. Нивото на циркулиращия в плазмата ЛХ постепенно нараства към края на фоликуларната фаза, защото за пълното потискане на секрецията на ЛХ са необходими естрогени и прогестерон. Докато ниското ниво на естрогените в началото на фоликуларната фаза потиска секрецията на ЛХ по механизма на отрицателната обратна връзка, то високото ниво на естрогени в края на фоликуларната фаза стимулира секрецията на ЛХ по механизма на положителна обратна връзка. Овулацията и последващото образуване на жъл-

то тяло се предизвиква от рязкото и масивно увеличение на секрецията на ЛХ. Образуването на хормони от жълтото тяло се регулира само от ЛХ. Под негово влияние жълтото тяло секретира прогестерон и естрогени, като особено високо е нивото на прогестерона. Той силно потиска секрецията на ЛХ и на ФСХ, което не позволява узряването на нов фоликул и появата на нова овулация през лутеалната фаза.

Под влияние на естрогените се развиват гениталите у момичетата, увеличава се масата на маточната мускулатура, кръвотока на матката, възбудимостта на маточната мускулатура, засилва се растежа на фоликулите на яйчника, увеличава се мотилитета на маточните тръби. Естрогените увеличават рецепторите за прогестерон в ендометриума. Определят появата и развитието на вторичните полови белези у жената. Участват в осъществяването на цикличните промени в ендометриума, влагалището и мукуса на шийката на матката. Естрогените имат анаболен ефект върху белтъчната обмяна, причиняват затваряне на епифизите на костите, понижават холестерола в плазмата и забавят развитието на атеросклероза. Естрогените предизвикват задръжане на соли и вода в организма особено преди менструация, правят по-течен секретът на мастните жлези.

Прогестеронът участва в осъществяването на цикличните промени на ендометриума, шийката на матката и влагалището. Основното действие на прогестерона е подготовката на ендометриума за имплантация на оплодена яйцеклетка. Той стимулира секрецията на жлезите на ендометриума, увеличението на кръвоносните съдове в ендометриума и натрупването на големи количества гликоген. Прогестеронът намалява контрактилитета на матката. Той намалява броя на рецепторите за естрогени, понижава възбудимостта на маточната мускулатура и чувствителността й към окситоцин. Стимулира развитието на алвеолите на млечните жлези и води до диференциране на подготвените от естрогените каналчета на млечните жлези. Прогестеронът потиска секрецията на ЛХ, потенцира инхибиращия ефект на естрогените и по този начин предотвратява появата на нова овулация. Води до умерено повишаване на базалната телесна температура, което продължава през цялата лутеална фаза.

С напредване на възрастта броят на фоликулите в яйчниците прогресивно намалява. Секрецията на естрогени и прогестерон силно отслабва и репродуктивната функция на жената се прекратява (менопауза). Периодът на преминаване от полова зрелост към прекратяване на репродуктивната способност се нарича климактериум.

За фетуса, плацентата изпълнява ролята на хранителна, дихателна и отделителна система.

Плацентата е важен, макар и временен ендокринен орган. Видът на секретираните хормони и тяхното количество зависи от фазата на бременността. В плацентата се образуват стероидни хормони (естрогени и прогестерон) и пептидни хормони – плацентарни варианти на освобождаващите хормони, образувани от хипоталамуса. Най-голямо е значението на плацентарния пептиден хормон, подобен функционално на ЛХ - човешки хорионгонадотропин (чХГТ). Той поддържа живота на жълтото тяло, защото отделянето на ЛХ от хипофизата е потиснато по механизма на отрицателната обратна връзка от високото ниво на прогестерона.

Жълтото тяло на бременността поддържа секрецията на естрогени и на прогестерон. Продължават промените в ендометриума, необходими за изхранването на имплантираната яйцеклетка. В мъжкия фетус чХГТ стимулира секрецията на тестостерон от феталния тестис и води до промени в репродуктивната му система от мъжки тип. В урината на бременната жена чХГТ може да бъде установен около една седмица след първата липсваща менструация, т.е. преди да може растящият ембрион да бъде установен с медицински преглед. Максималната секреция на чХГТ е около четвъртата седмица след края на последния менструален период, а към 10 седмица секрецията му намалява и се запазва такава до края на бременността. Плацентата също така образува човешки хорионсоматомамотропин 1 и 2. Това са плацентни варианти на растежния хормон и на пролактина, които съдействат за развитието на млечните жлези по време на бременността. Хормоните, образувани в плацентата имат решаваща роля за поддържането на бременността.

Млечната секреция се активира след отделяне на плацентата и рязкото спадане на нивото на естрогените и прогестерона. Образуването на мляко се извършва постоянно. Пролактинът поддържа образуването на мляко след като то е започнало. Отделянето на мляко става периодично при съкращение на миоепителните клетки от окситоцина, който се отделя чрез невро-ендокринен рефлекс, стимулиран при кърмене.

Майчиното мляко съдържа голям брой антивирусни и антибактериални фактори. Кърмените с майчино мляко деца са по-устойчиви на инфекциозни заболявания. Костната система на майката е източник за електролити необходими за развитието на плода и за образуването на мляко. По време на бременност се увеличава кръвния обем и минутния обем на сърцето. Дихателният обем намалява, но дихателната честота се увеличава.

Литература

1. White B.A., J.R.Harrison, L.M.Mehlmann: Endocrine and reproductive physiology.5-th Edition, Elsevier, 170-250, 2019.
2. Constanzo L.S. Physiology, 6-th Edition, Elsevier, 461-482, 2018.
3. Derrickson B.H.: Human Physiology. Willy Edition, 781-823, 2016.
4. Fox S.I.: Human Physiology. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 701-740, 2016.
5. Patton K.T., G.A.Thibodean: Structure and Function of the Body. 15-th Edition, Elsevier, 458-475, 2016.
6. Sherwood L.: Human Physiology: From cell to systems. 9-th Edition, Centage Learning, 715-766, 2016.
7. Windmaier E.P., H.Raff H., K.Strang.: Vander's Human Physiology: The mechanisms of body functions. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 595-642, 2016.
8. Sieverthorn D.U.: Human Physiology: An Integrated Approach, 7-th Edition, Pearson, 824-860, 2016.
9. Sembulingam K, P. Sembulingam: Essentials of Medical Physiology. 6-th Edition, Japee Brothers Medical Publishers, 455-518, 2012.
10. Boron W.F., E.L.Boulpaep: Medical Physiology. Saunders Elsevier, 2-nd Edition, 1111-1211, 2009.

ОБЩА ФИЗИОЛОГИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА 18.

Нервната система, заедно с еднокринната, представлява една от *регулиращите системи* в живия организъм. Тя контролира дейността на всички органи и системи и съгласува тяхната активност. Благодарение главно на нервната система, тъканите и органите в организма функционират като *единно цяло.*

Нервната регулация се характеризира с бързина и прецизност. Нервната система регистрира дори минимални изменения в околната и вътрешната среда на организма и реагира на тях по съответен начин. Това обезпечава *приспособяването (адаптацията)* на организма към изменящите се условия на външната среда и е едно от условията за просъществуването на индивида.

Общ преглед на функциите на нервната система

Най-общо функциите на нервната система могат да бъдат разделени на: сетивни, двигателни, вегетативни и висши (интегративни) функции.

В зависимост от това в осъществяването на кои функции взимат участие, в нервната система съществуват няколко основни дяла: сетивен, двигателен (моторен), вегетативен.

Посредством *сетивния дял* на нервната система човек получава информация за състоянието на външната и вътрешната среда на организма. Благодарение на *сетивните функции* на нервната система, човек опознава света в цялото негово многообразие: вижда заобикалящите го предмети, чувства издаваните от тях звуци и аромати, усеща допира им до своето тяло и т.н. Сетивните функции на нервната система лежат в основата на цялостната *познавателна (когнитивна)* дейност на човека.

Двигателният дял на нервната система контролира активността на напречно-набразденатa (скелетна) мускулатура. Преместването на едни части на тялото спрямо други, както и цялостното придвижване на човека в пространството са резултат от *двигателните функции* на нервната система. Висша форма на двигателна активност са прецизните движения на ръцете, които човек извършва при някои родове трудова дейност, при свирене на музикални инструменти, както и движенията на човешките гласни връзки при говор и пеене.

Вегетативният дял на нервната система контролира активността на вътрешните органи и на жлезите с вътрешна секреция. Вегетативните функции притежават относителна самостоятелност и независимост от дейността на кората на главния мозък, чиято активност се свързва със съзнателната, волева дейност на човека. Затова те не подлежат на волеви контрол. Действително: човек може волево да съкращава мускулите на крайниците си, но не и мускулите на сърцето или на стомаха си. Поради тази причина вегетативният дял на нервната система се нарича още *автономен. Вегетативните функции* участват в контролирането на такива важни страни от човешката дейност като работата на сърцето, белия дроб, храносмилателната и отделителната система, тонуса на кръвоносните съдове (а оттам - и стойността на кръвното налягане), функцията на потните, мастните и слюнчените жлези, на жлезите с вътрешна секреция и т.н.

Към висшите (интегративни) функции на нервната система се отнасят паметта, обучението, вниманието, човешката реч, съзнанието, поведението, мисленето. При реализиране на висшите функции на нервната система участват голям брой различни нервни структури – както подкорови, така и корови. Характерно е, обаче, *задължителното участие във всички случаи на кората на главния мозък и в частност, на нейните асоциативни зони.* Асоциативните зони на кората обработват *полимодална информация* – т.е. към една и съща асоциативна зона може да конвергира информация за различни сензорни модалности (зрителна, слухова и т.н.), както и информация, имаща отношение към регулация на движенията. Счита се, че този *комплексен анализ на разнородна информация*, който се извършва в асоциативните зони на кората, лежи в основата на висшите функции. При човека кората на крайния мозък е изключително добре развита, поради което говорим за т.н. *кортикализация* на функциите.

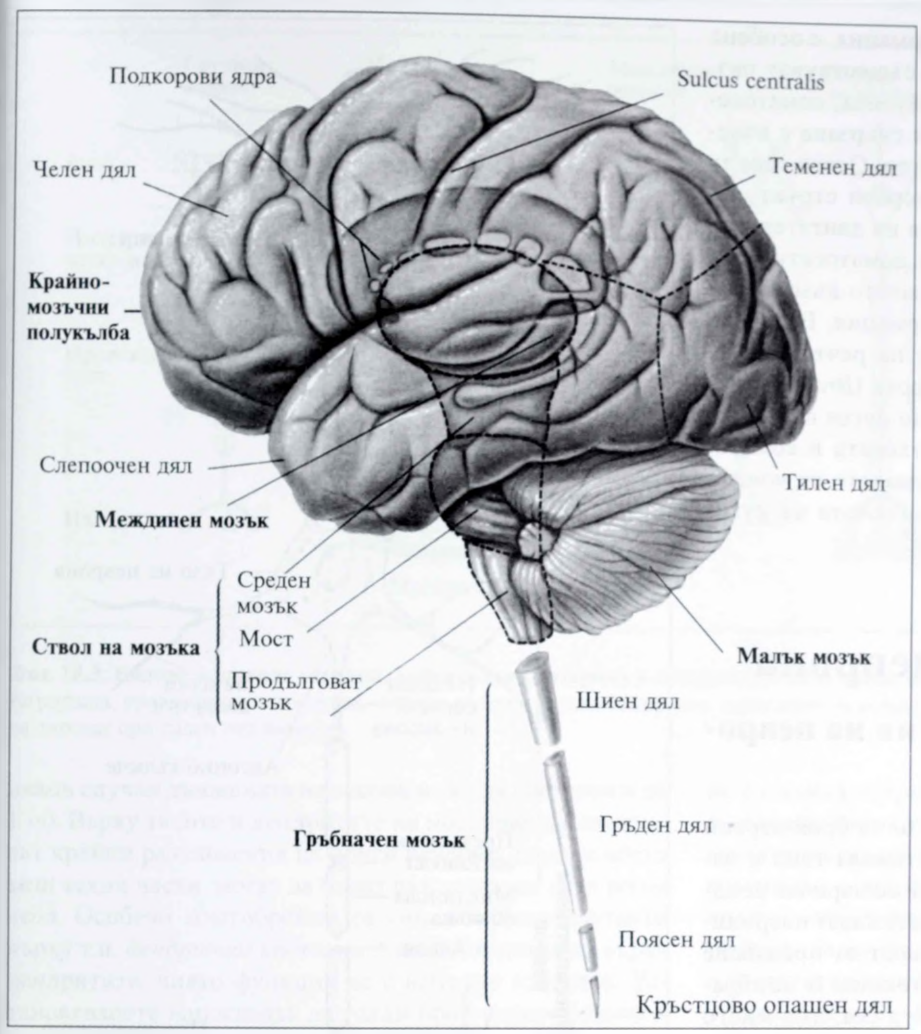
Висшите функции на нервната система са обект на изучаване не само от неврофизиологията, но и от редица други дисциплини, като невробиология, психология, когнитивни науки и др.

Функционална морфология на нервната система

Нервната система на човека се дели на централна и периферна. Към *централната нервна система (ЦНС)* се отнасят гръбначният и главният мозък, а към *периферната* - гръбначномозъчните и черепномозъчните нерви и съответните им ганглии.

Гръбначният мозък получава сетивна информация от кожата и от ставите, мускулите и сухожилията на туловището и крайниците, както и от редица вътрешни органи.Той контролира двигателната активност на мускулите на туловището и крайниците, а също така и някои вегетативни функции. Дели се на шиен (8 сегмента), гръден (12 сегмента), поясен (5 сегмента), кръстцов (5 сегмента) и опашен (1 сегмент) дял (Фиг. 18.1).

Главният мозък е изграден от четири големи дяла: мозъчен ствол, междинен, малък и краен мозък (Фиг. 18.1). При човека крайният мозък е развит толкова силно, че покрива почти изцяло останалите дялове. Те



Фиг.18.1. Централна нервна система - общ вид. Тези части на главния мозък, които се намират в дълбочина и са покрити от двете полукълба на крайния мозък, са представени с пунктир. С пунктир са представени също така и границите между теменния, тилния и слепоочния дял на полукълбата; границата между челния и теменния дял е *sulcus centralis*.

може да се видят само ако полукълбата на крайния мозък бъдат повдигнати и частично отстранени.

Мозъчният ствол, към който се отнасят продълговатия мозък, моста и средния мозък, може да бъде разглеждан като своеобразно продължение на гръбначния мозък.Той осъществява връзката между гръбначния мозък - от една страна, и междинния и крайния мозък - от друга. Мозъчният ствол получава сетивна информация от главата и шията и контролира тяхната двигателна активност. Тук се намират ядрата на 12-те черепно-мозъчни нерви.

В мозъчния ствол се разполага *ретикуларната формация*, която е представена от голям брой, разнородни по характер неврони, образуващи своеобразна "мрежа". Въпреки дифузния характер на ретикуларната формация, в нея могат да бъдат разграничени отделни ядра. Такива са например *nuclei raphe* - група ядра, разположени около срединната линия на мозъчния ствол, *вестибуларните ядра* и др. Характерно за ретикуларните неврони е, че техните аксони се разкланят многократно, достигайки до отдалечени една от друга области. Понякога един-единствен ретикуларен неврон чрез Т-образно разклонения си аксон може да повлияе активността както на редица таламични и хипоталамични неврони (*възходящи влияния*), така и на редица гръбначно-мозъчни неврони (*низходящи влияния*). Част от ретикуларните неврони са *мултимодални*: върху всеки от тях конвергират окончания, идващи от различни сетивни системи - зрителна, слухова, вестибуларна. Това придава неспецифичен характер на информацията, предавана по ретикуларната нервна мрежа (за разлика от специфичния характер на информацията, предавана по зрителните или по слуховите пътища например).

Ретикуларната формация има влияние върху много и различни страни от дейността на нервната система: 1) регулира състоянията на бодърстване и сън; 2) контролира двигателната активност, модулирайки изразеността на мускулния тонус; 3) координира работата на редица вътрешни органи: сърце, бял дроб и др.(класическият сърдечносъдов "център", дихателният "център", "центърът на гълтането" се разполагат в ретикуларната формация); 4) контролира усещането за болка, повлиявайки потока от болкова информация на нивото на задните рога на гръбначния мозък.

Междинният мозък, към който се отнасят двата таламуса и хипоталамуса, участва в обработката на сетивната и вегетативна информация. Таламусът е неизменна междинна "станция" по пътя на различните сетивни системи: той е свързан с обработка на зрителната, слуховата, вкусовата и т.н. информация. Хипоталамусът регулира редица вегетативни функции - работата на сърцето, на белите дробове и др., контролира телесната температура и работата на жлезите с вътрешна секреция. Той участва пряко в поддържане на постоянството на вътрешната среда на организма (хомеостазата). Като част от *лимбичната система* на мозъка, хипоталамусът има найтясно отношение към емоционалната сфера (състоянията на радост, гняв, страх и т.н.), сексуалната активност и размножаването.

Малкият мозък участва в запазване на равновесието и в координиране на движенията. Той съгласува активността на отделните мускулни групи, като придава на движенията плавност, точност и прецизност.

Крайният мозък, изграден от две *полукълба* и от няколко дълбоко разположени *подкорови ядра*, е най-добре развитата част на главния мозък. Подкоровите ядра участват главно в регулиране на двигателната активност. Двете полукълба и в частност кората, която ги покрива, се свързват със съзнателната, волева активност на човека.Топологичният принцип на организация, съгласно който всеки участък от нервната система

обработва точно определен тип информация, е особено добре изразен при кората. В кората съществуват различни зони: двигателна, зрителна, слухова, соматосетивна. Двигателната зона на кората е свързана с волевите съкращения на скелетните мускули. Освен това тя контролира дейността на онези подкорови структури, които имат отношение към регулация на двигателната активност. Зрителната, слуховата и соматосетивната зона на кората са свързани със осъзнатото възприемане на съответния тип сетивна информация. В лявото полукълбо се намират и центровете на речта: зоната на Вернике (*Wernicke*) и зоната на Брока (*Broca*). Първата от тях, разположена в близост до gyrus angularis, на границата между зрителната, слуховата и соматосетивната кора, е свързана с възприемането на човешката реч, а втората, разположена в основата на gyrus praecentralis - с възпроизвеждането й.

Физиология на неврона

Функционална морфология на неврона и видове неврони

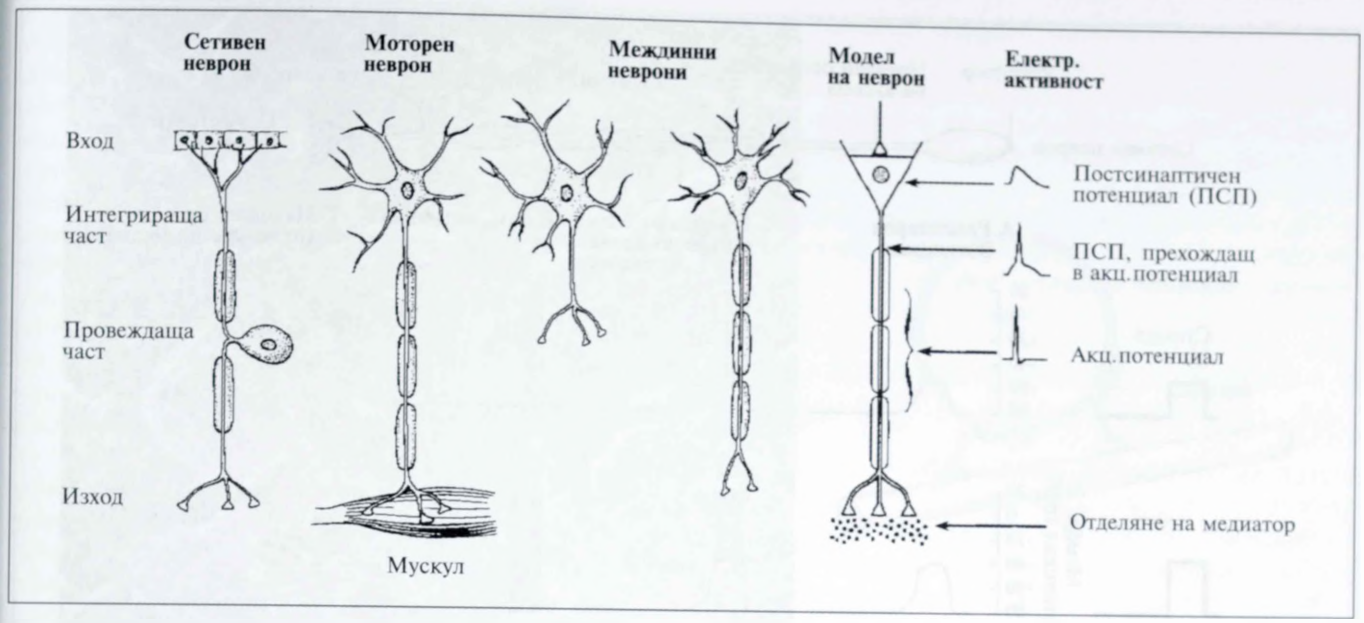
Нервната система е изградена от голям брой нервни клетки (неврони). Всеки неврон притежава тяло и израстъци (Фиг. 18.2). Късите израстъци се наричат дендрити, а по-дългият - аксон. Аксон притежават невроните, при които съществува необходимост от предаване на информацията на по-големи разстояния. В мембраната на аксона, която е електро-възбудима, има много потенциал-зависими йонни каналчета (вж. Гл. 4). При тяхното активиране възникват *акционни потенциали* - краткотрайни електрични сигнали със стандартна амплитуда и променяща се честота. Предаването на информацията между отделните неврони става именно под формата на акционни потенциали. Дендритите и сомата на неврона притежават електро-невъзбудими мембрани. В този тип мембрани преобладават лиганд-зависими йонни каналчета, при активирането на които възникват по-бавни електрични сигнали, наречени *постсинаптични потенциали* (ПСП). За разлика от акционните потенциали, ПСП не могат да се разпространяват на големи разстояния. Тяхната амплитуда намалява и те "затихват" на недалечно разстояние от мястото на възникването си *(разпространение с декремент)*. Достигайки до електро-възбудима част на мембраната, обаче, те може да породят акционен потенциал, който да продължи да се разпространява нататък.

Съществуват три основни типа неврони: двигателни (моторни), сетивни и междинни (Фиг. 18.3). *Двигателните неврони* (наричани още *мотоневрони)* предават информация от ЦНС към периферията: скелетните мускули, вътрешните органи, жлезите. Именно чрез двигателните неврони нервната система осъществява своите многостранни въздействия върху различните органи и системи. *Сетивните неврони* предават информация в обратна посока - от периферията (повърхността на тялото, вътрешните органи и т.н.) към ЦНС. *Междинните неврони (интерневроните)*, които са най-многобройни, осъществяват връзката между сетивните и двигателните неврони. Често като синоним на сетивен неврон се използва терминът „аферентен", а като синоним на двигателен – терминът „еферентен неврон".

Фиг. 18.2. Общ вид на неврона и взаимодействия между отделни неврони. Изобразени са различни видове синаптични контакти между невроните. Всеки аксон образува средно около 1000 синапса.

Отделните типове неврони притежават различна морфология (Фиг. 18.3).

Двигателните неврони, чиито тела се намират в предните рога на гръбначния мозък и в ядрата на черепно-мозъчните нерви, притежават множество фини дендритни разклонения и аксон с различна дължина (в



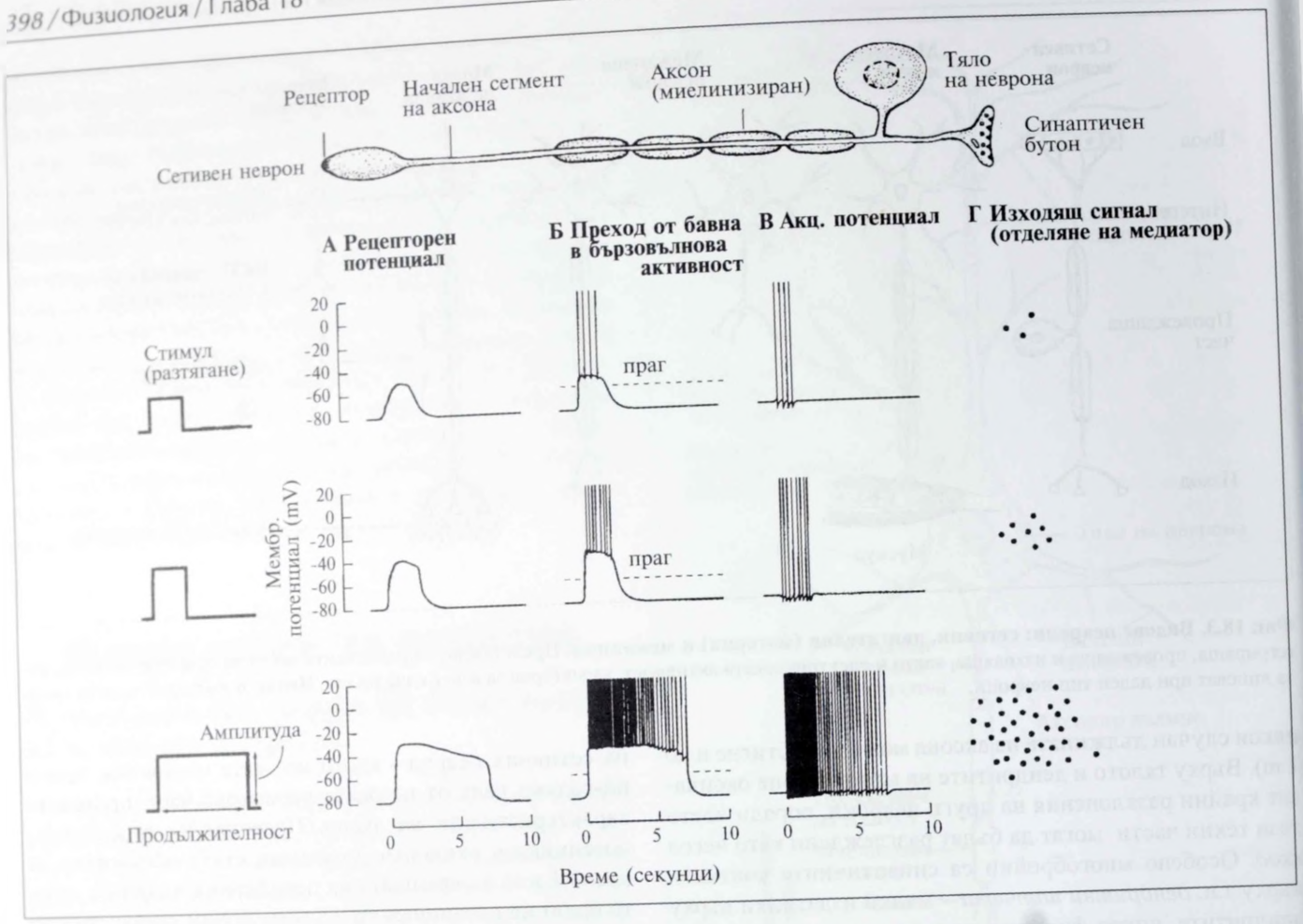
Фиг. 18.3. Видове неврони: сетивни, двигателни (моторни) и междинни. Представени са различните части на неврона: входяща, интегрираща, провеждаща и изходяща, както и електрическата активност, характерна за всяка една от тях. Някои от изброените части могат да липсват при даден тип неврони.

някои случаи дължината на аксона може да достигне и до 1 m). Върху тялото и дендритите на мотоневрона окончават крайни разклонения на други неврони, поради което тези техни части могат да бъдат разглеждани като негов *вход*. Особено многобройни са синаптичните контакти върху т.н. *дендритни шипчета* – малки издатинки върху дендритите, чиято функция не е напълно изяснена. Установяването напоследък на голям брой полирибозоми в дендритните шипчета дава основание да се предположи, че те вероятно участват в ремоделирането на синапсите и следователно – в механизмите на паметта. Аксонът на двигателния неврон е неговият *изход*, тъй като оттук информацията се насочва към други клетки. Подобно устройство имат и междинните неврони в ЦНС. Дължината на техните аксони варира в твърде широки граници.

Съвсем различно от гореописаното е устройството на **сетивните неврони**. Техните тела са разположени в гръбначно-мозъчните ганглии и в ганглиите на черепно-мозъчните нерви. От тялото на сетивния неврон излиза един израстък, който се разкланя Т-образно, като по-дългата част се насочва към периферията, а по-късата навлиза в ЦНС. Крайните разклонения на периферната част на израстъка изпълняват рецепторна функция. Понякога тези разклонения формират синапси със специализирани клетки, които изпълняват функцията на вторични рецептори. Мембраната на рецепторите е електро-невъзбудима мембрана. Преобладаващите йонни каналчета в нея са механо-зависими или лиганд-зависими, като отварянето им става под влиянието съответно на механично или химично дразнене. Възникналият под влиянието на дразнителя *рецепторен потенциал* е бавен потенциал. Той наподобява по своите характеристики постсинаптичните потенциали. Крайните периферни разклонения на сетивните неврони изпълняват функцията на вход на клетката. Неин изход е централната част на Т-образния й израстък, която формира множество синапси в ЦНС. Предаването на информацията от рецепторите до ЦНС става под формата на акционни потенциали. Т-образният израстък на сетивния неврон - както неговата централна, така и по-голяма част от неговата периферна част, притежава характеристиката на аксон. Преходът на рецепторния потенциал в акционен потенциал става обикновено на около 1 mm от краищата на периферния израстък, където броят на потенциал-зависимите йонни каналчета вече е достатъчно висок. Това обикновено съвпада с първото прекъсване на Ранвие при миелинизираните неврони.

Преработка на информацията в неврона: амплитудно и честотно кодиране

Както вече беше споменато, *невроните генерират два типа електрични отговори - бавни (рецепторни потенциали и постсинаптични потенциали) и бързи (акционни потенциали)*. В нервната система се извършва многократно преход от единия към другия тип активност. Какви са механизмите, които предотвратяват загубите при този преход и придават надеждност на процеса? Известно е, че бавните потенциали подлежат на ***амплитудно кодиране:*** тяхната амплитуда нараства с увеличаване на интензитета на дразнителя (при рецепторните потенциали) или на количеството отделен медиатор (при ПСП). Информативна стойност при бавните потенциали има именно амплитудата (Фиг. 18.4 А). Не е така при акционните потенциали. Тяхната амплитуда е стандартна, а се променя честотата им. Ако върху мембраната на аксона приложим няколко дразнителя с различен интензитет, то честотата на възникващите акционни потенциали ще нараства всеки път при увеличение на интензитета на дразнителя (***честотно кодиране***) (Фиг. 18.4В). При прехода от амплитудно към честотно кодиране по-големият по амплитуда потенциал води до възникване на акционни потенциали с по-висока честота (Фиг. 18.4 Б). Това е така, защото бавните потенциали с по-голяма амплитуда притежават по-стръмен преден фронт. Тъй като те нарастват по-бързо, мембраната достига по-рано във времето до критичното ниво на деполяризация. Затова акционните потенциали,



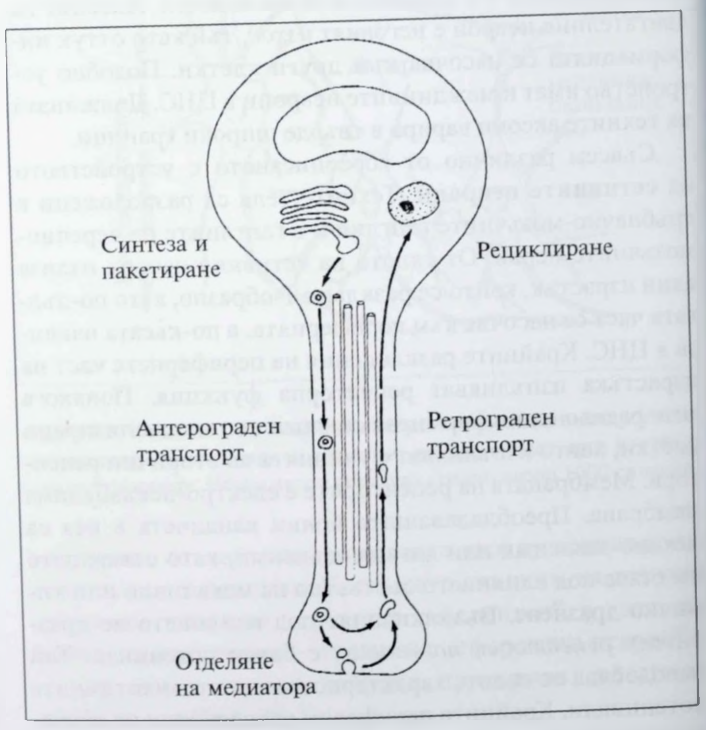
Фиг. 18.4. Бавновълнова и бързовълнова активност при неврона и преход от единия тип активност в друг. Представени са промените в бавновълновата (амплитудно кодиране; **А**) и бързовълновата активност (честотно кодиране; **Б, В**) при различни интензитети и продължителности на стимула. С увеличаване на интензитета на дразнителя (сравни първия и втория ред) нараства амплитудата на рецепторния потенциал и честотата на невроналния разряд. Количеството на отделения медиатор е изобразено схематично с точки (**Г**).

които възникват, следват един след друг с по-малък временен интервал помежду си, т.е. те са с по-висока честота. *Така, въпреки съществуването на различни начини на кодиране, съдържанието и смисълът на предаваната по неврона информация се запазва.* При двигателните и при междинните неврони преходът от амплитудно към честотно кодиране се извършва в областта на началната част на аксона, т.н. *аксонното хълмче* - мястото, където аксонът напуска сомата.Тази област е особено чувствителна (прагът й е много нисък), тъй като броят на потенциал-зависимите йонни каналчета на единица площ тук е най-голям. При сетивните неврони преходът от амплитудно към честотно кодиране става обикновено в областта на първото прекъсване на Ранвие на периферния край на аксона, в близост до мястото на отделяне на крайните му разклонения.

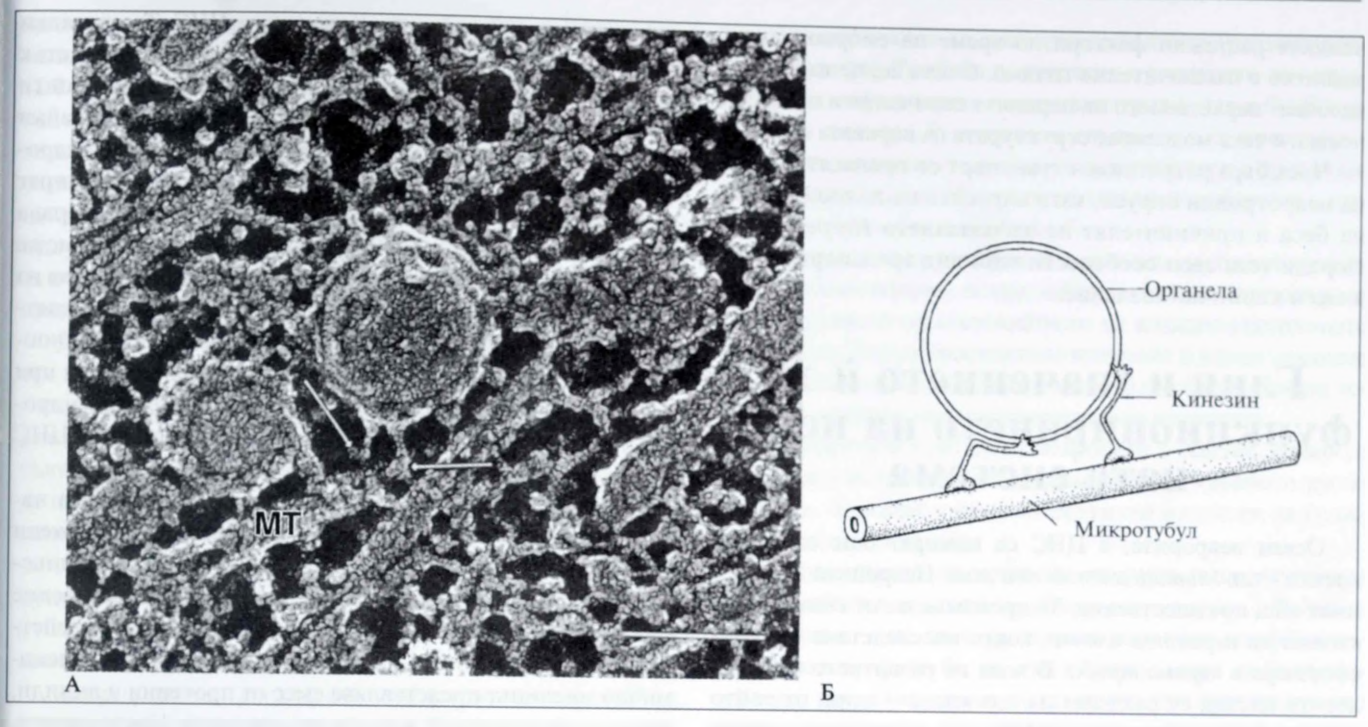
Аксонален транспорт

В неврона съществуват специфични транспортни механизми, които позволяват пренасянето на вещества в две посоки: от тялото на клетката към периферните окончания (*антерограден транспорт*) и от периферните окончания към тялото (*ретрограден транспорт*) (Фиг. 18.5).

Антерограден транспорт. Чрез този вид транспорт редица вещества, синтезирани и "пакетирани" в сомата на неврона, се пренасят в посока към периферията му.



Фиг. 18.5. Антерограден и ретрограден аксонален транспорт. Показано е придвижването на пълните с медиатор синаптични везикули от сомата на неврона към края на аксона (антерограден транспорт), отделянето на медиатора чрез екзоцитоза и връщането на празните везикули отново към сомата (ретрограден транспорт).



Фиг. 18.6. Участие на кинезина в бързия антероградeн аксонален транспорт. **А**. Електронно-микроскопска снимка на аксон от гръбначния мозък на плъх. Молекулата на кинезина притежава източена, пръчковидна структура. С единия си край тя се допира до пренасяната органела (големите кръгли образувания), а с другия - до микротубула (МТ). В местата на контакти с микротубула се забелязва окръгляне и залебеляване на кинезиновите молекули (посочено със стрелки). **Б** . Моделна схема на антероградния транспорт.

Част от тези вещества - медиаторите например, изпълняват сигнална функция: те се излъчват от неврона и чрез тях той осъществява контактите си с други неврони. Този род транспортни процеси в неврона обслужват неговата секреторна функция и следователно, не би трябвало да се различават съществено от подобни процеси в други клетки. Необходимостта, обаче, от пренасянето на вещества на огромни разстояния (аксоните на някои неврони надминават 1 m) придават особена специфичност на процеса.

В зависимост от скоростта на придвижване антероградният транспорт се дели на бърз и бавен. Чрез *бърз антероградeн транспорт* се пренасят полипептидните медиатори заедно със синаптичните везикули, както и редица мембранозни структури, представляващи части от синаптични везикули. Полипептидните медиатори, за разлика от ниско-молекулните медиатори, се синтезират в сомата на неврона и се пренасят до неговите крайни окончания, откъдето се излъчват, чрез бърз аксонален транспорт. Неговата скорост е 200 – 400 mm на ден. *Морфологичен субстрат на бързия аксонален транспорт са микротубулите*. Те представляват източени кухинни образувания с диаметър около 25 nm. Микротубулите са особено многобройни в аксона, където са подредени успоредно един на друг по неговата надлъжна ос. Всеки микротубул притежава 13 субединици, изградени от *тубулин*, които са подредени концентрично около една централна ос. Микротубулите може да бъдат разглеждани като своеобразни релси, по които се "плъзгат" транспортираните субстанции (Фиг. 18.6). Връзката между транспортираната частица - от една страна и микротубула - от друга, се опосредствява от *кинезина*, един белтък с АТФ-азна активност. Бързият аксонален транспорт зависи от окислителните процеси в клетката; той е вид активен транспорт. *Бавният антероградeн транспорт* се характеризира със скорост 0,5 - 5 mm в денонощие. Чрез този вид транспорт в неврона се пренасят редица разтворими протеини - *актин*, *тубулин*, *виментин*, *калмодулин*, *клатрин* и др. Част от тези протеини изпълняват структурна функция. Те представляват субединици на отделни елементи от невроналния цитоскелет. Така например актинът изгражда изключително фините *микрофиламенти* (диаметър 5 nm), а виментинът - малко по-едрите *неврофиламенти* (диаметър - 10 nm) на невроналния цитоскелет. Друга част от протеините като клатрин и калмодулин например, имат отношение към придвижването и изпразването на синаптичните мехурчета.

Ретроградeн транспорт. Чрез този вид транспорт се пренасят вещества в посока от краищата на нервните окончания към сомата на неврона. Това са предимно разпадни продукти, най-често резултат от разграждането на медиаторите, които се използват повторно за изграждането на нови съединения. По своите характеристики ретроградният транспорт е бърз аксонален транспорт. По подобие на бързия антероградeн транспорт, той също е асоциран с микротубулите. Веществата, които се пренасят, се пакетират в гранули, които се "плъзгат по микротубулните релси". Молекула-посредник в този процес, обаче, е не кинезина, а *динеина* - един друг белтък с изразена АТФ-азна активност.

В последните години се установи, че с бърз ретроградeн транспорт се пренасят и т.н. *невронални растежни фактори* - вещества, които се изработват от таргетните тъкани, поемат се от невроните и достигайки до сомата им, регулират техния растеж и развитие. Броят на описаните невронални растежни фактори е твърде голям. Различните тъкани изработват различни растежни фактори. Първият описан невронален растежен фактор е изолиран от слюнчените жлези и притежава подчертан афинитет към симпатиковите нервни влакна. Значението на невро-

налните растежни фактори по време на ембрионалното развитие е изключително голямо. Счита се, че именно те насочват нарастването на нервните окончания в правилна посока и така моделират структурата на нервната система.

Чрез бърз ретрограден транспорт се пренасят и редица невротропни вируси, като вирусите на полиомиелита, на беса и причинителят на заболяването *Herpes zoster*. Поради тези свои особености този вид транспорт притежава и клинично значение.

Глия и значението ѝ за функционирането на нервната система

Освен невроните, в ЦНС се намират още един вид клетки - т.н. *глиални клетки или глия*. Невроните и глията имат общ предшественик. Те произхождат от *стволовите клетки на нервната плочка*, която впоследствие се трансформира в *нервна тръба*. В хода на развитието си стволовите клетки се разделят на два клона – един, от който произхождат невроните и втори - от който произхождат глиалните клетки.

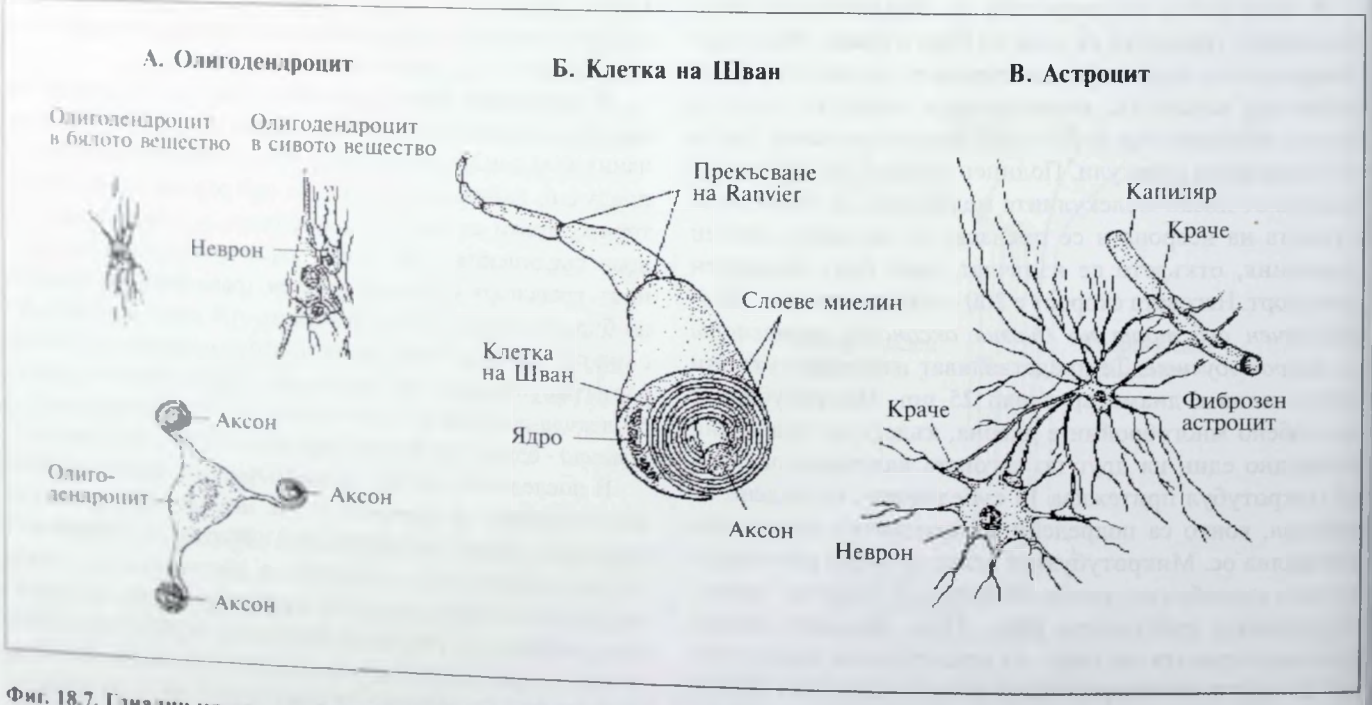
Глията изпълнява множество функции: нутритивни, метаболитни, защитни. Тя активно участва в създаването и поддържането на една среда, необходима за нормалното функциониране на невроните. Така, въпреки че няма пряко отношение към генерирането и провеждането на електричната активност, глията индиректно съдейства за нормалното извършване на този процес. Неврогланглиалните взаимоотношения са от изключително важно значение за нормалното функциониране на ЦНС.

Известни са главно три вида глиални клетки: олигодендроцити, астроцити и микроцити.

Олигодендроцити. *Олигодендроцитите образуват миелиновата обвивка на невроните в ЦНС.* Те са малки клетки с няколко израстъка (Фиг. 18.7 А). Всеки израстък на разположените в бялото вещество олигодендроцити се увива спираловидно около даден аксон, образувайки неговата миелинова обвивка. В този аспект олигодендроцитите приличат на *клетките на Шван*, които формират миелиновата обвивка на аксоните в периферната нервна система (Фиг. 18.7 Б). Един олигодендроцит, обаче, може да миелинизира множество аксони, докато всяка клетка на Шван е свързана само с един аксон. Израстъците на клетките на Шван служат и като своеобразна "регенерационна тръба", която насочва растежа на увредения аксон при травма. Тази способност не е изразена при олигодендроцитите, поради което увреждания на невроните в ЦНС най-често са невъзвратими.

Всъщност, всяка миелинова обвивка представлява няколко слоя от олигодендроцитни мембрани, разположени около съответния аксон. Тъй като между мембраните липсва цитоплазма, те идват в много близко съприкосновение една с друга, при което се създават условия за взаимодействие между молекулите на две съседни мембрани. Биохимично миелинът представлява смес от протеини и липиди, като съотношението е в полза на липидите. Както едните, така и другите се отличават с висока специфичност. Описани са няколко основни интегрални белтъка на миелина (които всъщност са белтъци на клетъчната мембрана на олигодендроцита). Те се характеризират с наличието на голям брой екстра- и интрацелуларно разположени вериги, които взаимодействат помежду си, създавайки мощни адхезивни сили между съседно разположените мембрани. Миелиновата обвивка се уврежда при болестта мултиплената склероза, при която е нарушено тежко предаването по нервите.

Астроцити. *Астроцитите са два вида: фиброзни и протоплазматични.* Първите се намират предимно в области, където преобладават аксоните, а вторите - в области със струпвания на клетъчни тела и дендрити. Характерно и за



Фиг. 18.7. Глиални клетки. А. Олигодендроцити в бялото и сивото вещество; миелинизация на три аксона от един олигодендроцит. **Б.** Миелинизация на аксон в периферната нервна система от клетка на Шван. **В.** Астроцит в ЦНС. Показани са връзките му с един неврон и с кръвоносен съд.

двата типа астроцити е наличието на клетъчен израстък, наподобяващ краче, който се опира в кръвоносен съд (Фиг. 18.7 В). Част от астроцитите притежават и втори израстък, който се опира най-често в сомата на неврона. Следователно, на астроцитите може да се гледа като на клетъчни елементи, опосредстяващи връзката между невроните - от една страна и кръвоносната система - от друга. Тази връзка е двупосочна: тя позволява както преминаването на глюкоза от кръвта към невроните, така и елиминиране на някои вещества от невроните към кръвната плазма (виж по-долу).

Дълго време се е считало, че астроцитите представляват морфологичен субстрат на кръвно-мозъчната бариера - тази преграда, която не позволява проникването на редица вредни съставки от кръвната плазма към мозъчната тъкан. Последните изследвания показват, че тази функция се изпълнява от плътните съединения между ендотелните клетки на кръвоносните съдове. Образуването, обаче, на тези плътни връзки между ендотелните клетки се индуцира от астроцитите. Следователно, астроцитите имат отношение, макар и непряко, към формиране на кръвномозъчната бариера.

Астроцитите регулират съдържанието на K^+ в екстрацелуларното пространство. Калиевите йони са резултат от нормалното функциониране на невроните. Те се натрупват в екстрацелуларното пространство при усилена невронална активност. Астроцитите захващат K^+ в случаите, когато екстрацелуларната му концентрация е повишена, благодарение на големия брой калиеви каналчета в клетъчната им мембрана. Тъй като отделните астроцити са свързани един с друг в обща мрежа посредством електрични синапси, навлезлите K^+ се преразпределят помежду им. Това "пространствено буфериране" на K^+ е от голямо значение за нормалното генериране на електрически импулси от невроните, защото увеличението на екстрацелуларната концентрация на K^+ би довело до деполяризация на невроните и до изменение на тяхната възбудимост.

Много автори описват астроцитите като своеобразни калиеви електроди. Стойността на техния мембранен потенциал зависи изцяло от екстрацелуларната концентрация на K^+. Мембраната на астроцитите не е еднакво пропусклива за калиевите йони по цялото си протежение. Тази особеност в пропускливостта на астроцитната мембрана позволява K^+ йони, които са навлезли в даден участък на астроцита, да го напуснат в друг. Тъй като пропускливостта за K^+ е най-висока в областта на израстъчето-краче на астроцита, което се допира до кръвоносен съд, най-често K^+ - йони биват отстранявани в кръвообращението. При това се идва до отпускане на гладката мускулатура на съда и вазодилатация. Показано е, че повишение на K^+ от 3 mM на 10 mM предизвиква увеличение на лумена на съда с 50%. Така астроцитите се включват в един локален авторегулационен механизъм: засилената невронална активност води до увеличение на кръвотока и повишено набавяне на O_2, т.е. постига се един баланс между метаболизъм и кръвоснабдяване.

Астроцитите участват в метаболизирането на медиаторите. Те имат способността да транспортират редици медиаторни съединения. Медиаторът, който е осъществил ефекта си, се захваща от астроцита, намиращ се в близост до синаптичната цепка и се транспортира вътреклетъчно. В астроцита той се подлага на определени биохимични въздействия, след което се прехвърля отново в пресинаптичното окончание за повторно използване (рециклиране на медиатора). Особено подчертано е участието на астроцитите във функциите на глутаматергичните и GABAергичните синапси. В астроцита глутаматът се превръща в глутамин, под каквато форма се транспортира в пресинаптичното окончание. Процесът се означава с термина *„глутамат – глутаминова совалка"*.

В астроцитите е установено наличието на големи количества *карбоанхидраза* - ензим, който изпълнява ключова роля при регулиране на постоянството на алкално-киселинното равновесие. Така астроцитите се включват и в поддържането на оптимално pH, създавайки максимално благоприятни условия за нормалното функциониране на невроните.

Астроцитите снабдяват невроните с лактат, който се образува в астроцита от постъпилата от кръвното русло глюкоза. Лактатът е пряк енергетичен източник за функциониращите неврони.

Напоследък все по-често се говори за съществуването на *метаболитна единица „астроцит – неврон"*. Нейното обособяване е не само функционално, но и морфологично. Демонстрирано бе, че всеки синапс може да бъде разглеждан като съвкупност от три елемента: пресинаптично нервно окончание, постсинаптично нервно окончание и глиална клетка (астроцит). Астроцитите плътно обгръщат всички синаптичните области. Тяхната гъстота е особено висока около дендритните шипчета и в прекъсванията на Ранвие, както и в областта на кръвоносните съдове.

При увреждания на нервната система се наблюдава появата на един специален вид астроцити, наречен *реактивен астроцит*. Тези глиални клетки имат способността да фагоцитират дебриса (остатъците от увредените неврони) и да "прочистват" околността. Образуването на глиалния цикатрикс (белег) след травма се дължи на струпването на голямо количество реактивни астроцити на мястото на увреждането.

Микроцити. *Микроцитите изграждат т.н. микроглия.* Произходът на микроцитите се различава от този на останалите глиални клетки. Те не произлизат от нервната плочка, както олигодендроцитите и астроцитите. Приема се, че те са *костно-мозъчни моноцити*, навлезли в мозъка в ранните етапи от неговото развитие.

Микроцитите представляват "имунната система" на мозъка. Тяхната активност силно нараства при травми на нервната система. Активираните микроцити се променят морфологично, мигрират към мястото на увреждането и започват да поглъщат чрез фагоцитоза проникналите чужди агенти или увредените мозъчни клетки (дебрис). Детайлното изучаване на микроглията в последните години показва, че старото схващане за мозъка като „привилегирован" в имунно отношение орган е невярно. Мозъкът, така както и други органи, е място, където се осъществяват редица реакции от типа „антиген – антитяло".

Микроцитите отделят също така и голям брой *цитокини* и *растежни фактори*, посредством които участват в глиогенезата и ангиогенезата.

Рефлексна дейност на нервната система

Въпреки изключителното си многообразие, преобла-

давашата част от дейността на нервната система представлява по своята същност *рефлексна дейност. Рефлексът е отговор на организма на настъпили промени във външната или вътрешната среда, в осъществяването на който участва нервната система.* Да вземем за пример сравнително простия *рефлекс на отдръпване*: докосването с ръка на горещ предмет води рефлекторно до отдръпване на ръката или настъпването с крак на кабарче предизвиква съкрашение на мускулите на бедрото и повдигане на крака и т.н. Така чрез рефлекса на отдръпване става отстраняването на индивида от обекти с увреждащ характер.

Рефлекторни по своя характер са движенията на стомаха и червата, секрецията на стомашен и чревен сок, изпразването на пикочния мехур и дебелото черво и т.н. В тези случаи секрецията на жлезите и съкращението на гладката мускулатура настъпват в отговор на дразнения, изхождащи от съдържимото, което изпълва съответните кухи органи. Постепенното изпълване на пикочния мехур, например, води до разтягане на стените му. При това се дразнят разположените там стреч-рецептори. Възникналото възбуждане се предава до кръстцовите сегменти на гръбначния мозък. Оттук се изпраща възбуден сигнал за съкращение на гладката мускулатура на стените на мехура и за отпускане на сфинктера му, вследствие на което мехурът се изпразва.

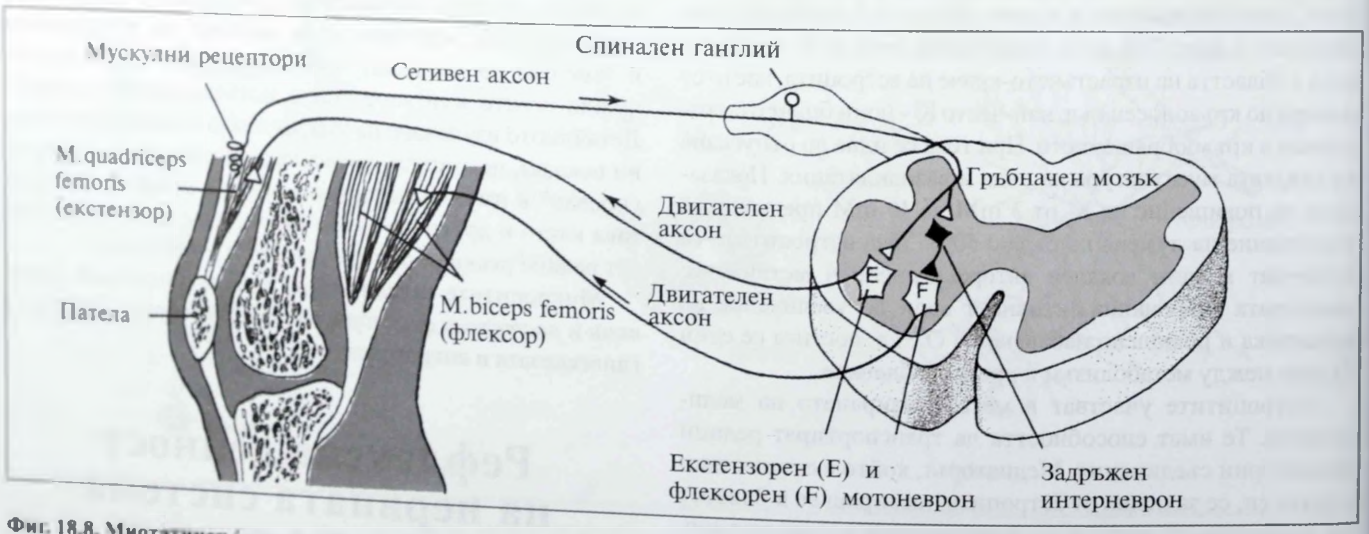
Морфологичен субстрат на рефлекса е *рефлексната дъга. В най-общ план всяка рефлексна дъга е изградена от няколко части: 1) рецептори; 2) сетивен (аферентен) неврон; 3) междинни неврони; 4) двигателен (еферентен) неврон; 5) изпълнителен орган (ефектор)* (Фиг. 18.8).

Рецепторите са възприемащата част на рефлексната дъга. Те представляват крайни разклонения на сетивните неврони или специализирани клетки, свързани с тях. Въздействащите дразнители (механични, химични, термични и др.) водят до възбуждане на рецепторите. Възникналото възбуждане се предава по израстъците на сетивните неврони, чиито тела се намират в гръбначно-мозъчните ганглии и в ганглиите на черепно-мозъчните нерви, до централната нервна система (ЦНС). Всяка рефлексна дъга има свое представителство в определен участък на ЦНС. Понякога този участък се нарича образно център на съответния рефлекс. Тук съществуват един или няколко междинни неврона, които осъществяват връзката между сетивните и двигателните неврони. Телата на двигателните неврони са разположени в предните и странични рога на гръбначния мозък или в двигателните ядра на главния мозък. Аксоните на двигателните нерви достигат до съответния изпълнителен орган (ефектор), който може да бъде скелетен мускул, кръвоносен съд или жлезиста клетка.

Съществуват рефлексни дъги с различна сложност. Те се различават главно по броя на междинните неврони в рефлексната дъга. При рефлекса на отдръпване междинният неврон е един. При миотатичните (стреч) рефлекси - една група с изключително клинично значение, въобще липсва междинен неврон (Фиг. 18.8). Тук сетивният неврон образува директен синаптичен контакт с двигателния неврон, като цялата рефлексна дъга е изградена от два неврона. В някои случаи броят на междинните неврони може да бъде изключително голям, като те може да са разположени както в един-единствен сегмент, така и в няколко съседни сегмента на гръбначния мозък, а понякога може да преминават и в главния мозък.

В зависимост от местоположението на рецепторите рефлексите се разделят на три групи: 1) интерорецептивни; 2) екстерорецептивни; 3) проприорецептивни. При интерорецептивните рефлекси рецепторите са разположени във вътрешните органи, в кръвоносните съдове и в някои мозъчни структури, при екстерорецептивните - в кожата и лигавиците, а при проприорецептивните - в мускулите, ставите и сухожилията.

В зависимост от вида на ефектора рефлексите се подразделят на двигателни (моторни), съдодвигателни и секреторни, а в зависимост от начина на изработването им - на безусловни и условни. Безусловните рефлекси са вродени, те са проявени във всички представители на даден животински вид. Условните рефлекси са придобити: те се изработват в хода на индивидуалния живот и са специфични за всеки индивид поотделно. Според своята биологична значимост рефлексите се подразделят на хранителни, отбранителни, полови, ориентировъчни и т.н. *Инстинктът* представлява сложна система от безусловни рефлекси, изпълняващи важна биологична функция. Различаваме майчин инстинкт, инстинкт за самосъхранение, инстинкт за размножаване и др.



Фиг. 18.8. Миотатичен (стреч) рефлекс. Показана е двуневронната рефлексна дъга на коленния рефлекс.Със стрелки е посочена посоката на разпространение на възбудните импулси. Означени са също така задръжните влияния, вървящи към мускула антагонист (реципрочна инервация), реализиращи се чрез една триневронна рефлексна дъга..

Организация на невроните в нервни мрежи. Принципи на обработка на информацията в нервните мрежи

Както беше изтъкнато вече (виж гл. 4 - Синапси), всеки неврон осъществява множество синаптични контакти с други неврони. В част от тези синапси даден неврон може да бъде постсинаптичен, а в други - пресинаптичен елемент, т.е. в едни случаи разглежданият неврон е подложен на въздействия, а в други случаи - самият той повлиява активността на други неврони (Фиг. 18.2). По такъв начин всеки неврон е включен в една своеобразна *нервна мрежа* и представлява един от елементите, съставящи тази мрежа. Понятието нервна мрежа има донякъде условен характер. В едни случаи то може да бъде приложено към сравнително ограничен брой неврони - например, невроните, участващи в реализирането на даден рефлекс. В други случаи същото понятие може да бъде приложено към по-голяма група от неврони - например, към невроните, изграждащи малкия мозък или ствола на мозъка и т.н. Въпреки условността на понятието, неговото използване дава редица предимства при изучаване на функциите на нервната система, а точният смисъл, в който то е употребено, става ясен от контекста.

Невроните, които участват във формирането на дадена нервна мрежа, може да бъдат с различна динамична характеристика – с *фазичен (краткотраен)* или *тоничен (дълготраен) разряд*, със или без спонтанна активност. Характерът на взаимодействията между тях – *възбуден* или *задръжен*, също може да варира. Това създава специфика на всяка една нервна мрежа и на начина на обработка на информацията в нея. Особено място в този контекст намират невроните със *спонтанна (фонова) активност*. Характерна за тях е способността им да генерират акционни потенциали спонтанно, без да бъдат активирани от външни стимули или други неврони. Това е вътрешно качество на тези неврони, дължащо се на флуктуации в нивото на мембранния им потенциал на покой, който - при достигане на критичното ниво на деполяризация, поражда акционен потенциал. Спонтанната активност може да бъде изчислена като брой импулси за единица време. Възбудни влияния върху тези неврони водят до повишаване на честотата, а задръжните влияния – до понижаване на честотата на генерираните от тях акционни потенциали.

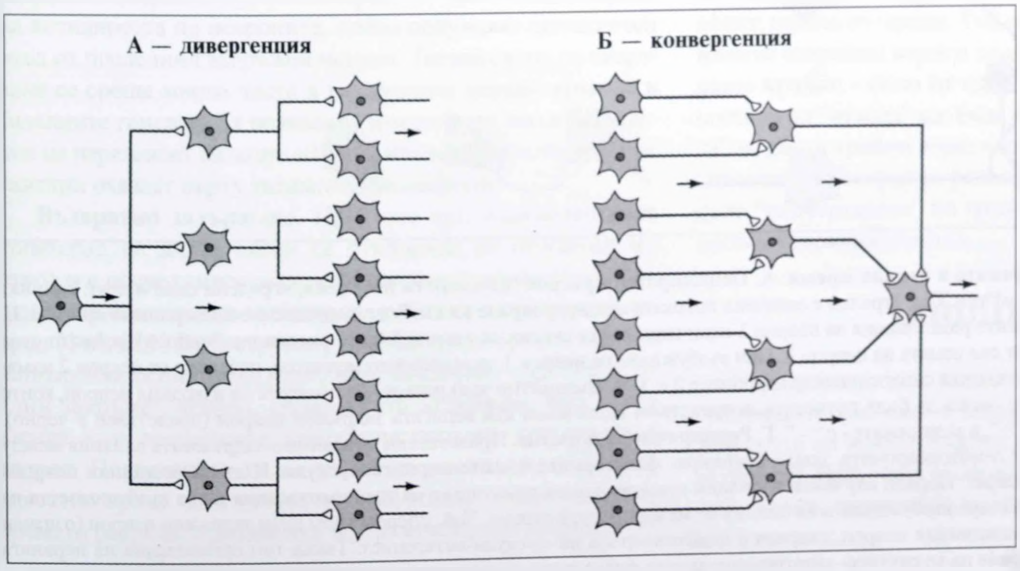
Въпреки многообразието от синаптични връзки между невроните в дадена нервна мрежа, взаимодействията между тях може да бъдат сведени към няколко основни принципа на свързване: конвергенция, дивергенция, осцилиращи (реверберериращи) кръгове. Те ще бъдат разгледани последователно по-надолу.

Конвергенция

При този тип взаимодействие активността от няколко неврона се насочва към един-единствен изходен неврон (Фиг. 18.9 Б). Броят на невроните, които конвергират към изходния неврон, може да варира. Тази структурна схема създава условия за пространствена и временна сумация и позволява върху мембраната на изходния неврон да си взаимодействат няколко процеса. В подобен начин на свързване участват невроните от възходящата част на мрежестата формация. Към всеки един от тях конвергират няколко различни по характер сетивни неврона. Т.е. всеки неврон от възходящата част на *formatio reticularis* получава вход от няколко сетивни системи (зрителна, слухова и т.н.), което им придава полимодален характер.

Дивергенция

При този тип взаимодействие активността на един-единствен неврон се насочва към няколко изходни неврона, чиито брой може да варира (Фиг. 18.9 А). Големият брой колатерали, които притежават аксоните на някои неврони представлява морфологичен субстрат на дивергенцията. Този тип взаимодействие между невроните улеснява бързото разпространение на възбудния процес сред големи невронни популации. Характерен е за въздействията, които възходящата активираща формация оказва върху коровите неврони. Преходът от сън към бодро състояние настъпва



Фиг. 18.9. Организация на невроните в нервна мрежа: А. Дивергенция; Б. Конвергенция. Със стрелки е обозначена посоката на разпространение на нервната активност.

сравнително бързо, благодарение на силно изразения дивергентен характер на възбудните въздействия, които невроните на ретикуларната формация оказват върху коровите неврони.

Осцилиращи (ревербер!ращи) кръгове

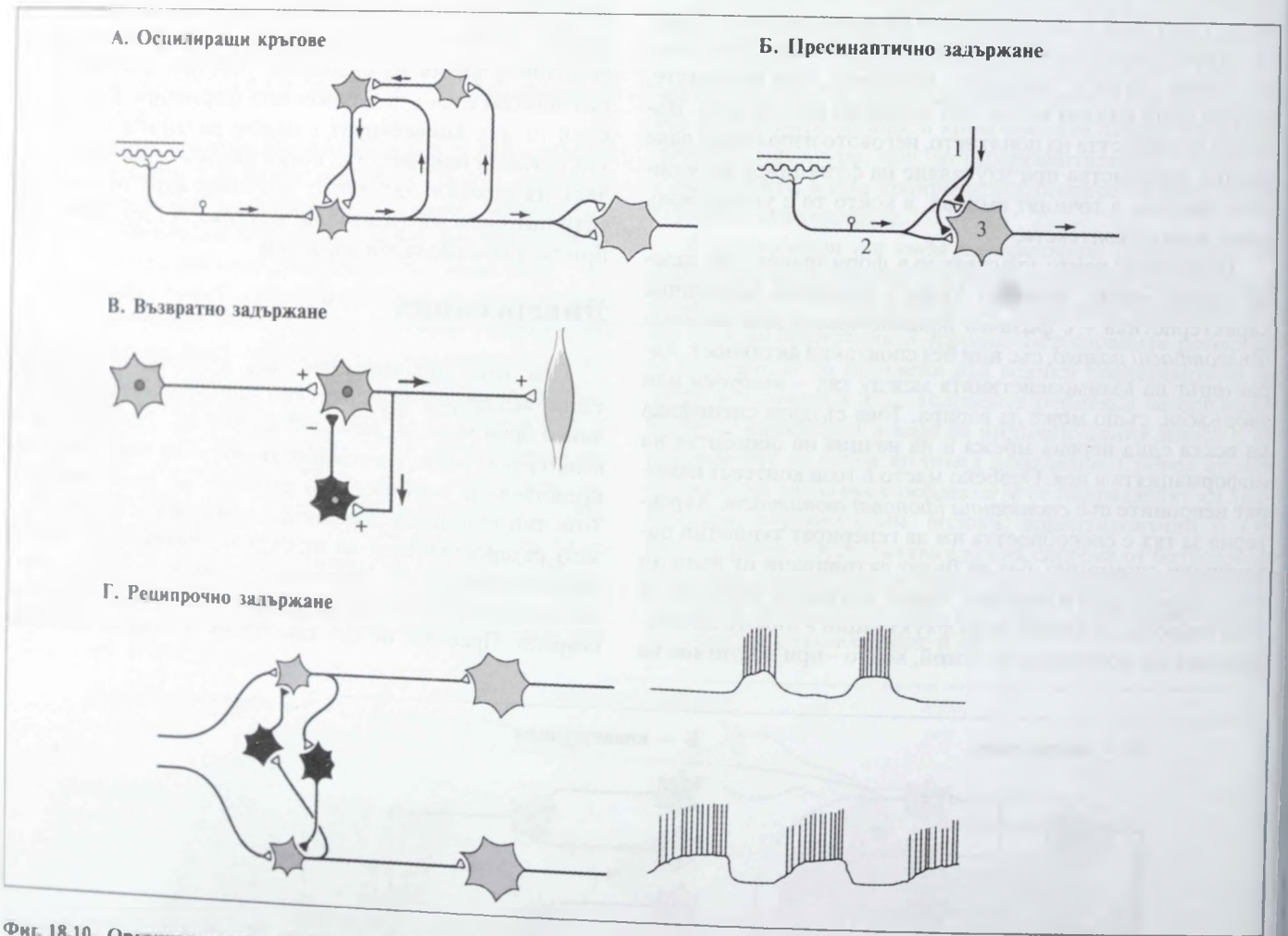
При този тип взаимодействие група неврони са свързани верижно в кръг така, че последният неврон от групата образува синаптичен контакт с първия неврон, от който тръгва разпространението на възбудния процес (Фиг. 18.10 А). Такава организация на нервната мрежа създава условия за циркулиране на възбуждането в кръг. Веднъж възникнали, импулсите може да се разпространяват вътре в един осцилиращ кръг в течение на секунди, минути, а понякога и часове. Осцилиращи кръгове с различна сложност представляват морфологичен субстрат на краткотрайната памет.

Задържане в централната нервна система. Видове задържане

Обработката на информацията в представените по-горе структурни невронни схеми може да бъдат видоизменяна, благодарение на включването на различни по характер задръжни процеси. В една и съща като структура нервна мрежа включването на различни задръжни влияния може да насочва протичането на възбуждането в една или друга посока.

По своя механизъм на реализация задържането се проявява главно в две форми: постсинаптично и пресинаптично. Съществуват още възвратно, реципрочно и латерално задържане. Отношение към задръжните процеси има и т.н. дезинхибиция, която води до снемане на задържането.

Постсинаптично задържане. При този тип задържане даден неврон, наречен *задръжен неврон*, предизвиква хиперполяризация на соматичната или на дендритната мембрана на друг неврон. Възникналият във втория неврон



Фиг. 18.10. Организация на невроните в нервна мрежа: А. Осцилиращи кръгове Показани са два кръга, вградени един в друг, единият изграден от два неврона, а другия - от три. Със стрелки е означена посоката на циркулиране на възбудния процес в осцилиращите кръгове. **Б. Пресинаптично задържане.** Крайните разклонения на неврон 1 окончават върху аксона на неврон 2 (аксо-аксонални синапси), който от своя страна формира синаптичен контакт със сомата на неврон 3. При възбуждане на неврон 1 количеството медиатор, отделено от неврон 2 намалява, при което се затруднява предаването в синапса между невроните 2 и 3. **В. Възвратно задържане**. Активноста на изходния неврон, който в случая инервира скелетен мускул, може да бъде потисната посредством включения във веригата задръжен неврон (представен в черно). Възбудните влияния са означени с "+", а задръжните - с " - ". **Г. Реципрочно задържане**. Представени са взаимно-задръжните влияния между два междинни неврона, свързани с α-мотоневроните, които инервират флексорните и екстензорните мускули. И двата междинни неврона получават тонична входяща импулсация. Поради случайни вариации във времето на пристигане на тази импулсация и във възбудимостта на двата неврона, в даден момент превалира възбуждането на единия от междинните неврона. Той, посредством един задръжен неврон (означен в черно), потиска активността на междинния неврон, свързан с α-мотоневрона на мускула-антагонист. Такъв тип организация на нервната мрежа осигурява посменно активиране на мускулите- антагонисти: когато флексорите са съкратени, екстензорите са отпуснати и обратно.

задръжен постсинаптичен потенциал (ЗПСП) отдалечава мембранния потенциал от критичното ниво на деполяризация и затруднява генерирането на акционни потенциали от втория неврон. Най-честата причина за възникване на ЗПСП е отварянето на хлорни или калиеви каналчета. Медиаторите, които предизвикват генериране на ЗПСП, се наричат *задръжни медиатори*. Такива са GABA, глицинът и др. (виж гл. 4 Синапси). Трябва да се отбележи, обаче, че ключова роля при генерирането на ЗПСП притежават не толкова медиаторите, колкото мембранните рецептори, които пряко или косвено контролират активността на хлорните и калиевите каналчета. Един и същ медиатор, свързващ се с различни мембранни рецептори, може да предизвика в едни случаи ЗПСП, а в други - ВПСП (какъвто е случаят с ацетилхолина и норадреналина например). С оглед на това от терминологична гледна точка най-правилно е да се говори за *задръжен синапс*, при което се взема предвид както естеството на медиатора, така и естеството на мембранните рецептори, с които той се свързва.

Пресинаптично задържане. Морфологичен субстрат на пресинаптичното задържане е аксо-аксоналният синапс (Фиг. 18.10 Б). При този тип задръжно взаимодействие крайните разклонения на аксона даден неврон завършват върху аксона на друг (втори) неврон в област, намираща се в непосредствена близост с мястото, където вторият неврон образува синаптична контакт със следващия, трети поред неврон. Следователно, пресинаптичното задържане се развива в една миниатюрна нервна мрежа от три неврона. Приема се, че пресинаптичното задържане предизвиква намаление на количеството отделен медиатор от втория неврон, в резултат на което се затруднява предаването в синапса между втория и третия неврон. Непосредствената причина за намаленото отделяне на медиатор от втория неврон е затварянето на калциевите каналчета в мембраната му. Точният механизъм на въздействие върху калциевите каналчета е все още неизяснен.

Дезинхибиция (снемане на задържането). Дезинхибиция се наблюдава, когато един задръжен неврон осъществява синаптичен контакт с друг задръжен неврон. Активирането на първия задръжен неврон води до снемане на задържането, което вторият задръжен неврон оказва върху структурите, намиращите се в синаптична връзка с него. Всъщност, дезинхибицията представлява задържане на задръжен неврон и крайният ефект от нея е стимулиране на активността на невроните, които получават синаптичен вход от последния задръжен неврон. Такава схема на свързване се среща много често в различните нервни кръгове в базалните ганглии. Тя позволява модулиране по сила и степен на изразеност на задръжните влияния, които базалните ганглии оказват върху таламичните неврони.

Възвратно задържане. При този тип взаимодействие колатерал на даден аксон се отклонява от основния му ствол и с посредничеството на един задръжен неврон, осъществява синаптичен контакт със собствения (изходен) неврон (Фиг. 18.10 В). В структурно отношение организацията наподобява осцилиращ кръг, но е включено участието на един задръжен неврон. Възвратното задържане има отношение към временните характеристики на невроналния разряд. Потискането на активността на изходния неврон известно време след неговото възбуждане ограничава във времето разряда, придавайки му фазичен (краткотраен) характер. Възвратното задържане може да бъде реализирано в различни по сложност нервни мрежи. Понякога се задържа активността не на най-близкия неврон, а на някой от предшестващите неврони, участващи във формирането на дадена невронална верига.

Реципрочно задържане. Намира израз в това, че между две невронални вериги съществуват взаимно-задръжни взаимодействия, осъществяващи се посредством задръжни неврони (Фиг. 18.10 Г). Всеки път, когато активността на невроните от едната невронална верига е повишена, активността на невроните в другата е потисната и обратно. Такъв тип взаимодействия са характерни за случаите, при които е необходима посменна активация на невроните в две невронни популации. При ходенето, например, е налице редуване на съкращенията на флексорните и екстензорни мускулни групи. Това се постига благодарение на съществуващото реципрочно задържане между невроналните вериги на флексорите и екстензорите. Затова всеки път, когато α-мотоневроните на флексорите са възбудени, α-мотоневроните на екстензорите са потиснати и обратно (виж също Фиг. 18.8).

Латерално задържане. Състои се в такъв тип взаимодействия между паралелно разположени неврони (или невронни вериги), при които всеки неврон задържа (посредством задръжни неврони) съседните, странично разположени от него неврони (Фиг. 18.11). Степента на задръжното действие, което даден неврон оказва върху съседите си, е пропорционална на неговата активност. Т.е. колкото по-силно е възбуден даден неврон, толкова по-силно той потиска активността на съседните неврони. Латералното задържане като основен принцип при обработка на информацията е широко застъпено в зрителната система. Благодарение на него се постига подчертаване на контурите и границите на зрителния образ, вследствие на което се подобрява неговото качество. Подчертаването на контурите се постига поради следната причина. Да допуснем, че на "входа" на пет паралелно-разположени невронни вериги в ретината постъпва един и същи сигнал, т.е. че фоторецепторите, които се намират на входа на всяка верига, се осветяват в една и съща степен (фиг. 18.11). Възникналата на входа на всяка една от тези вериги активност започва да се разпространява по дължината на веригата, но също така и встрани към задръжните неврони. Активността на "изхода" на всяка невронна верига ще бъде сума от собственото възбуждане и от задръжния ефект, идващ отстрани. Тъй като трите централно-разположените невронни вериги се задържат от двете си страни, а двете крайни - само от едната, разпределението на активностите на "изхода" ще бъде нееднакво. Сигналът на "изхода" на двете крайни вериги ще бъде по-силен, отколкото на "изхода" на централно-разположените вериги, т.е. налице е едно "подчертаване" на границата между стимулирания и нестимулирания участък.

Обобщение

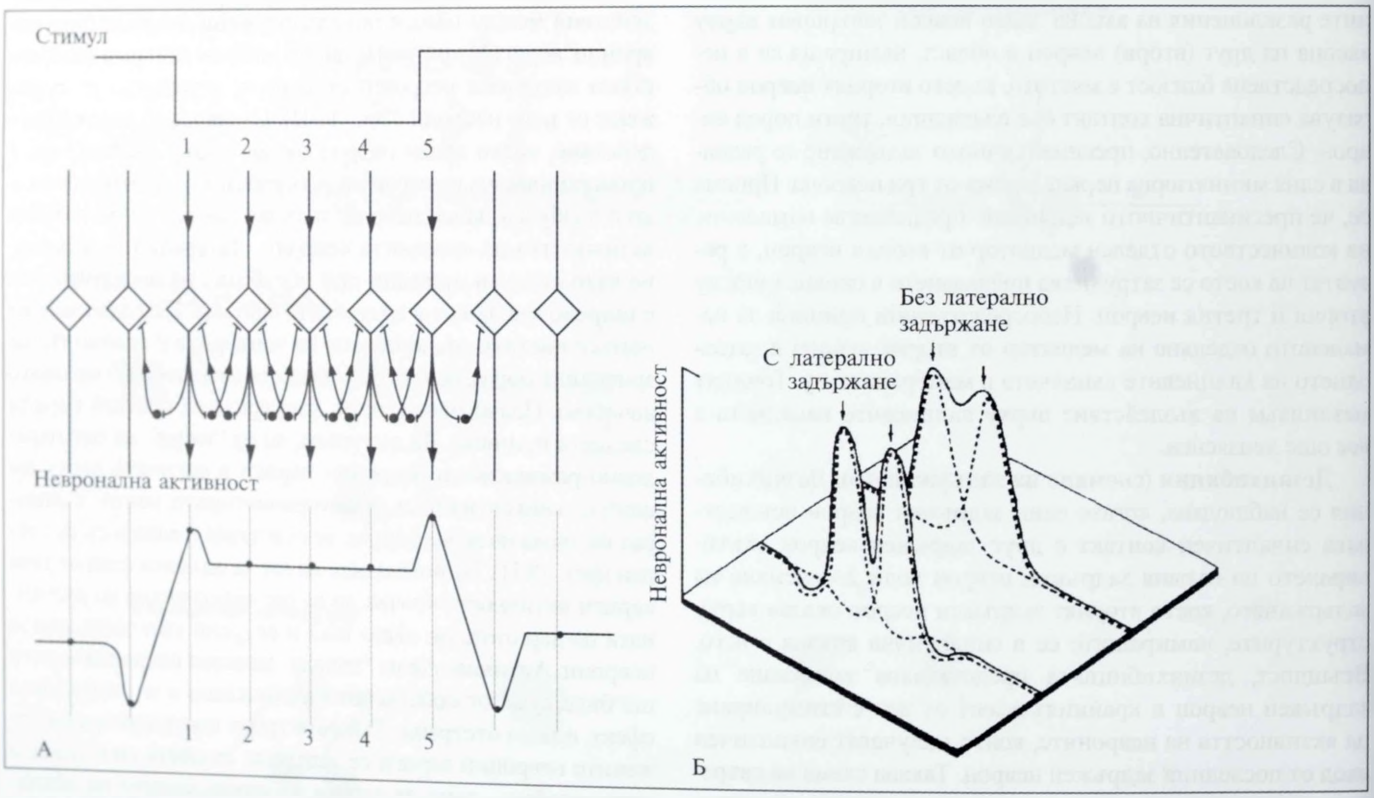
Нервната система, заедно с еднокринната, е една от регулиращите системи в живия организъм. Тя контролира дейността на всички тъкани и органи и съгласува тяхната активност. Най-общо функциите й може да бъдат разделени на: сетивни, двигателни, вегетативни и висши (интегративни) функции.

Основна морфологична и функционална единица на нервната система е невронът. В областта на аксоналната си мембрана той генерира краткотрайни електрични импулси, наричани акционни потенциали, които са основните носители на информация в нервната система. Те възникват в резултат на интегриране на бавновълнова активност (ВПСП, ЗПСП), генерирана в областта на дендритната и соматичната мембрана. Като цяло, във всеки неврон се извършва амплитудно и честотно кодиране на биоелектричната активност, която посредством синапсите се предава на следващия неврон в съответната нервна мрежа. Невроните притежават специфични механизми на невронален транспорт, без които нормалното им функциониране е невъзможно.

Независимо от многообразието от нервни мрежи, организацията на невроните в тях почива на няколко основни принципа: конвергенция, дивергенция, осцилиращи кръгове, латерално задържане, възвратно задържане и т.н. Характерът на предаването в съответната нервна мрежа зависи от преобладаващия начин на свързване на невроните в нея, както и от баланса между възбудни и задръжни влияния в нея.

Освен невроните, в ЦНС се намират още един вид клетки - т.н. глиални клетки или глия. Глията се подразделя основно на олигодендроцити, астроцити и микроцити. Тя участва при миелинизирането на невроните, в метаболизирането на медиаторите, поддържането на алкално-киселинното равновесие в нервната тъкан, транспортирането на редица вещества, създаването на кръвно-мозъчната бариера и др. Като цяло, глията създава благоприятни условия за нормалното функциониране на нервните клетки.

Преобладаващата част от дейността на нервната система представлява по своята същност рефлексна дейност. Рефлексът е отговор на организма на настъпили промени във външната или вътрешната среда, в осъществяването на който взима участие нервната система. Морфологичен субстрат на рефлекса е рефлексната дъга, която може да бъде с различна сложност. Изследването на рефлексите в клиничната практик носи ценна информация за функционирането на нервната система.



Фиг. 18.11. Организация на невроните в нервна мрежа - латерално задържане. А. Представени са схематично няколко успоредно-разположени невронални вериги, като пет от тях са подложени на въздействието на оптимален за тях стимул. Всяка една от възбудените вериги потиска, посредством задръжни неврони (представени в черно), активността на съседно-разположените вериги. В горната част на схемата е обозначено местоположението на действащия стимул, а в долната - разпределението на активностите на изходите на всяка една от невронал-ните вериги. Останалите обяснения са дадени в текста. **Б.** Представено е разпределението на нервната активност, възникваща при стимулация с два точковидни дразнителя, в две ситуации: при наличие и при липса на латерално задържане. С латерално задържане разделителната способност на нервната система е по-добре изразена. Без латерално задържане съществува тенденция за сливане на двата дразнителя в един.

Литература:

1. Principles of Neural Science (1998). Kandel E., Schwartz J., Jessell T. (Ed.). Elsevier Sci Publ., New York.
2. Fundamental Neuroscience (2003). Squire L., Bloom F., Connell S., Roberts J., Spitzer N. & Zigmond M. (Ed). Academic Press.

СЕТИВНИ СИСТЕМИ 19.

Основни принципи на обработка на сетивната информация

Сетивният (сензорен) дял на нервната система ни осигурява с информация за състоянието на заобикалящия ни свят и на вътрешната среда на организма. Към този дял се отнасят соматосетивната, зрителната, слуховата, равновесната, обонятелната и *вкусовата сетивни системи.*

Зрението, слухът, осезанието, обонянието и вкусът представляват основните сензорни модалности, посредством които ние получаваме информация за качествата на предметите, за тяхното разположение в пространството и за взаимодействията, които те осъществяват с нашето тяло. Само за един кратък период от време - от момента на сутрешното ни събуждане със звъна на будилника до момента на вкусване на първата глътка ароматно кафе, ние "включваме в действие" всички свои сетивни системи. Информацията, постъпваща чрез тях, улеснява адаптацията към заобикалящата ни среда и ни осигурява възможност за активно въздействие върху нея. От друга страна, сетивният дял на нервната система доставя информация и за състоянието на вътрешната среда: болковата информация, включително и тази от вътрешните органи, има важно сигнално значение и изпълнява защитна функция.

Сетивната информация, постъпваща от околната и от вътрешната среда на организма, се използва в процеса на регулиране на двигателната активност на индивида, както и за поддържане на мозъчната кора в състояние на бодърстване. Част от сетивната информация се съхранява в паметта, от където може да бъде извлечена и използвана при нужда.

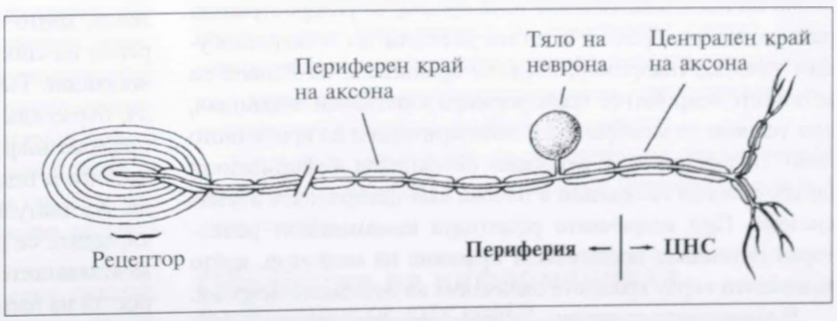
Функционална морфология на сетивните системи

Независимо от своите специфични особености, всяка сетивна система е изградена от *рецепторна част, аферентни пътища* и *корово представителство*.

Устройство, функции и класификация на рецепторите. Рецепторен потенциал. Рецепторите представляват крайни разклонения на периферните израстъци на сетивните (аферентни) неврони или специализирани клетки, свързани с тези израстъци (Фиг. 19.1). *Рецепторите са в състояние да възприемат различни дразнители (стимули).* Всяка група рецептори е максимално чувствителна към точно определен стимул. Зрителните рецептори, например, отговарят на светлина и са почти напълно нечувствителни към топлина и различни механични въздействия. Това правило не бива да се абсолютизира - възбуждане на зрителните рецептори може да настъпи и под влиянието на много силно механично дразнене ("изскачане на искри от очите" при удар).

Дразнителят, към който рецепторите са максимално чувствителни, се нарича *адекватен дразнител*. В зависимост от естеството на адекватния дразнител рецепторите могат да бъдат разделени на няколко групи: 1) *механорецептори* - възприемат механични деформации.Тук се отнасят рецепторите за допир, натиск и вибрации, а също така слуховите рецептори и проприорецепторите; 2) *терморецептори* - възприемат промени в температурата. Биват два вида: рецептори за топло и рецептори за студено; 3) *болкови рецептори (ноцицептори)* - реагират при увреждане (деструкция) на тъканите; 4) *електромагнитни рецептори* - възприемат светлината. Тук се отнасят фоторецепторите в ретината; 5) *химиорецептори* - възприемат различни по своето естество химически дразнители. Тук се отнасят обонятелните и вкусови рецепторите, както и рецепторите, отговарящи на промени в концентрацията на O_2, CO_2 и на други кръвни съставки.

Както бе споменато вече, в морфологичен аспект рецепторите биват два вида: *свободни нервни окончания (първични рецептори)* и *специализирани рецепторни клетки (вторични рецептори)*. Ноцицепторите, рецепторите за допир и натиск, терморецепторите са първични рецептори. Всички те представляват свободни нервни окончания, явяващи се крайни разклонения на периферните израстъци на сетивните неврони. Около някои първични рецептори съществуват специализирани помощни образувания, наподобяващи най-често капсули, които ги обгръщат. Във формирането им участват съединително-тъканни и глиални елементи. В редица случаи специфичността на рецептора се определя именно от тези допълнителни образувания. Такива са рецепторите за допир, натиск и вибрации (телца на Фатер-Пачини, окончания на Руфини, телца на Майснер и др.). Към втория вид - вторичните рецептори, се отнасят слуховите, зрителните, равновесните, вкусовите рецептори. Рецепторът в този случай представлява



Фиг. 19.1. Морфология на сетивен неврон от I ред. Тялото на неврона е разположено в гръбначно-мозъчния ганглий. Неговият аксон притежава два клона - периферен и централен. Крайните разклонения на периферния край представляват специализирани рецептори. Понякога около тях съществуват допълнителни образования, както е показано на фигурата (в конкретния случай на рисунката е изобразено Фатер-Пачиниево телце). Централният край на аксона навлиза в гръбначния мозък посредством задните коренчета.

специализирана клетка, която осъществява синаптичен контакт със сетивното нервно влакно. Предаването на информацията от рецепторната клетка към аферентното влакно се осъществява посредством медиатор, чието естество все още не е изяснено навсякъде.

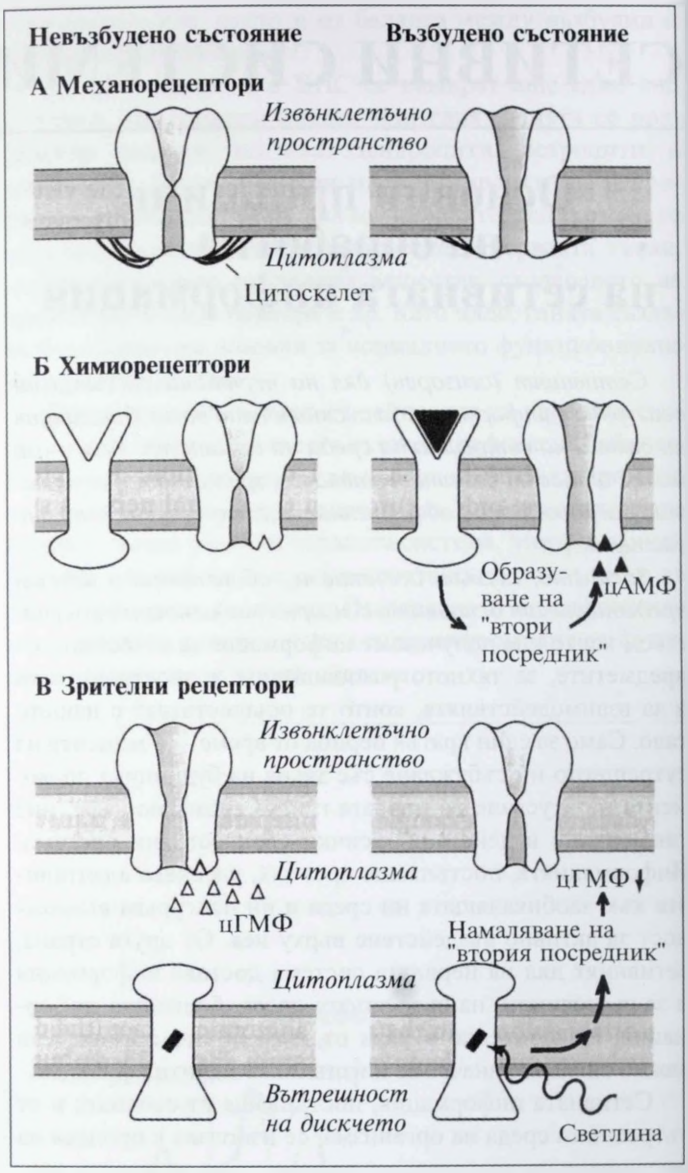
В зависимост от това дали се разполагат по повърхността или във вътрешността на човешкото тяло рецепторите се разделят на *екстеро-* и *интеро- рецептори*.

При дразнене рецепторите генерират рецепторен потенциал. Това явление, при което енергията на дразнителя се превръща в биоелектричен потенциал, често се означава с термина *трансформация (трансдукция) на сигнала*. Какво представлява рецепторният потенциал? В състояние на покой мембраната на рецепторите е заредена, т.е. рецепторите, както всички възбудими структури, притежават определен потенциал на покой. Под влияние на дразнителя настъпва изменение в стойността на мембранния потенциал, което се нарича *рецепторен (генераторен) потенциал*. При повечето рецептори изменението на мембранния потенциал е в посока към деполяризация; т.е. възникналият рецепторен потенциал е деполяризационен. Съществуват и изключения: напр. при зрителните рецептори, които генерират хиперполяризационен рецепторен потенциал.

Механизмът на възникване на рецепторния потенциал е различен при отделните рецептори. Във всички случаи, обаче, се касае за *промяна в йонната проницаемост на мембраната на рецептора, която настъпва под влиянието на дразнителя*. При отделните видове рецептори тази промяна се реализира по различен начин (Фиг. 19.2). При рецепторите за допир и натиск, както и при слуховите и равновесни рецептори, в процеса на трансдукция на сигнала се отварят *механо-зависими йонни каналчета*. При зрителните, вкусовите и обонятелните рецептори, както и при някои ноцицептори, в този процес участват *лиганд-зависими йонни каналчета*. И в двата случая проникналите през каналчетата йони променят потенциала на покой на мембраната, т.е. поражда се рецепторен потенциал.

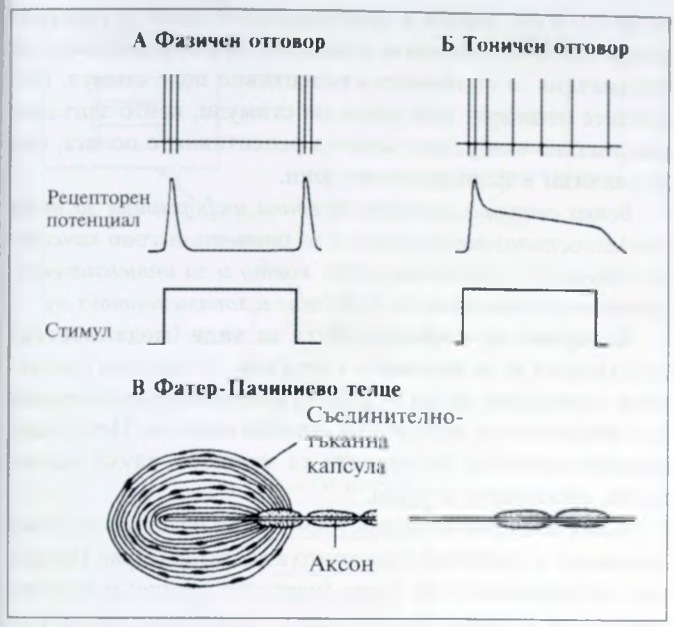
Възникналият рецепторен потенциал притежава *градуален (степенен) характер*. Неговата амплитуда нараства с нарастване на силата на дразнителя *(амплитудно кодиране)*. Рецепторният потенциал е бавен потенциал (за разлика от бързия акционен потенциал). Неговата продължителност е поне от порядъка на няколко десетки милисекунди. Той, подобно на постсинаптичните потенциали, се разпространява пасивно по мембраната и когато достигне до електровъзбудим участък, (например, първото прекъсване на Ранвие на сетивните неврони) се трансформира в акционен потенциал, при условие че мембраната е деполяризирана до критичното ниво. Под формата на акционни потенциали информацията продължава да се предава в посока към централната нервна система. При вторичните рецептори възникналият рецепторен потенциал предизвиква отделяне на медиатор, който въздейства върху крайните окончания на сетивните неврони.

В зависимост от начина, по който реагират на продължително-действащи стимули, рецепторите се подразделят на бързо- и бавно-адаптиращи се (Фиг. 19.3). *Бързо-адаптиращите се (фазични) рецептори* генерират рецепторен потенциал с малка продължителност. Те отговарят само в началото и евентуално в края на продължително-действащ стимул. Към тази група рецептори се отнасят Фатер-Пачиниевите



Фиг. 19.2. Механизми на генериране на рецепторен потенциал при различни видове рецептори: А - механорецептори; **Б** - химиорецептори и **В** - зрителни рецептори. Във всички случаи става дума за промяна в пермеабилитета на мембраната на рецептора, която може да се дължи на отваряне на механо-зависими йонни каналчета (А) или на отваряне (Б) или затваряне (В) на лиганд-зависими йонни каналчета. Вляво е изобразена мембраната на рецептора в невъзбудено, а вдясно - във възбудено състояние.

телца, които са детектори за натиск и, също така, благодарение на способността си за бърза адаптация, детектори за вибрации. Тъй като реагират главно при промяна на стимула, бързо-адаптиращите се рецептори не са в състояние да предават информация за "ниво", за онази стойност, която се достига и поддържа при продължително-действащи стимули. Амплитудата на рецепторния потенциал при бързо-адаптиращите се рецептори, а съответно на това и честотата на възникващите акционни потенциали, зависят главно от скоростта на нарастване на стимула. Поради тази причина те се наричат още "детектори за скорост". Ако се знае скоростта, с която настъпва изменение в дадена величина, възможно е да се предскаже стойността, която тази величина ще достигне след определен период от време. Следователно, информацията, постъпваща чрез бързо-адаптиращите се рецептори, има прогностично значение и именно в този аспект тя "се използва" при регулиране на двигателната активност. Залитането на



Фиг. 19.3. Бързо-адаптиращи се (фазични) и бавно-адаптиращи се (тонични) рецептори. А. Фазичните рецептори генерират краткотраен рецепторен потенциал и отговарят само в началото и в края на стимула. **Б**. Рецепторният потенциал при тоничните рецептори притежава една първоначална, по-бърза фаза и една по-късна, платовидна фаза. Акционни потенциали се генерират през цялото време на действие на стимула. **В**. Фатер-Пачиниевото телце е един фазичен рецептор. Притежава капсула, изградена от множество съединително-тъканни листове, концентрично разположени около крайното разклонение на нерва (вляво). При премахване на капсулата рецепторът започва да отговаря с тоничен отговор (вдясно).

тялото при рязко движение, например, води до възбуждане на вестибуларните рецептори, които са фазични по характер. Въз основа на техния отговор ЦНС "изчислява" положението, което би заело тялото след определен период от време и подава команда за "дозирано" съкращение на определени мускулни групи, които противодействат на залитането. Така се предотвратява падането на тялото. *Бавно-адаптиращите се (тонични) рецептори* отговарят през цялото време на действие на стимула; измервайки "ниво", те носят информация за стойността на стационарни по своя характер стимули.

Аферентни пътища. Те свързват рецепторната част на сетивната система с централното й представителство. Могат да бъдат разглеждани като поредица от неврони, формиращи невронални вериги с различна дължина. Невроните, чиито периферни окончания изпълняват непосредствено рецепторна функция или които са свързани със специализираните рецепторни клетки, се наричат *сетивни неврони от I ред*. Те осъществяват синаптична връзка със *сетивните неврони от II ред*, които от своя страна се свързват със *сетивните неврони от III ред* и т.н. - т.е. налице е една йерархическа организация на всяка сетивна система.

Неизменно междинно звено във всяка една сетивна система е таламусът. След обработка на нивото на таламуса сетивната информация се насочва към кората на главния мозък. В повечето случаи информацията до кората не се предава само по един-единствен път, а по няколко паралелни, йерархично организирани пътища (канали или "маркирани линии"; виж по-долу). Обикновено те предават информация за различни признаци на стимула. Съществува, обаче, и известно "припокриване" на функциите на тези пътища, което позволява при увреждане на някой от тях част от функциите му да бъдат поети от другите. Този факт е от значение за клиниката.

Корови представителства. Различните сетивни системи притежават корови представителства в различни части на кората. Всяко корово представителство се състои от първични и вторични корови зони. *Първичните зони* получават информация директно от подкоровите звена на съответните сетивни системи. Първичната зрителна зона се намира в окципиталната част на кората и получава вход директно от *corpus geniculatum lat.* (подкорово звено на зрителната система). Първичната слухова зона се намира в темпоралната част на кората и получава вход директно от *corpus geniculatum med.* (подкорово звено на слуховата система) и т.н. *Вторичните зони* се намират в съседство с първичните и получават информация както от първичните зони, така и от подкоровите звена на съответната сетивна система. В кората съществуват и т.н. *асоциативни зони*, за които е характерно, че получават едновременно информация от няколко сетивни системи (виж гл. 23).

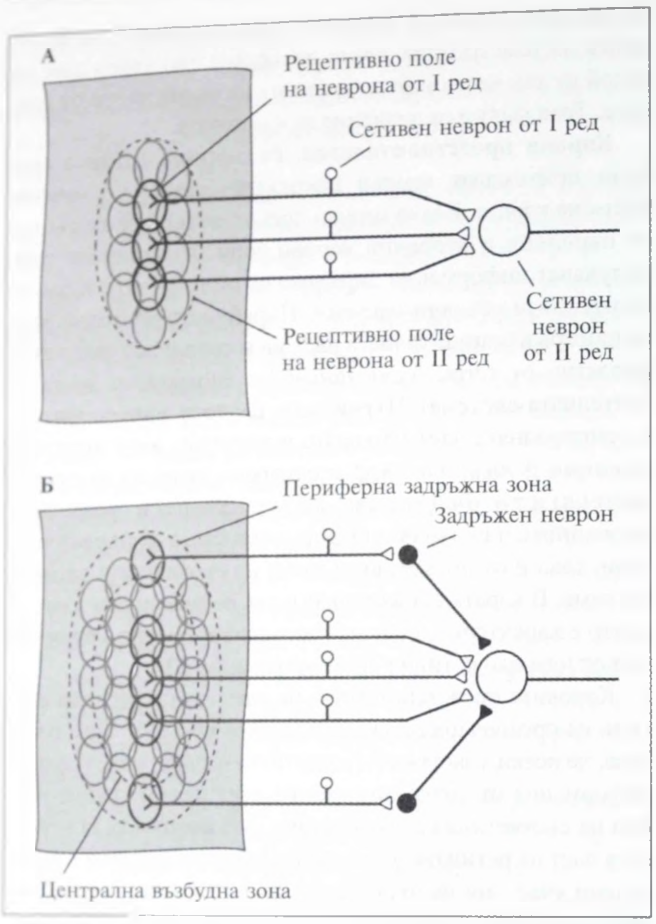
Коровите представителства на различните сетивни системи са организирани на *топологичен принцип*. Това означава, че всеки участък от съответната корова зона получава информация от точно определена част на човешкото тяло или на съответния сетивен орган. Така например, централната част на ретината *(fovea centralis)* е представена в определени участъци на първичната зрителна зона; разположените периферно на фовеята части на ретината са представени в други участъци на първичната зрителна кора, съседни на първите и т.н. Аналогично, в първичната соматосетивна зона са представени последователно всички участъци на човешкото тяло - главата, туловището, крайниците. Топологичният принцип на организация е от съществено значение при определяне на точното местоположение на стимулите, както и за извличането на други признаци в процеса на обработка на сетивната информация.

Коровите зони на различните сетивни системи имат отношение към съзнателното възприемане на сетивната информация. Възприемането на стимула като цяло, усещането, разграничаването и оценката на отделните му качества се означава с термина *перцепция*. Перцепцията е немислима без участието на кората. В редица случаи за извършване на основните перцепционни функции е необходимо включването на информация от предшестващия жизнен опит (ангажиране на паметовите следи). Често перцепцията на различните сетивни стимули се съпровожда с характерна емоционална окраска, което показва, че в този процес участва и лимбичната система.

Сложните механизми на възприемане на сензорната информация са обект на интензивно изучаване в последните години.

Обработка на информацията в сетивните системи

Обработката на информацията в сетивните системи се извършва в рецептивни полета с различна сложност. *Рецептивното поле на даден неврон представлява съвкупността от всички рецептори, при дразненето на които се предизвиква промяна в активността на неврона* (Фиг. 19.4).



Фиг. 19.4. Рецептивни полета на неврони от I и II ред. А. Рецептивното поле на един неврон от II ред е по-голямо от рецептивното поле на неврон от I ред, защото към един неврон от II ред конвергират няколко неврона от I ред. **Б**. Рецептивните полета на невроните от по-висш ред притежават една централна възбудна и една периферна задръжна зона. При образуване на периферните зони участват задръжни неврони (изобразени в черно).

Рецептивните полета на различните неврони се различават по своята големина, форма и пространствена организация. *Големината на рецептивното поле* зависи от броя на рецепторите, конвергиращи към даден неврон. Големите рецептивни полета създават условия за пространствена сумация, поради което отговарят на по-слаби стимули, т.е. - те притежават по-висока абсолютна чувствителност. Малките рецептивни полета са с по-ниска абсолютна чувствителност, но притежават висока разделителна (дискриминационна) способност - т.е. те са способни да разграничат два съседни стимула като отделни при сравнително малко отстояние между тях. *Формата на рецептивното поле* зависи от пространствената организация на конвергиращите към съответния неврон нервни елементи. Съществуват рецептивни полета с кръгла, с правоъгълна форма и т.н.

Рецептивното поле на всеки един неврон не е еднородно по цялото си протежение. То притежава различни по характер участъци (зони). Описани са два вида *зони на рецептивното поле* - възбудни и задръжни. Участъците на полето, при стимулирането на които невронът се възбужда - т.е. отговаря с повишение на честотата на генерираните от него акционни потенциали, се наричат *възбудни (on-) зони*. При стимулирането на други участъци невронът отговаря с понижение на честотата на генерираните от него потенциали; това са *задръжните (off-) зони*. Подреждането на *on-* и *off-* зоните в пространството може да има различен характер и се явява решаващо при определянето на оптималния за съответното рецептивно поле стимул. Невроните отговарят най-добре на стимули, които запълват максимално възбудната зона на рецептивните полета, без да навлизат в задръжните им зони.

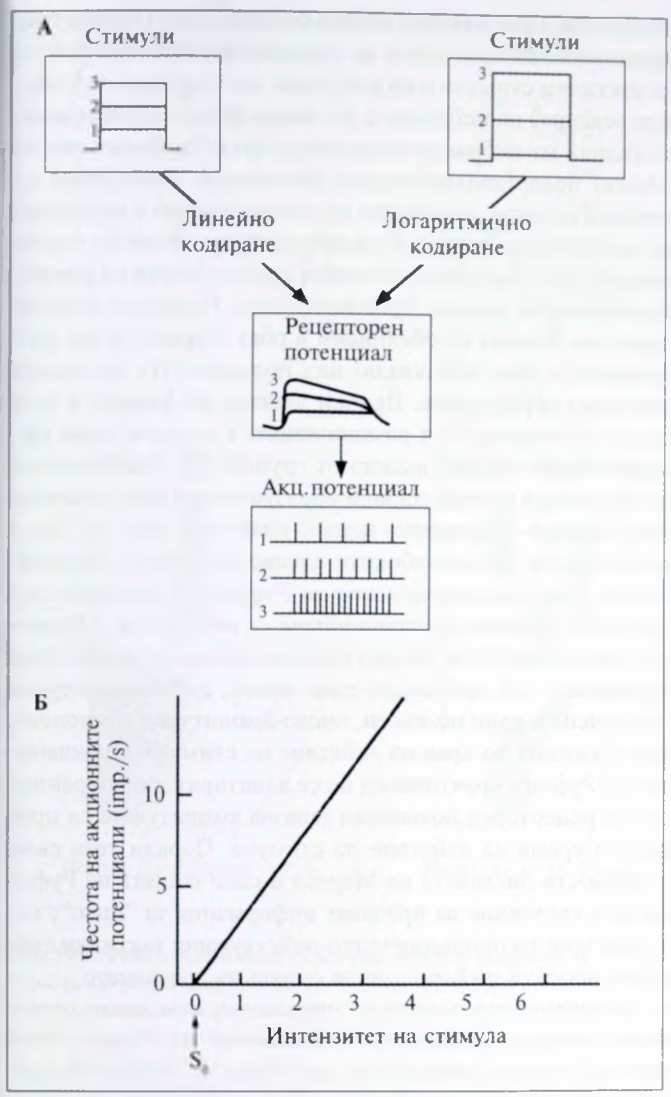
Всяка сетивна система предава информация за вида (модалността) на стимула и за различни негови качества (признаци, субмодалности), както и за интензитета, продължителността на действие и локализацията му.

Кодиране на информацията за вида (модалността) на стимула и за неговите качества. С термина *модалност* означаваме група от сходни усещания, реализиращи се с участието на определена сетивна система. Петте класически сензорни модалности са зрението, слуха, осезанието, обоянието и вкуса.

Всяка сензорна модалност притежава няколко *качества (признаци, субмодалности)*, които я характеризират. Например, възприемането на цвета (цветното зрение) и възприемането на формата на предметите (форменото зрение) са отделни качества (признаци, субмодалности) на основната модалност зрение. Информацията за различните качества се предава по отделни *маркирани (белязани) линии* или *канали*, разположени в рамките на една и съща сетивна система. Под маркирана линия разбираме съвкупността от даден рецепторен тип и принадлежащите към него проводящи пътища и централни представителства, които предават информация за определено качество на стимула. *Специфичността* на нервните елементи, включени в дадена маркирана линия, представлява един от основните детерминиращи фактори при извличането на информацията за качествата на стимула. Например, съществуващите в зрителната система маркирани линии, предаващи информация за динамичните характеристики на зрителния стимул (посока, скорост на движение) – от една страна и за формата му – от друга, ползват различни нервни елементи: невроните, които обработват информацията за посоката и скоростта на стимула са различни от невроните, които обработват информацията за формата му (съотв. *M* и *P* неврони на ретината; за повече подробности – виж Зрителна система).

Обработката на информацията за сетивния стимул въз основа на отделни негови качества (признаци) често се означава с термина *"извличане на признаци"*. Този *анализ* на сетивната информация се последва във висшите корови зони от *синтез*, от интеграция на отделните "късове" информация за различните признаци на стимула до получаване на усещане за стимула като цяло. Местата на "ресинтезиране" на сетивния стимул не са точно установени, но най-вероятно това са *асоциативните зони* на кората (виж гл. 23).

Между съседно-разположените маркирани линии съществуват взаимно-задръжни влияния. Те се реализират с помощта на колатерали, изхождащи от всяка една от маркираните линии. Посредством задръжни интерневрони тези колатерали потискат активността на съседно-разположените маркирани линии. Оказваното от всяка маркирана линия задръжно действие е право пропорционално на нейната активност. Такъв тип задържане се означава с термина "латерално" задържане (виж гл. 18). Взаимодействия по типа на "латералното задържане" съществуват и между елементите на една и съща маркирана линия. Организацията на нервната мрежа при латералното задържане е



Фиг. 19.5. Честотно кодиране на интензитета на стимула в сетивните системи. А. С 1, 2 и 3 са означени три различни по интензитет стимула и породените от тях рецепторни и акционни потенциали. В сетивните системи, където интензитетът на стимулите се променя в сравнително тесен диапазон, зависимостта има линеен характер. В сетивни системи, където стимулите варират в широк диапазон, зависимостта е логаритмична. **Б.** Линейна зависимост на честотата на акционните потенциали от интензитета на стимула. Регистрацията е направена на няколко милиметра от края на сетивния нерв, в неговата миелинизираната част. S_0 - прагово дразнене по отношение на акционните потенциали.

такава, че се идва до засилване на активността на гранично-разположените нервни елементи. "Подчертаването" на контурите и границите на зрителните обекти, например, се осъществява с помощта на латералното задържане.

Кодиране на информацията за интензитета на стимула. В сетивните нерви кодирането на информацията за интензитета (силата) на стимула се извършва по два начина: 1) чрез броя на възбудените нервни влакна; 2) чрез честотата на предаваните по тях акционни потенциали.

С нарастване на силата на дразнителя се увеличава броя на възбудените рецептори, което води до увеличаване и на броя на възбудените сетивни нервни влакна. Този начин на кодиране на информацията за силата на дразнителя се означава с термина *популационен код*. Той се основава на извършващата се пространствена сумация на нивото на сетивните нервни окончания.

Кодирането на силата на дразнителя посредством честотата на акционните потенциали, предавани по единичното нервно влакно, се означава с термина *честотен код* (Фиг. 19.5). Той се състои в нарастване на честотата на акционните потенциали с увеличение на силата на дразнителя и се дължи на настъпващата временна сумация на възбудните процеси на нивото на сетивните нервни окончания. Точната зависимост между силата на дразнителя и честотата на акционните потенциали има различен характер в различните сетивни системи. В едни случаи зависимостта е *линейна*, т.е. честотата на акционните потенциали е право пропорционална на силата на дразнителя (Фиг. 19.5 Б). В други случаи зависимостта е *логаритмична*, т.е. увеличението на честотата на акционните потенциали при нарастване на интензитета е по-добре изразено при слаби, отколкото при силни стимули. С други думи, сетивната система е по-чувствителна към слаби, отколкото към силни по интензитет стимули. Този начин на кодиране на информацията е в сила в тези сетивни системи, при които стимулите варират в много широк диапазон от интензитети (напр. в зрителната и слуховата система). Най-общо зависимостта между отговора на сетивните нервни влакна и интензитета на стимула може да бъде изразена чрез следната степенна функция

$$R = k\,(I_t - I_0)^n,$$

където R е отговорът, k - коефициент на пропорционалност, I_t - интензитетът на тестовия стимул, I_0 - интензитетът на праговия стимул, а n - степенния показател. При $n=1$ зависимостта се свежда към линейна функция.

Кодиране на информацията за продължителността и локализацията на стимула. Информация за продължителността на действие на стимула се предава посредством бързо- и бавно-адаптиращите се рецептори, а информация за локализацията на стимула - посредством пространственото разположение на възбудените рецептори.

Соматосетивна система

Соматосетивната система ни осигурява с информация, постъпваща от различни участъци на нашето тяло: кожа; стави, мускули и сухожилия; вътрешни органи. Докато рецепторите на другите сетивни системи заемат обикновено малък участък в някой специализиран орган (око, ухо и т.н.), рецепторите на соматосетивната система са разпръснати из цялото тяло - както по повърхността му, така и в по-дълбоко-лежащите му структури. *Те могат да бъдат разделени в четири основни групи: 1) рецептори за допир, натиск и вибрации (тактилни рецептори); 2) проприорецептори; 3) терморецептори; 4) болкови рецептори (ноцицептори).* Първата и втора група рецептори често се обединяват под общото наименование *механорецептори*.

Някои автори включват към соматосетивната система, наричайки я *соматовисцерална*, и богатата гама от химиорецептори, възприемащи различни параметри на вътрешната среда на организма. Тук соматосетивната система ще бъде разгледана в тесния смисъл на думата.

Механорецептори

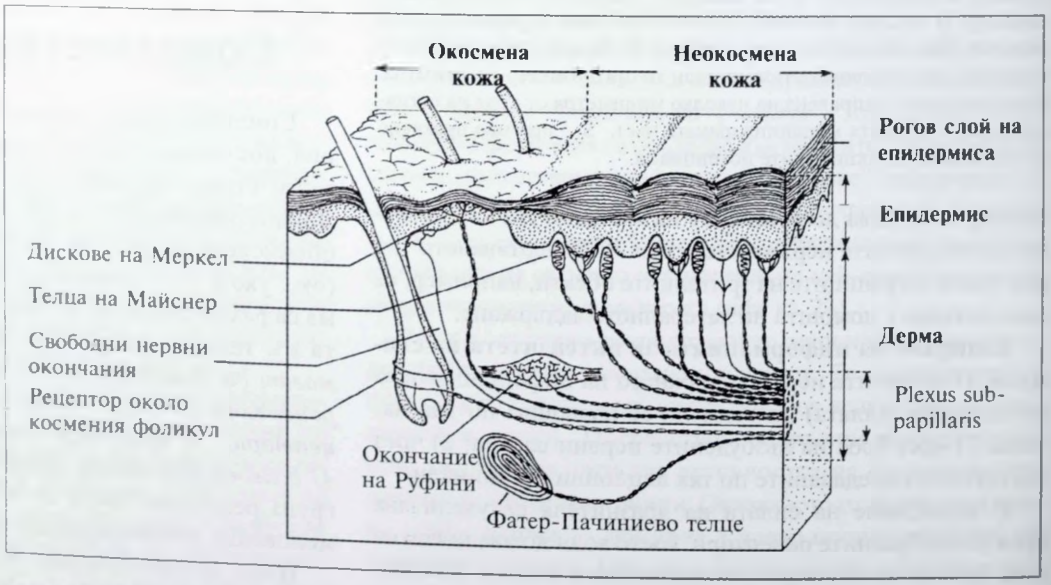
Рецептори за допир, натиск и вибрации (тактилни рецептори). *Тактилните рецептори служат за възприемане на различни по своя характер механични стимули, въздействуващи върху повърхностните слоеве на човешкото тяло.* С тяхна помощ човек възприема формата, размера, текстурата, а евентуално и движението на обектите, влизащи в съприкосновение с неговото тяло. Тактилните рецептори представляват свободни и специализирани нервни окончания, разположени в кожата и прилежащите към нея тъкани, както и в лигавиците.

Окосмените и неокосмените части на тялото съдържат различни видове тактилни рецептори (Фиг.19.6).

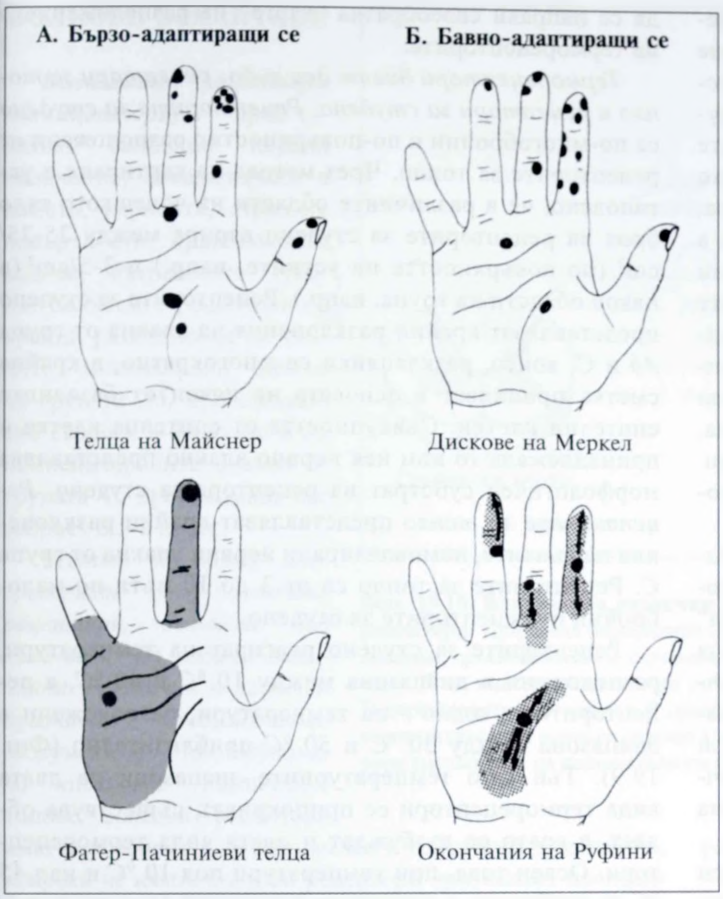
В *окосмените части на кожата* се намират множество *свободни нервни окончания, увиващи се спираловидно около основата на космените фоликули.* Те функционират като единно цяло с косъма, като обособяват отделен сетивен орган за допир. Косъмът действа като своеобразна лостова система, която усилва движенията, така че минимални отклонения на върха на косъма водят до значимо изместване в основата му. Това предизвиква механична деформация на увитото около космения фоликул нервно влакно и се последва от генериране на рецепторен потенциал.

В *неокосмените части на кожата* се намират свободни нервни окончания и специализирани образования като телца на Фатер-Пачини, телца на Майснер, дискове на Меркел и окончания на Руфини. *Фатер-Пачиниевите телца* са разположени освен по повърхността на кожата и в по-дълбоките й слоеве и в подкожната тъкан. Те са инкапсулирани образования, като капсулата им представлява вискозно-еластична структура, наподобяваща луковица. Изградена е от няколко съединително-тъканни листа, сред които се намира известно количество течност и няколко гиални клетки. В центъра на всяко Фатер-Пачиниево телце се намира по едно нервно влакно от типа *Aβ*, което при навлизане в капсулата изгубва своята миелинова обвивка. *Телцата на Майснер* са също инкапсулирани образувания. Различават от Фатер-Пачиниевите телца по това, че в центъра на капсулата им навлизат няколко спираловидно-навити нервни разклонения. Разположени са в повърхностните слоеве на кожата, като техния брой е особено голям на върха на пръстите, върху устните и в други участъци на кожата, характеризиращи се с голяма чувствителност. *Фатер-Пачиниевите телца и телцата на Майснер се отнасят към бързо-адаптиращите се рецептори.* Те притежават фазичен отговор, който при Фатер-Пачиниевите телца трае само няколко стотни от секундата. Поради тази причина те са пригодени да реагират главно на движещи се тактилни стимули и на вибрации, като телцата на Майснер реагират на вибрации с по-ниска, а Фатер-Пачиниевите телца - на вибрации с по-висока честота. *Дисковете на Меркел* представляват малки дисковидни разширения на сетивните нерви, намиращи се в тесен контакт с видоизменени епителни клетки. Те са разпръснати главно по върховете на пръстите, както и в някои други области на кожата, притежаващи висока чувствителност. Понякога няколко диска на Меркел са обединени в общ сетивен орган, разположен в леко изпъкващо над повърхността на кожата епително образувание. Всички дискове на Меркел в този орган се инервират от разклоненията на едно и също миелинизирано нервно влакно от групата *Aβ*. *Окончанията на Руфини* са инкапсулирани образувания, в които навлиза гроздовидно- разклонено нервно влакно от типа *Aβ*. Те са разположени в по-дълбоките слоеве на кожата. *Дисковете на Меркел и окончанията на Руфини се отнасят към групата на бавно-адаптиращите се рецептори.* Отговорът на дисковете на Меркел показва признаци на частична адаптация: той притежава един ранен, високо-аплитуден компонент и един по-късен, ниско-амплитуден компонент, продължаващ до края на действие на стимула. Окончанията на Руфини практически не се адаптират: генерираният от тях рецепторен потенциал запазва амплитудата си през цялото време на действие на стимула. Поради тези свои особености дисковете на Меркел и окончанията на Руфини са в състояние да предават информация за "ниво"; т.е. те реагират на продължително-действуващи тактилни стимули, носейки информация за силата на дразненето.

Рецептивните полета на невроните, към които се отнасят телцата на Майснер и дисковете на Меркел, са с малки размери, докато тези, към които се отнасят Фатер-Пачиниевите телца и окончанията на Руфини, са относително големи (Фиг. 19.7). Известно е, че за да бъдат разпознати два стимула като отделни, информацията за тях трябва да достигне до ЦНС по два различни невро-



Фиг.19.6. Рецептори за допир, натиск и вибрации (тактилни рецептори). Представено е тяхното разположение в окосмените и неокосмените части на кожата и в подкожието. Телцата на Майснер и дисковете на Меркел са разположени по-повърхностно, а Фатер-Пачиниевите телца и окончанията на Руфини - по-дълбоко.

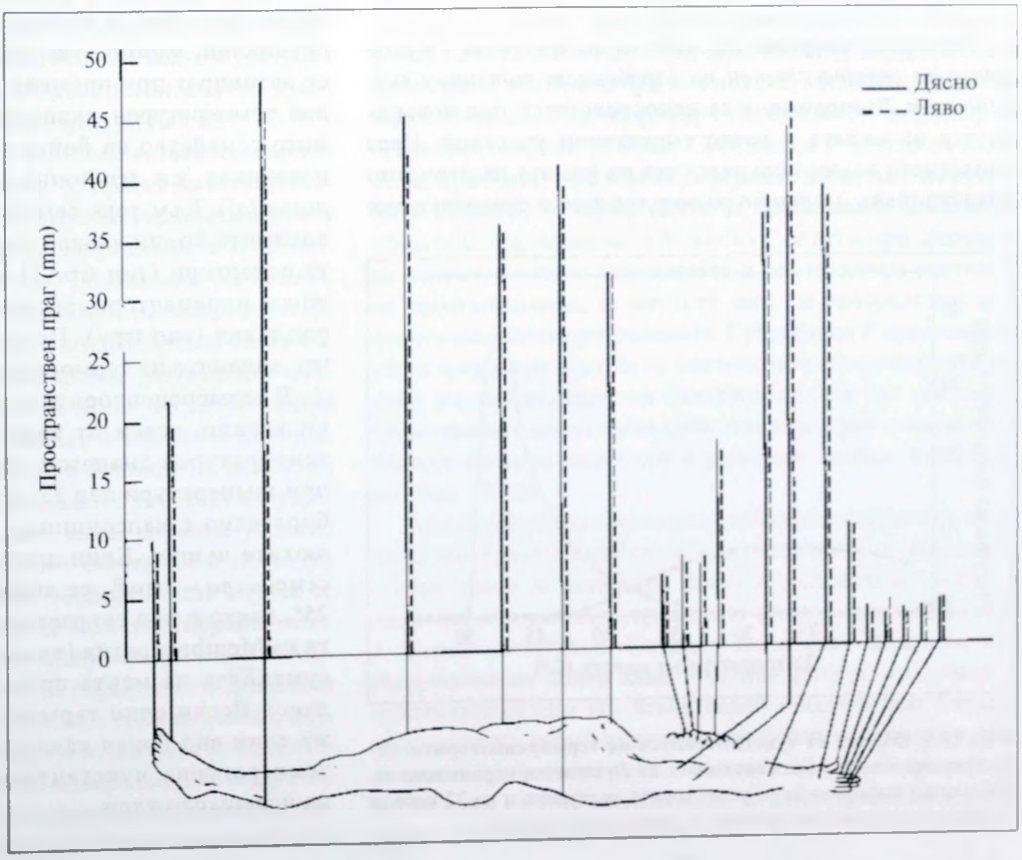


Фиг.19.7. Рецептивни полета на тактилните неврони. А. Бързо-адаптиращи се рецептори (телца на Майснер, Фатер-Пачиниеви телца). **Б**. Бавно-адаптиращи се рецептори (дискове на Меркел, окончания на Руфини). Телцата на Майснер и дисковете на Меркел, които са разположени в повърхностните слоеве на кожата, притежават малки рецептивни полета. Фатер-Пачиниевите телца и окончанията на Руфини, разположени в дълбоките слоеве на кожата и подкожието, притежават големи рецептивни полета с централни възбудни зони (черните точки) и периферни задръжни зони (защрихованите участъци). Окончанията на Руфини отговарят при разтягане на кожата в точно определена посока, означена със стрелка.

на. Следователно, колкото рецептивните полета в дадена област са по-малки, толкова пространственият праг в тази област е по-нисък. *Пространствен праг наричаме минималното разстояние между два стимула, при което те могат да бъдат усетени като два отделни*). ***Пространствен праг** наричаме минималното разтояние между два стимула, при което те могат да бъдат усетени като два отделни.* Между пространствен праг и ***разделителна способност*** - възможносста да разпознаваме два близко разположени стимула като отделни, съществува обратнопропорционална зависимост. Областите, където телцата на Майснер и дисковете на Меркел са особено многобройни - върховете на пръстите, устните и т.н., притежават нисък пространствен праг (т.е. висока *пространствена разделителна способност*) (Фиг. 19.8). Затова възможностите на тези области за детайлизиран тактилен усет и за фина локализация на тактилното дразнене са много добре изразени.

Проприорецептори. Те предават информация за положението на отделни части на човешкото тяло една спрямо друга. *Към проприорецепторната група се отнасят рецепторите, разположени в мускулите, ставите и сухожилията.* Освен тях, значение за установяване положението на различни части на тялото една спрямо друга имат също така и тактилните рецептори, намиращи се в кожата и в тъканите в близост до ставите. Проприорецепторите представляват крайни разклонения на миелинизирани нервни влакна от групата *Aβ* (скорост на провеждане 30-70 m/s).

В основата на проприоцептивния усет лежи възможността за определяне на ъгъла, под който



Фиг. 19.8. Пространствена разделителна способност. Представен е дискриминационният праг, изразен в *mm*, в различни участъци на човешкото тяло.

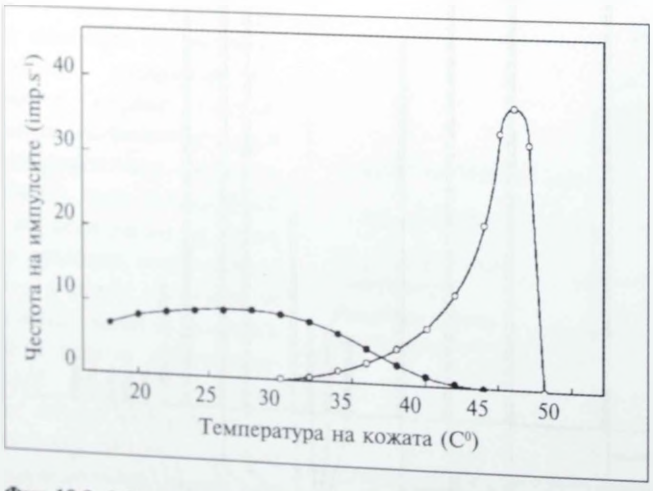
се намират костите, формиращи дадена става. Движението във всяка една става е свързано със съкращение на едни мускулни групи и отпускане на други. *Мускулните рецептори*, разположени в отделните мускули, предават информация за дължината на съответните мускули, а съответно на това и за положението, в което се намира съответната става (виж гл. 20). Освен това, състоянията на крайна флексия и крайна екстензия в дадена става са свързани с разтягането на определени сухожилия и с механична деформация на прилежащите около съответната става тъкани. Тези промени представляват адекватни стимули за големия брой рецептори, разположени в тези области: *сухожилният орган на Голджи* (виж гл. 20), Фатер-Пачиниевите телца, окончанията на Руфини и другите тактилни рецептори. Те се възбуждат и изпращат информация за промененото състояние на ставата.

Съществуват два типа проприоцептивен усет: статичен и динамичен. Посредством първия тип се установява стационарното положение на ставите; т.е."измерва" се ъгъла, който сключват костите, формиращи дадена става, в момент, когато ставата е неподвижна. Динамичният тип проприоцептивен усет дава възможност за възприемане на скоростта на движение в дадена става. Той се реализира с участието на бързо-адаптиращи се (фазични) рецептори. Този тип проприоцептивен усет се нарича още *кинестетичен усет*.

В литературата проприоцептивния усет е известен още с термина *дълбока сетивност*, за разлика от повърхностната сетивност, включваща усета за допир и натиск, както и температурната и част от болковата сетивност.

Терморецептори

Терморецепторите служат за възприемане на различни по своята степен на изразеност топлинни въздействия. Разположени са непосредствено под повърхността на кожата в точно определени участъци. Чрез нанасянето върху повърхността на кожата на стриктно локализирани, малки по размер топлинни стимули може



Фиг. 19.9. Обхват на чувствителност на терморецепторите. Регистрирана е импулсната активност на 26 сетивни нервни влакна, предаващи информация от рецепторите за студено и на 22 нервни влакна, предаващи информация от рецепторите за топло.

да се направи своеобразна "карта" на разположението на терморецепторите.

Терморецептори биват два вида: рецептори за топло и рецептори за студено. Рецепторите за студено са по-многобройни и по-повърхностно разположени от рецепторите за топло. Чрез метода на картиране е установено, че в различните области на човешкото тяло броя на рецепторите за студено варира между 25-35/cm² (по повърхността на устните, напр.) и 3-5/cm² (в някои области на трупа, напр.). Рецепторите за студено представляват крайни разклонения на влакна от група *Aδ* и C, които, разкланяйки се многократно, в крайна сметка проникват в основата на някои от базалните епителни клетки. Съвкупността от епителна клетка и принадлежащото към нея нервно влакно представлява морфологичен субстрат на рецептора за студено. *Рецепторите за топло* представляват крайни разклонения на тънките, немиелизирани нервни влакна от група *C*. Рецепторите за топло са от 3 до 10 пъти по-малобройни от рецепторите за студено.

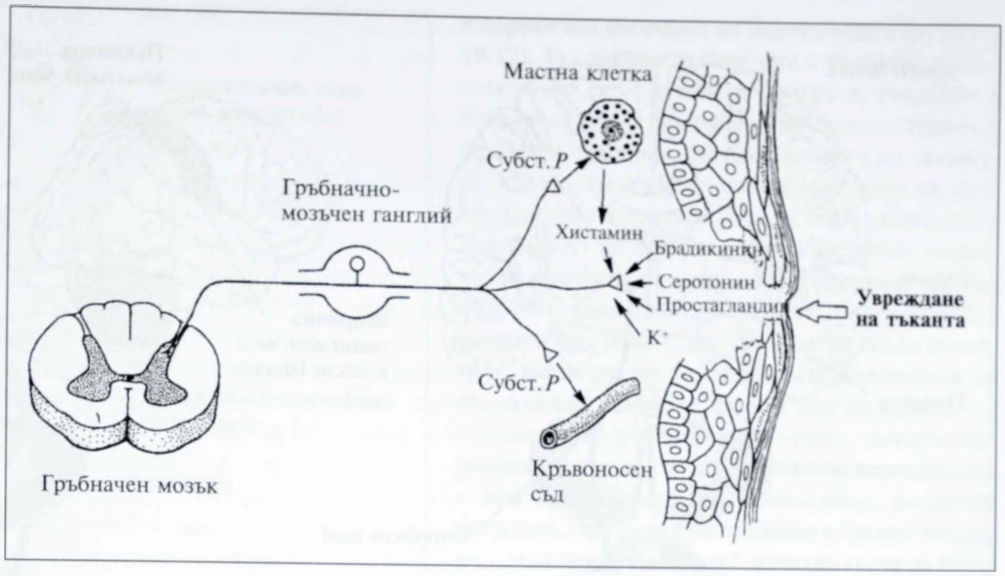
Рецепторите за студено реагират на температури, разположени в диапазона между 10 ^0C и 40 ^0C, а рецепторите за топло - на температури, разположени в диапазона между 30 ^0C и 50 ^0C приблизително (Фиг. 19.9). Тъй като температурните диапазони на двата вида терморецептори се припокриват, съществува област, в която се възбуждат и двата вида терморецептори. Освен това, при температури под 10 ^0C и над 45 ^0C се възбуждат и болковите рецептори (вж. по-долу). Поради тази причина крайната оценка за температурата на нанесеното дразнене се основава на сравняване на относителните дялове на възбудените рецептори от всеки един вид.

Механизмът на трансдукция в терморецепторите стана ясен едва в последните години. Описани бяха специални, *термо-чувствителни йонни канали*, които се активират при промяна на температурата в определен температурен диапазон. Те се отнасят към голямото семейство на йонните канали с бърз рецепторен потенциал, т.н. *trp*-йонни канали (от *transient receptor potential*). Към това семейство се отнасят и механозависимите йонни канали върху власинките на слуховите рецептори (тип trpA1), както и йонните канали на някои ноцицептори, активиращи се при термични увреждания (тип trpv). Последните са твърде близки до trp- каналите на терморецепторите.

В терморецепторите са описани шест вида trp-йонни канали, всеки от които се активира в определен температурен диапазон. Например, trpv1 се активира при температури над 35⁰. Този рецептор се свързва избирателно с капсаицина – основният инградиент на лютите чушки. Един друг представител на голямото семейство – trpv8, се активира при температури под 25⁰, както и при свързване с ментол - извлек от листата на Mentha piperita (имено поради тази причина консумацията на мента предизвиква усещане за охлаждане). Всеки един терморецептор обикновено съдържа един вид йонен канал, което обяснява различната температурна чувствителност на отделни участъци на човешкото тяло.

Болкови рецептори

Болковите рецептори (ноцицептори) представляват свободни нервни окончания, локализирани в кожата, периоста, ставните повърхности, кръвоносните съдове, вътрешните органи. Болковите рецептори са крайни разклонения на тънките, миелизирани влакна от групата *Aδ*, провеждащи със скорост 5-30 m/sec и на немиелизираните влакна от групата *C*, провеждащи със скорост 0,5-2 m/sec.

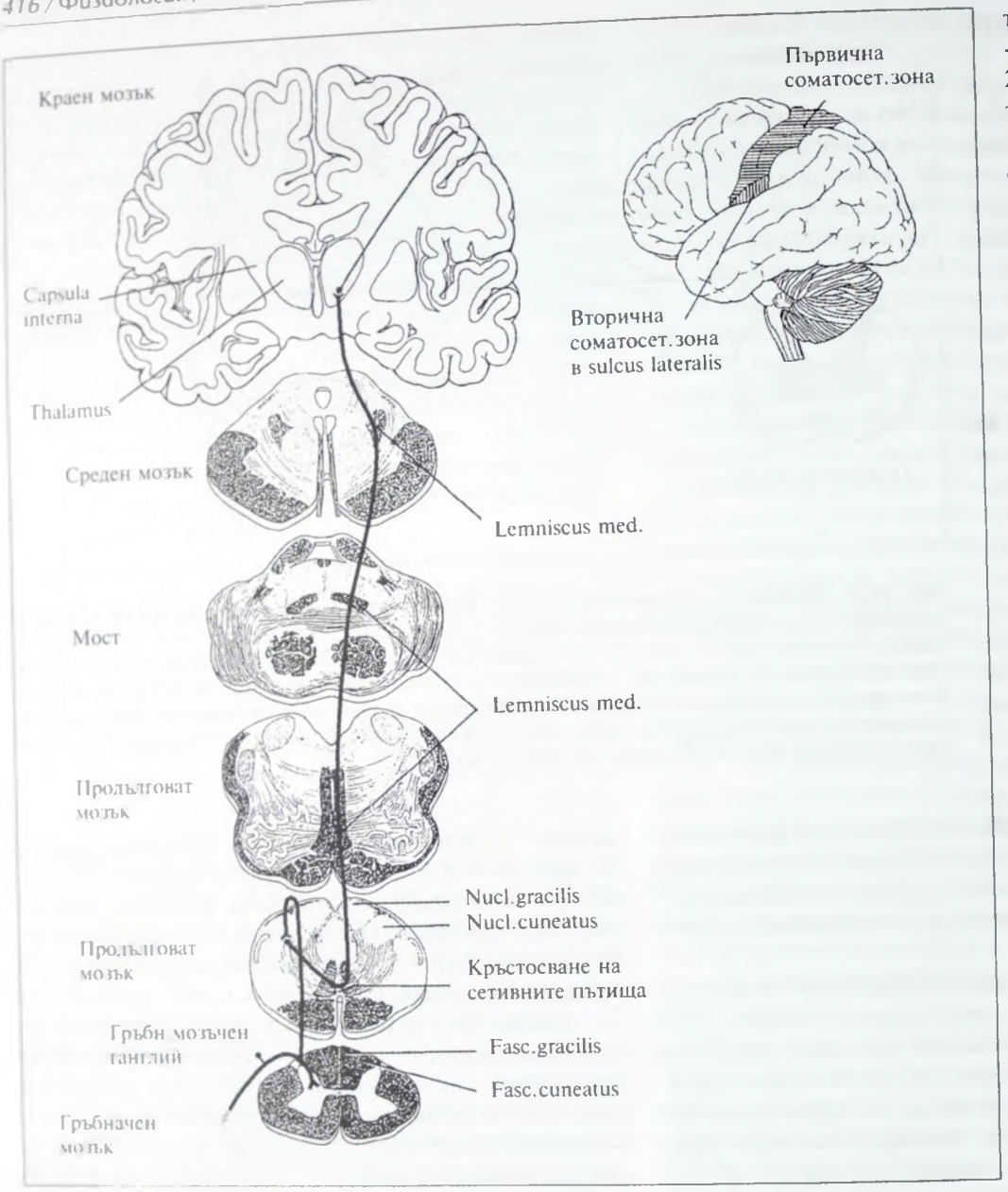


Фиг. 19.10. Влияние на различни химически вещества върху чувствителността на болковите рецептори. При лезия (вследствие нараняване или възпаление) от променената тъкан се отделят *брадикинин, простагландини, серотонин*. Тези вещества сензибилизират и активират болковите рецептори. Това води до отделяне на *субстанция P* от всички крайни окончания на сетивните неврони. В периферията *субстанция P* предизвиква разширение на кръвоносните съдове и дегранулация на мастоцитите, при което се отделят *хистамин* и *брадикин*. Това още повече възбужда болковите рецептори (механизъм на положителната обратна връзка).

Усетът за болка, опосредстван от болковите рецептори, възниква под влиянието на редица механични, термични и химични дразнители, предизвикващи разрушаване (деструкция) на тъканите. Различните типове болкови рецептори имат способността да възприемат и трите вида дразнители, въпреки че някои болкови рецептори притежават повишен афинитет към точно определен тип дразнител (например, *C* влакната са особено чувствителни към термични и химични дразнители).

Механични дразнители, разрушаващи целостта на тъканите посредством срязване, пробождане, премазване и т.н. са адекватни стимули за болковите рецептори. Болковите рецептори в кухинните вътрешни органи са особено чувствителни към механичното разтягане на гладко-мускулния слой, формиращ стените им. Адекватни *термични дразнители* за ноцицепторите са температури над 42 ^{0}- 45 ^0C - стойности, които при по-продължително въздействие могат да увредят тъканите. Очевидно е, че прагът на ноцицепторите е значително по-висок от прага на терморецепторите за топло. Като оптимални *химични дразнители* на ноцицепторите се сочат редица вещества - *брадикинин, хистамин, K^+-йони, интерлевкин1, простагландини, левкотриени* и др. Особено чувствителни към този тип дразнители са болковите рецептори, представляващи крайни разклонения на *C* влакната. Концентрацията на тези вещества се увеличава под действието на редица механични и термични фактори, при възпалителни процеси и под влиянието на някои медиатори (субстанция *P*, норадреналин). Екстракт от увредена тъкан, инжектиран в здрава кожа, поражда усещане за силна болка. По-голяма част от експериментите сочат, че интензивността на болковото усещане в тези случаи се определя главно от съдържащия се в екстракта *брадикинин, който се приема от повечето изследователи като медиатор на болката*. Брадикининът се образува от определени плазмени *кининогени* под влиянието на тъканния *каликреин*. Той има способността да се свързва директно с ноцицепторите посредством *брадикининови мембранни рецептори от група 2 (B_2)*. В резултат на това възниква рецепторен потенциал, последван от генериране на акционни потенциали. За разлика от брадикинина, останалите вещества, изброени по-горе, не са в състояние да доведат самостоятелно до генериране на акционни потенциали. Те, обаче, улесняват тяхното възникване под влиянието на допълнителни стимули; така например, в присъствието на тези съставки, прагът на болковото усещане при механично дразнене значително се понижава. По такъв начин, сенсибилизирайки ноцицепторите, *хистаминът, простагландините и левкотриените действуват като своеобразни модулатори на болката.* Както бе отбелязано по-горе, количеството на изброените вещества се увеличава при възпаление, както и под влияние на някои медиатори, например *субстанция P* - медиатор на сетивните неврони от I ред. Субстанция *P* се отделя както от централните, така и от периферните израстъци на сетивните неврони. В периферията тя предизвиква множество ефекти. Под влияние на субстанция *P* се активира синтезата на интерлевкини от левкоцитите и се стимулира синтезата на простагландини, за които се знае, че опосредстват възпалителния отговор в тъканите. Субстанция *P* предизвиква също така дегранулация на мастоцитите в периферните тъкани и освобождаване на съдържащия се в тях хистамин. Образуваните вещества въздействат върху разположените в близост болкови рецептори и улесняват тяхното възбуждане (Фиг. 19.10).

Механизмите на трансдукция в ноцицепторите са твърде разнообразни. Особено в полимодалните ноцицептори – тези, които се активират както от механични, така и от химични и термични увреждащи агенти, многообразието е твърде осезателно. Описани са механо-зависими, лиганд-зависими йонни канали, йонни канали, избирателно чувствителни към H^+- йони (които опосредстват болката при ацидоза), термо-чувствителни йонни канали и т.н. Последните са от тип trpv (v – от *vaniloid*). Активирането на всеки един от тези канали води до деполяризация и генериране на рецепторен потенциал.



Фиг. 19.11. Система «задни снопчета - лемнискус медиалис». Изобразени са трите сетивни неврона, формиращи този път и нивата, на които те осъществяват синаптичен контакт. Коровото представителство на соматосетивната система е представено на напречен срез на мозъка, минаващ през gyrus postcentralis (вляво) и гледано отстрани (вдясно).

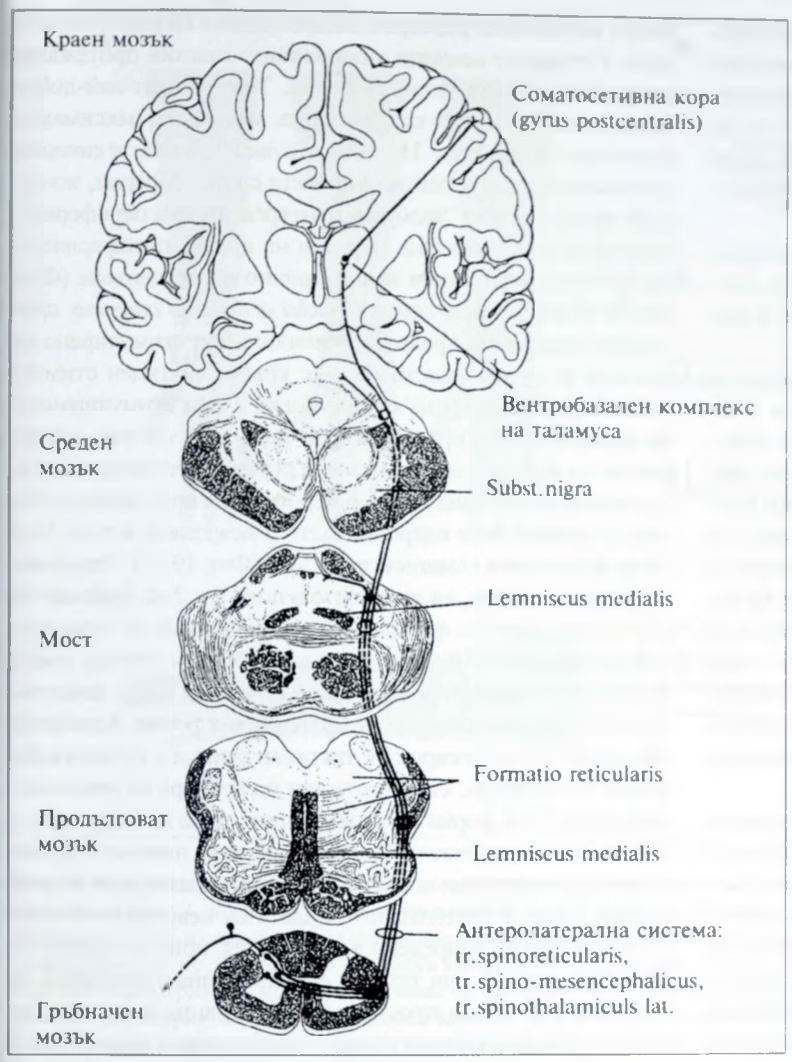
Характерно за болковите рецептори е това, че те практически не се адаптират. Даже обратно, под влияние на продължително действуващи стимули прагът на дразнене на болковите рецептори се понижава - наблюдава се т.н. *сензитизация на рецепторите*, която е и причина за субективно усещаната в тези случаи *хипералгезия* (свръхчувствителност към болкови дразнения).

Аферентни пътища и централни звена на соматосетивната система

Централните израстъци на сетивните неврони навлизат в гръбначния мозък в състава на задните коренчета или в ствола на главния мозък в състава главно на *n. trigeminus*. Предаването на сетивната информация от гръбначния към главния мозък се извършва по два начина: 1) чрез системата "задни снопове - лемнискус медиалис"; 2) чрез антеролатералната система. *Системата "задни снопове - лемнискус медиалис" предава информация, свързана с фината тактилна и с проприоцептивната сетивност. Влакната, които я изграждат, се отнасят към средно големите миелинизирани влакна от група Aβ. Антеролатералната система предава информация, свързана с температурната, с болкова и с по-грубата тактилна сетивност. Тя е изградена от влакна, принадлежащи към малките миелинизирани влакна от група Aδ и към немиелизираните влакна от група C.*

След навизането си чрез задните коренчета в гръбначния мозък, влакната, формиращи *системата "задни снопове - лемнискус медиалис*, дават няколко колатерала към невроните в задния рог и се насочват в посока към главния мозък, като се разполагат в задните снопове на гръбначния мозък (известни още като *снопове на Гол и Бурдах* или като *fasciculi gracilis et cuneatus*) (Фиг. 19.11). Достигайки до продълговатия мозък, влакната на задните снопове образуват синаптични контакти с невроните на *nuclei gracilis et cuneatus*, които се явяват неврони от II ред в тази проводна система. Техните аксони се кръстосват, при което влакната от всяка страна преминават изцяло на противоположната и се насочват към таламуса, вече под названието *lemniscus medialis*. Влакната на *lemniscus med.* завършват в ядрата на вентробазалния комплекс на таламуса, където се намират невроните от III ред, чиито аксони се насочват към соматосетивната част на кората.

След навлизането си в гръбначния мозък влакната, формиращи *антеролатералната система*, образуват един или няколко синаптични контакта с невроните на задните рога, които се явяват неврони от II или III ред (в зависимост от броя на формираните синаптични връзки). Техните дълги израстъци кръстосват срединната линия и се насочват към главния мозък, локализирайки се в предните

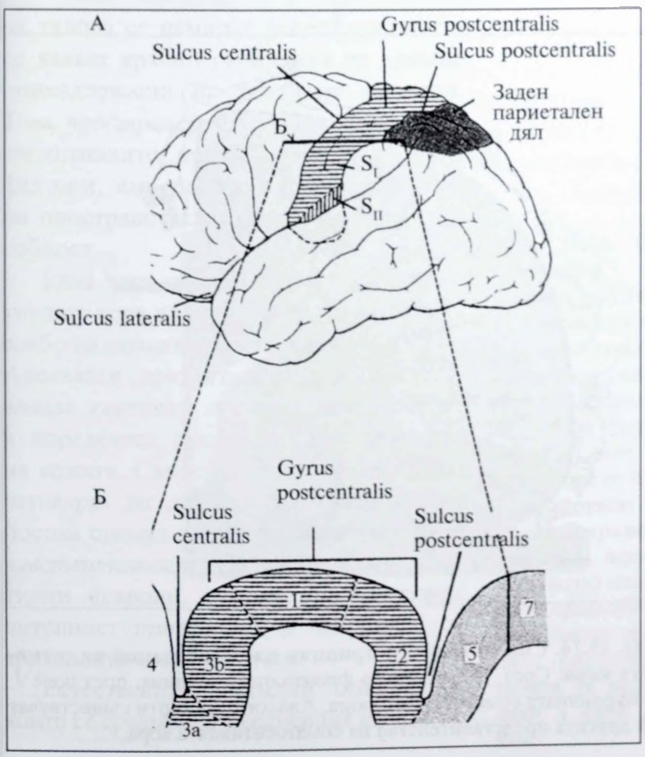


Фиг. 19.12. Антеролатерална система. Представени са колатералите, които тази система дава към ретикуларната формация на нивото на моста, средния и междинния мозък.

и странични сегменти на бялото вещество (Фиг. 19.12). Тук влакната, свързани с температурната сетивност, са отделени от влакната, свързани с болковата или с по-грубата тактилна сетивност. Антеролатералната система достига до таламуса, където завършва в определени ядра на вентробазалния комплекс. Преди това, обаче, една голяма част от влакната й осъществяват синаптични контакти с редица ядра в ствола на мозъка и с ретикуларната формация. От таламуса, чиито неврони се явяват от различен порядък за отделните подчасти на системата, информацията се насочва към соматосетивната част на кората.

Както бе отбелязано по-горе, антеролатералната система и системата "задни снопове - лемнискус медиалис" изпълняват различни функции. При лезии на системата "задни снопове - лемнискус медиалис" изчезва усета за фина градация в интензитета на тактилните стимули и възможността за точна пространствена локализация при допир. Вследствие на това става невъзможно правилното определяне на формата, размера и структурата на предметите чрез опипване (*стереогнозия*). Изчезва също така и усета за вибрации и проприоцептивния усет. Запазването в тези случаи на известен тактилен усет с по-груб характер се дължи на предаването на този тип информация по антеро-латералната система. Лезиите на антеро-латералната система се проявяват главно със загуба на температурната и болкова сетивност.

На нивото на гръбначния мозък съществува строга пространствена организация на влакната на двете системи. В системата "задни снопове-лемнискус медиалис" влакната *не* се кръстосват: те остават от същата страна на гръбначния мозък, от която са навлезли. При това влакната, постъпващи на нивото на кръстцовите сегменти, се разполагат най-медиално в задните снопове. Включващите се на по-високи нива влакна от поясните, гръдните и шийни сегменти се подреждат последователно в посока от медиално към латерално. В антеролатералната система влакната се кръстосват на нивото на гръбначния мозък: информацията, постъпваща от лявата половина на тялото, преминава в дясната половина на гръбначния мозък и обратно. При това влакната, постъпващи на нивото на кръстцовите сегменти, се разполагат най-латерално в предните и странични сегменти на бялото вещество. Присъединяващите се на по-високи нива влакна от поясните, гръдните и шийни сегменти се подреждат последователно от латерално към медиално (подреждане, различно от това в системата "задни снопове - лемнискус медиалис"). Пространствената организация на различните пути-



Фиг. 19.13. Корова обработка на соматосетивната информация. А. Първична и вторична соматосетивни зони и задна париетална кора при поглед на главния мозък отстрани. **Б.** Подразделяне на първичната соматосетивна кора - напречен срез, успореден на сагиталната равнина, на нивото, означено с плътна линия в **А**. Означенията на отделните зони са по класификацията на *Brodmann* (поле *4* се намира в двигателната кора, а полета *5.* и *7.* - в задната париетална кора).

ша намира израз и в болестната симптоматика, наблюдавана в случаите с лезии на гръбначния мозък от различно естество. При прекъсване вследствие травма, например, на дясната половина на гръбначния мозък в областта на кръста се наблюдава загуба на температурната и болкова сетивност на левия крак и на фината тактилна и проприоцептивна сетивност на десния крак.

В *коровата обработка на соматосетивната информация* участват първичната соматосетивна зона (S_I), вторичната соматосетивна зона (S_{II}) и части на задния париетален дял.

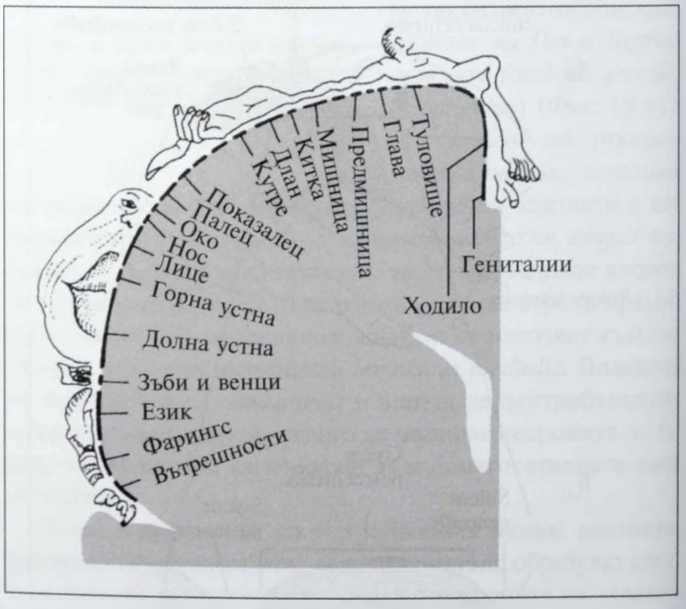
Първичната соматосетивна зона (S_I) се намира в *gyrus postcentralis*. Тя е изградена от полета *1*, *2* и *3* по Бродман, като последното поле се дели на *3a* и *3b* (Фиг. 19.13). Отделните полета представляват тънки ивици, разположени успоредно една на друга, като поле *3* лежи най-фронтално, в основата на централната бразда; зад него се разполага поле *1*, а още по-дорзално – поле *2*. По-голяма част от влакната на таламуса окончават в поле *3* по Бродман. Оттук информацията се препраща от една страна към полета *1* и *2* на соматосетивната зона, а от друга - към двигателната зона на кората. Последните две полета получават и директна информация от таламуса, но тя е значително по-оскъдна от директната информация от таламуса, постъпваща към поле *3*.

Вторичната соматосетивна зона (S_{II}) е разположена по горната стена на *sulcus lateralis* (Силвиевата бразда). (Фиг. 19.13) Тя получава информация както от всички полета на S_I, така и директно от таламуса. За нормалното функциониране на S_{II} , обаче, е задължително участието на S_I. Следователно, въпреки наличието както на последователен (таламус - S_I - S_{II}), така и на паралелен начин на обработка (таламус - S_I ; таламус - S_{II}), превес има последователният начин на обработка.

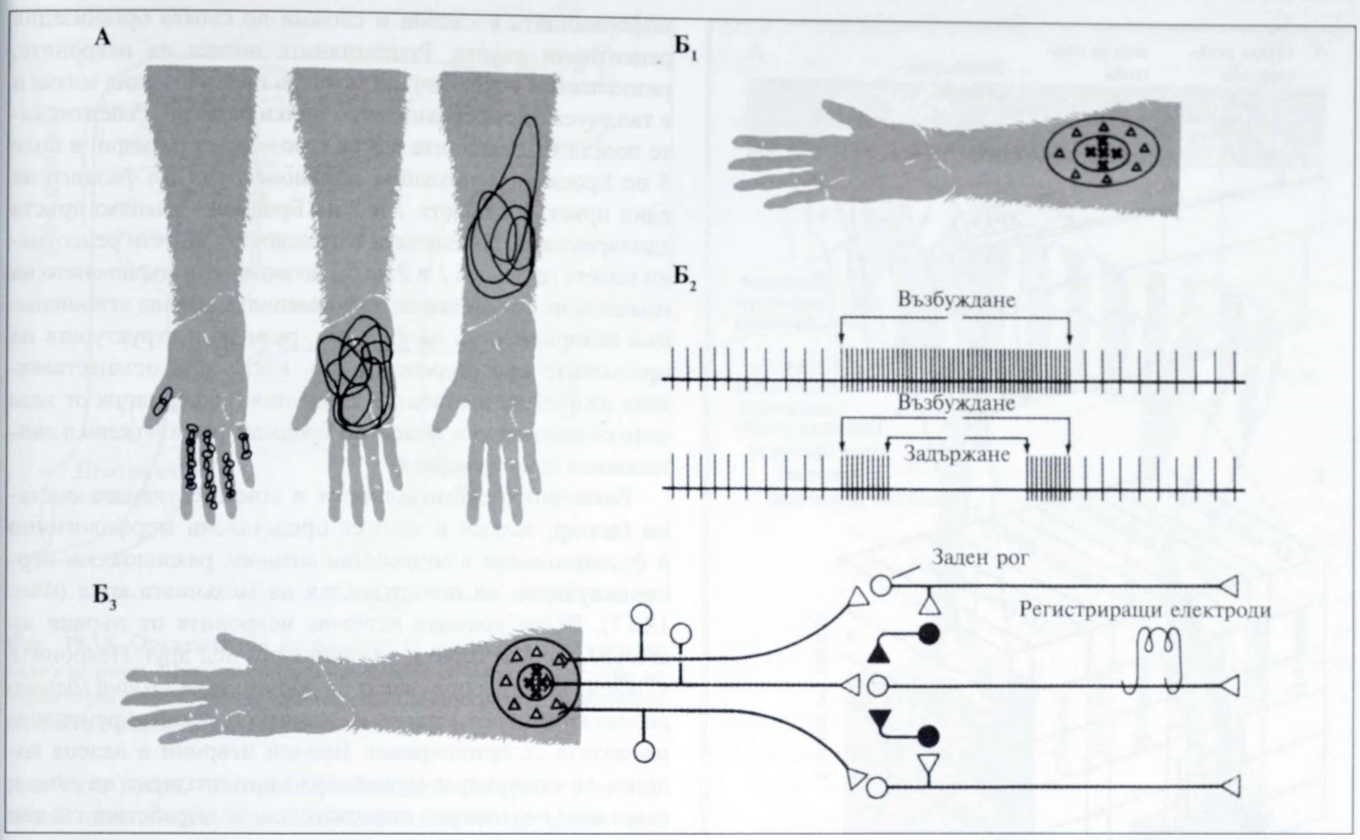
Характерно за соматосетивната кора е това, че тя е организирана на соматотопичен принцип (Фиг. 19.14). Това означава, че дадени области от човешкото тяло са представени в точно-определени участъци на кората. В съседни участъци на кората са представени съседни на първите области от човешкото тяло и т.н. Долните крайници, например, се проектират в най-медиалните части на *gyrus postcentralis*. По-латерално се проектират частите на трупа, а най-латерално се проектира главата. Сетивният "хомункулус" в кората е с непропорционални размери: той притежава голяма глава, малък торс, ръце с големи длани. Това е така, защото областите на човешкото тяло, които притежават най-голям брой рецептори (върховете на пръстите, устните и т.н.), са представени с най-голяма площ в соматосетивната кора. Всъщност, соматотопичното представяне в кората е мултиплицирано. Съществуват поне 5 карти на човешкото тяло: четири в S_I и една в S_{II}. Четирите "хомункулуса" в S_I "лежат" успоредно един на друг в *gyrus postcentralis*. Такъв паралелен способ на обработка позволява една и съща информация да бъде обработвана във всяка една част на мозъка в малко по-различен аспект. Знае се, че зона *3a* получава информация главно от проприорецептори, зона *3b* - от тактилни рецептори и т.н.

Обработката на информацията в соматосетивните зони на кората се извършва в различни по сложност рецептивни полета. Адекватен стимул за всяко рецептивно поле е този стимул, чиито форма, размер и локализация съответстват напълно на формата, размера и локализацията на рецептивното поле. Сетивните неврони в спиналните ганглии притежават рецептивни полета с кръгла форма. Те отговарят най-добре на тактилни стимули с кръгла форма, запълващи максимално рецептивното им поле. Невроните в *nuclei gracilis et cuneatus* притежават също рецептивни полета с кръгла форма, но организирани по типа "възбуден център/задръжна периферия". Центърът на полето има формата на кръг, а периферията - на пръстен, разположен концентрично около центъра (Фиг. 19.15). Тъй като невроните в *nuclei gracilis et cuneatus* притежават спонтанна (фонова) активност, при стимулиране на центъра на рецептивното поле (с кръгъл тактилен стимул) активността на неврона се повишава, а при стимулирането на периферията (с пръстеновиден тактилен стимул) - активността на неврона се понижава. Кръгли рецептивни полета, организирани по типа "център/периферия", притежават също така и таламичните неврони, както и невроните в поле *3a* и *3b* на първичната соматосетивна зона (Фиг. 19.15). Рецептивните полета, обаче, на невроните в поле *1* и *2* по Бродман са с източена, линейна форма, организирани също по типа център/периферия. Те притежават един възбуден център, имащ формата на правоъгълник, от двете страни на който лежат задръжни зони, които са също с правоъгълна форма. Адекватен дразнител за тези неврони е тактилен стимул с правоъгълна форма и с размери, съответстващи на центъра на рецептивното поле. Тази форма на рецептивното поле на невроните в полета *1* и *2* е резултат от конвергирането на няколко неврона с кръгли рецептивни полета от поле *3* към изходния неврон в поле *1* или *2*. Рецептивните полета на невроните от поле *3* по Бродман са подредени в една линия, припокривайки се частично, така че при тяхната едновременна стимулация се създават условия за пространствена сумация и се идва до възбуждане на изходния неврон, разположен в поле *1* или *2* (Фиг. 19.16).

Рецептивното поле на всеки неврон е представено в точно определен участък от човешкото тяло. В редица случаи даден участък от тялото може да бъде включен в



Фиг. 19.14. Соматотопичен принцип на организация на сетивната кора. Срез, успореден на фронталната равнина, през поле *1*, на първичната соматосетивна зона. Аналогични карти съществуват и в другите представителства на соматосетивната кора.

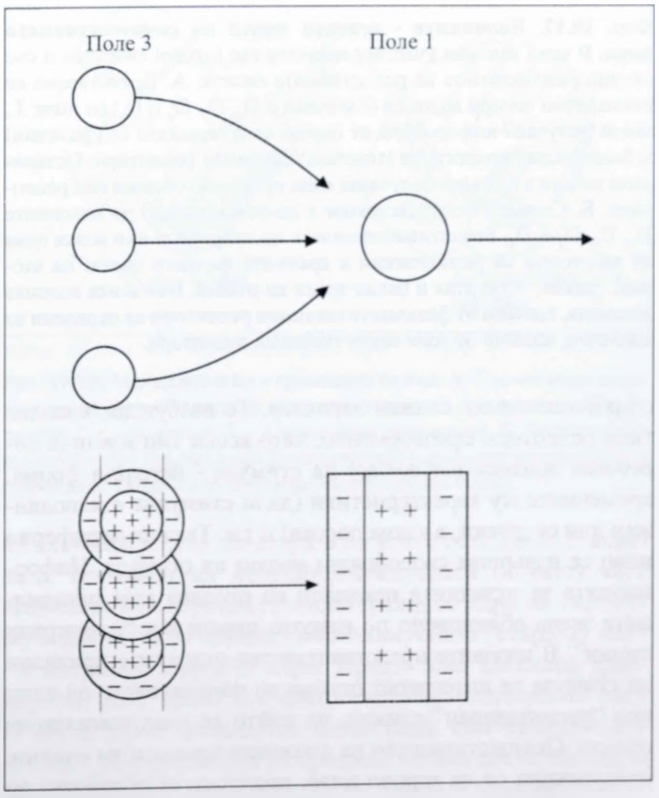


Фиг. 19.15. Кръгли рецептивни полета в соматосетивната система. А. Невроните в *nuclei gracilis et cuneatus*, таламусните неврони и невроните в поле *3*. на първичната кора притежават кръгли рецептивни полета с различни размери. **Б$_1$**. Тези рецептивни полета са организирани по типа възбуден център (x)/задръжна периферия (Δ). **Б$_2$**. Стимулирането на центъра на полето повишава активността на неврона, а стимулирането на периферията - потиска активността му (горният и долен ред в Б$_2$ съотв.). **Б$_3$**. Поведение от типа "възбуден център/задръжна периферия" се основава на такава организация на нервната мрежа, при която рецепторите, разположени в пръстеновидно - оформената периферия, оказват (посредством един междинен неврон) задръжно влияние върху активността на изходния неврон. Междувременно, същите тези рецептори участват и в оформянето на възбудния център на рецептивното поле на друг, съседно-разположен неврон. По такъв начин, стимулирането на определени рецептори води едновременно до възбуждане на даден неврон и до задържането на друг, разположен по съседство на първия неврон.

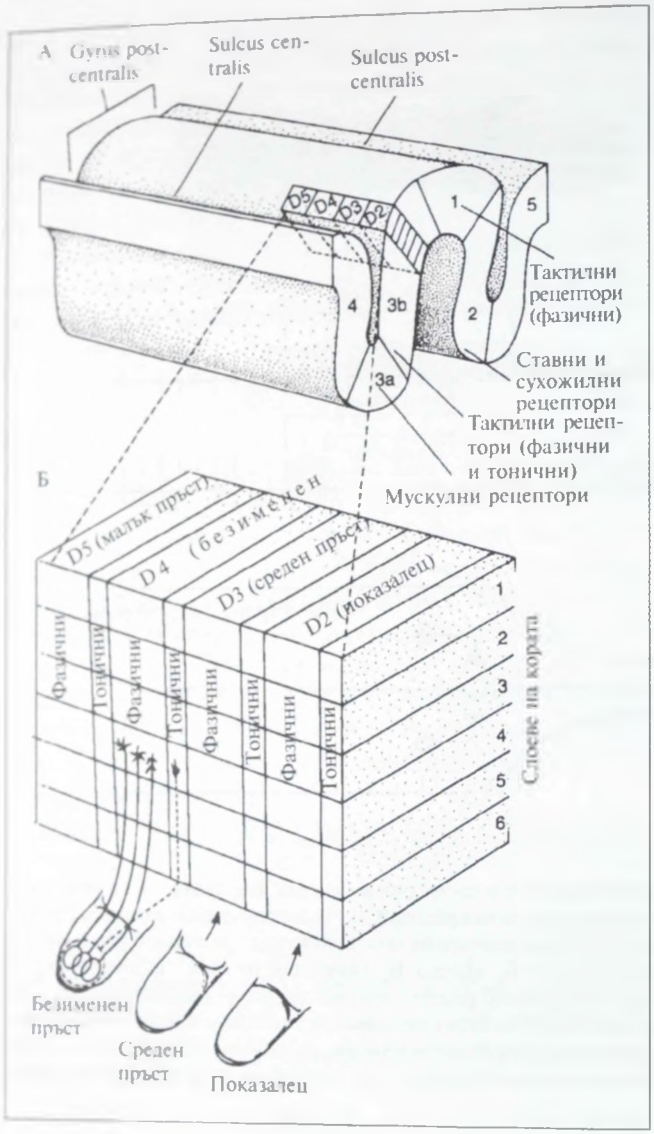
рецептивните полета на няколко неврона - това означава, че в този участък на тялото се намират рецептори, които се явяват крайни окончания на влакна, принадлежащи на различни неврони. Това *пространствено припокриване* на рецептивните полета, заедно с други фактори, има значение при определяне на пространствената разделителна способност.

Една част от невроните в соматосетивната кора не отговарят или отговарят слабо на неподвижни тактилни стимули. Адекватен дразнител за тях представляват тактилни стимули, движещи се в определена посока по повърхността на кожата. Свойството на невроните да отговарят на движещ се в определена посока стимул се нарича *дирекционална чувствителност*. Освен коровите тактилни неврони, дирекционална чувствителност притежават и невроните от зрителната част на кората.

Естествените тактилни стимули, с които се срещаме в ежедневния ни живот,



Фиг. 19.16. Организация на правоъгълните рецептивни полета в соматосетивната кора. Правоъгълната форма на рецептивното поле на невроните от поле *1*. е резултат от конвергирането към един неврон на няколко неврона от предходното поле, чиито кръгли рецептивни полета са подредени в една линия.



Фиг. 19.17. Колонките - основен модул на соматосетивната кора. В една колонка участват неврони със сходни свойства и със сходно разположение на рецептивните полета. **А**. Представени са схематично четири колонки (означени с D_2, D_3, D_4 и D_5) от поле *3.*, което получава информация от бързо- адаптиращите се (фазични) и бавно- адаптиращите се (тонични) тактилни рецептори. Останалите полета в S_1 също получават вход предимно от един тип рецептори. **Б**. Схематично представяне в по-голям мащаб на колонките D_2, D_3, D_4 и D_5. Рецептивните полета на невроните във всяка една от колонките са разположени в крайните фаланги съотв. на втория, третия, четвъртия и петия пръст на ръката. Във всяка колонка влакната, идващи от фазичните тактилни рецептори са отделени от влакната, идващи от тоничните тактилни рецептори.

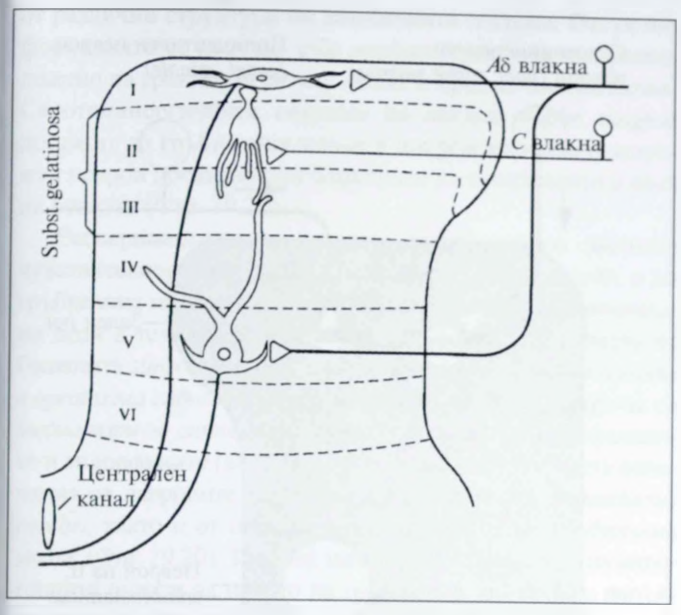
обикновено имат сложен характер. Те възбуждат няколко типа рецептори едновременно, като всеки тип извлича *определен признак (качество)* на стимула - неговата форма, времените му характеристики (дали стимулът е неподвижен или се движи, в каква посока) и т.н. Така на периферно ниво се извършва своеобразен *анализ* на стимула. Информацията за отделните признаци се предава към централните звена обикновено по няколко паралелни "маркирани линии". В коровите представителства отделните признаци на стимула се интегрират отново до получаването на един нов "ресинтезиран" стимул, на който се дава комплексна оценка. Осъществяването на сложните процеси на *синтез*, извършващи се на корово ниво, предполагат обработка на информацията в големи и сложни по своята организация рецептивни полета. Рецептивните полета на невроните, разположени в гръбначния мозък, в продълговатия мозък и в таламуса са със сравнително малки размери. Рецептивните полета на невроните в S_1 са с по-големи размери: в поле *3* по Бродман те обхващат обикновено до две фаланги на един пръст, а в полета *1* и *2* по Бродман - няколко пръста едновременно. Големината и сложността на тези рецептивни полета (в полета *1* и *2* на S_1) позволяват извършването на комплексна обработка на информацията, имаща отношение към възприемането на формата, размера и структурата на предметите при стереогнозията, както и за осъществяването на фините хватателни движения (информация от тези зони се насочва към поле *4* по Бродман, разположено в двигателната зона на кората).

Различните субмодалности в соматосетивната система (допир, натиск и т.н.) са представени морфологично и функционално в множество *колонки*, разположени перпендикулярно на повърхността на мозъчната кора (Фиг. 19.17). Всяка колонка включва невроните от първия до шестия слой на кората, лежащи един под друг. Невроните в дадена колонка получават информация от *сходни (близко разположени) области на кожата*; т.е. техните рецептивни полета се припокриват. Всички неврони в дадена колонка се стимулират максимално при дразнене на *един и същи тип рецептори*; следователно, те обработват сходен тип информация. Колонките може да бъде разглеждани като *основни функционални модули на кората.*

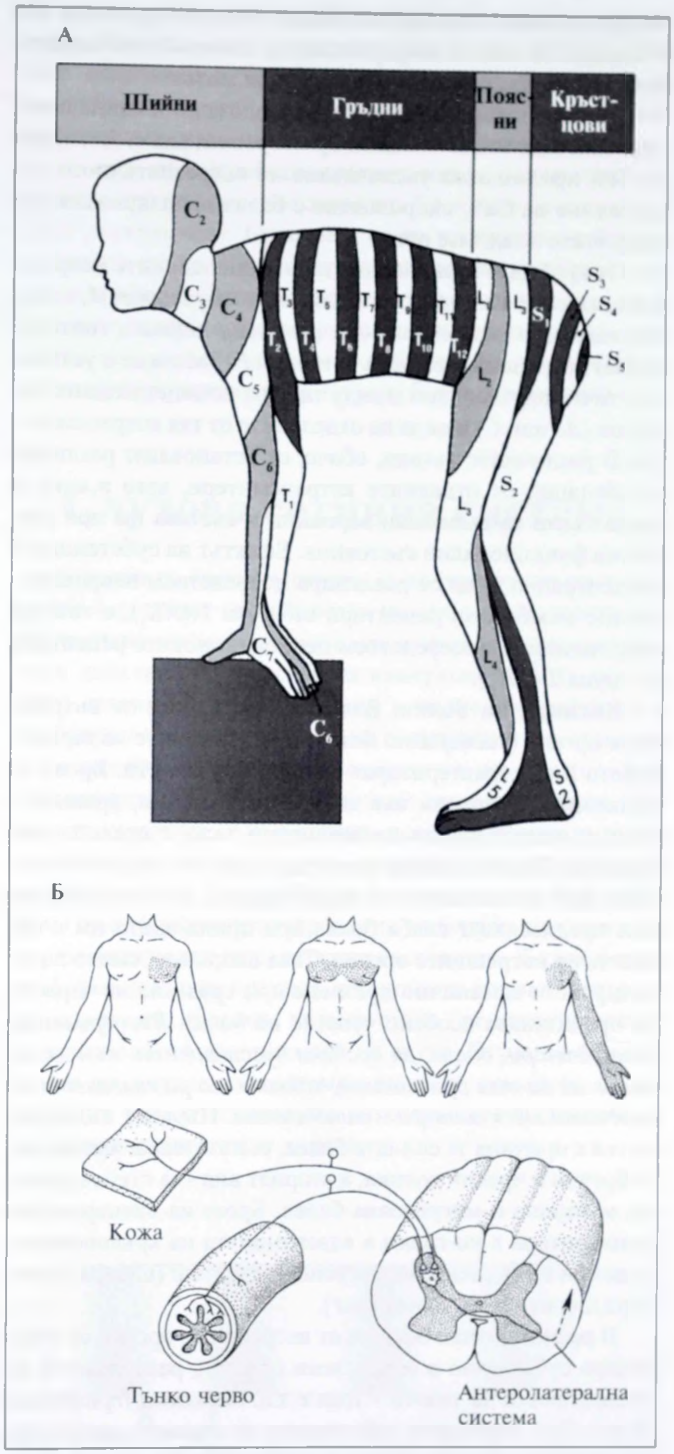
Физиология на болката

Болката представлява естествена защитна реакция на организма. Тя се предизвиква от дразнители, които притежават увреждащ, деструктивен ефект върху тъканите и води до включване на реакции, които целят отстраняването на тези дразнители. Да вземем един елементарен пример от ежедневния живот. Продължителното неподвижно седене на едно място води до влошаване на кръвоснабдяването (исхемия) на мускулите в седалищната област, причиняващо болка. Това предизвиква рефлекторна, несъзнателна промяна в положението на тялото, корекция на исхемията и изчезване на болката. Един друг пример: докосването с ръка на горещ предмет поражда чувство на болка. Дразненето на болковите рецептори рефлекторно води до отдръпване на ръката от горещия предмет. Така се предотвратява трайното увреждане на тъканите от високата температура. В тези случаи болката има защитен характер. Ако, обаче, болката продължи твърде дълго време, тя загубва полезния се характер. Дълготрайната болка, особено тази, изхождаща от вътрешните органи, се придружава от редица вегетативни явления: гадене, повръщане, спадане на кръвното налягане. Освен това, болковите сетивни пътища дават множество разклонения към мрежестата субстанция, която, както е известно, поддържа нашия мозък в бодро състояние (вж. глава 21). Поради тази причина продължителната болка води до безсъние. Тези нежелателни явления налагат използването в такива случаи на лекарства, които премахват болката.

Различаваме първична (бърза) и вторична (бавна) болка. Първият тип болка възниква около стотина милисекунди след въздействието на дразнителя. Описва се



Фиг. 19.18. Организация на болковите пътища на нивото на задните рога. Представено е разделянето на сивото вещество на задните рога на слоеве. *Aδ* и *C* влакната осъществяват синаптични контакти в различни слоеве на задните рога.



Фиг. 19.19. Механизъм на отразената болка. А. Схематично представяне на дерматомите на човешкото тяло: C_{1-8} - шийни, T_{1-12} - гръдни, L_{1-5} - поясни и S_{1-5} - кръстцови дерматоми. **Б**. Локализация на болката при гръдна жаба (стенокардия) и инфаркт на миокарда и невронална схема на възникване на отразената болка.

още като остра, режеща, пробождаща. Вторият тип възниква няколко секунди след въздействието на дразнителя и трае минути, часове, даже дни. Описва се като хронична, пареща, пулсираща. Физиологичната характеристика на двата типа болка съответствува на характера на морфологичния субстрат, който ги опосредства: първичната болка се предава по влакната от група *Aδ*, а вторичната - по влакната от група *C*. Локализацията на болевото дразнене е относително по-точна при първичната болка и твърде приблизителна и неясна при вторичната болка (поради по-големите рецептивни полета на *C* невроните и широката дивергенция на палеоспиноталамусните влакна - вж. по-долу).

Болкови пътища. Както при всички сетивни неврони, централните израстъци на "ноцицептивните" неврони навлизат в гръбначния мозък посредством задните коренчета. След формиране на един (влакната от група *Aδ)* или няколко (влакната от група *C*) синапса с невроните на задния рог, дългите израстъци на ноцицептивните неврони пресичат срединната линия и се разполагат в предностраничния сноп на гръбначния мозък, вливайки се в *tr. spinothalamicus lat. et med.*

Влакната от групата *Aδ* окончават главно в слой I на задния рог, където се локализират ноцицептивните неврони от II ред. Техните дълги израстъци пресичат срединната линия и се присъединяват към *tr. spinothalamicus* (ant. et. lat.) на противоположната страна (Фиг. 19.18). Влакната от група *C* окончават предимно върху телата на невроните, разположени в *substantia gelatinosa* (слоеве II и III на задния рог). От тук, посредством един или два синапса, информацията се насочва главно към слой V на задния рог. Невроните на този слой представляват ноцицептивни неврони от III или IV ред. Техните дълги израстъци пресичат срединната линия и също се присъединяват към *tr. spinothalamicus*.

Tr. spinothalamicus притежава две части: една, по-нова във филогенетично отношение част, към която се отнасят *Aδ* влакната и една по-стара, към която се отнасят *C* влакната. Влакната на неоспиноталамусната (новата) част окончават в вентропостериолатералното ядро на таламуса, а влакната от палеоспиноталамусната (старата) част - в интраламинарното ядро. Преди това влакната, формиращи по-старата във филогенетично отношение част на пътя, дават множество колатерали към възходящата ретикуларна формация на средния мозък, което обяснява високата степен на активност на кората и невъзможност-

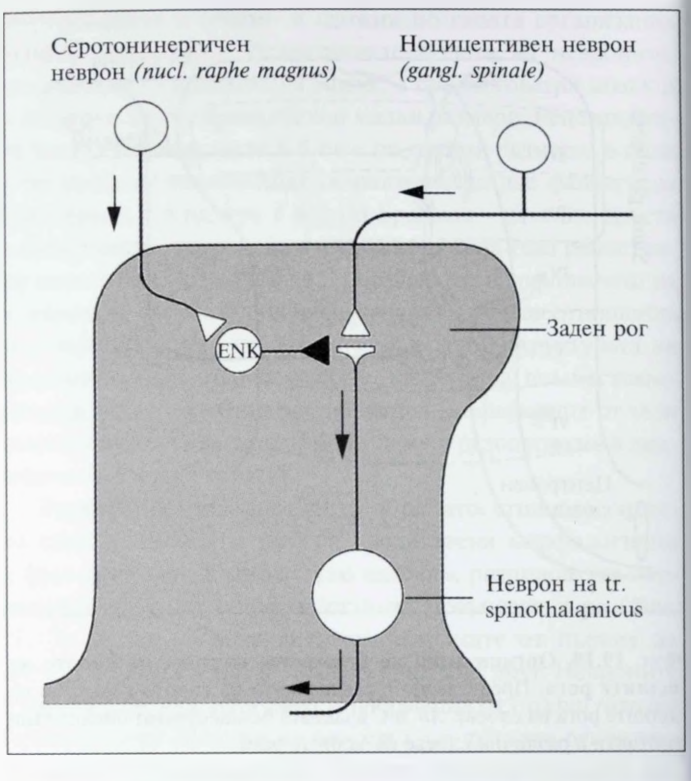
та за заспиване при продължително болево дразнене. От таламуса болевата информация се насочва към соматосензорната част на кората на главния мозък.

Ноцицептивните неврони, разположени в спиналните ганглии, отделят като медиатор невропептида *субстанция P*. Той предизвиква увеличаване на вътреклетъчното съдържание на Ca^{2+}, съпроводено с бавна деполяризация на невроните в задните рога.

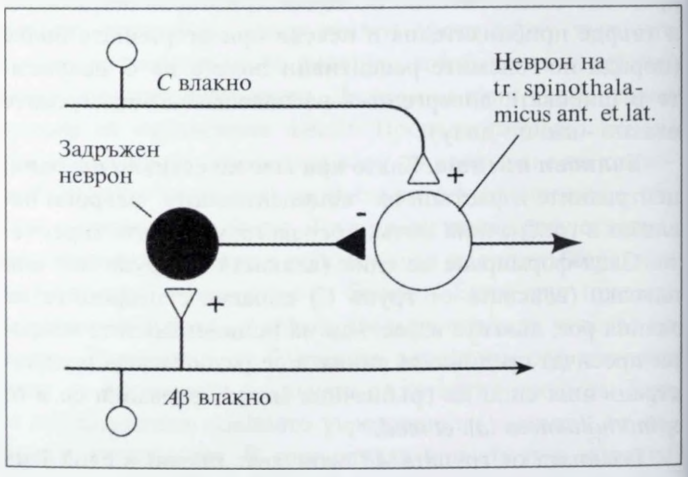
От крайните разклонения на ноцицептивните неврони в спиналните ганглии се отделят още *неврокинин A*, *соматостатин* и *калцитонин-ген свързващ пептид*, които се явяват котрансмитери на субстанция *P*. Засега не е установен точен паралелизъм между типа на ноцицептивните неврони (*Aδ* или *C*) и вида на отделяните от тях котрансмитери. В различните тъкани, обаче, се установяват различни комбинации от отделните котрансмитери, като в една и съща тъкан са възможни вариации в състава им при различни функционални състояния. Ефектът на субстанция *P* на централно ниво се реализира посредством неврокининовите мембранни рецептори от група 1 (NK_1), а този на неврокинин *A* - посредством неврокининовите рецептори от група 2 (NK_2).

Висцерална болка. Болката, изхождаща от вътрешните органи (*висцерална болка*) и механизмите на възникването й се характеризират с някои особености. Броят на болковите рецептори във вътрешните органи, сравнен с този по повърхността на човешкото тяло, е сравнително оскъден. Затова редица стимули, които са силно болезнени при прилагането им върху кожата, не предизвикват или предизвикват слаба болка при прилагането им в областта на вътрешните органи. Така например, силно локализираното механично дразнене при срязване на червото не предизвиква особено чувство на болка. *Висцералните ноцицептори, обаче, са особено чувствителни към някои типични за тях дразнители, каквито са разтягането на гладката мускулатура* и *хипоксията*. Първият вид дразнител е причина за силната болка, съпътстваща жлъчните, бъбречни и чревни колики, а вторият вид - за стенокардната, мускулна и мигренозна болка. Броят на висцералните ноцицептори е по-голям в адвентицията на кръвоносните съдове и в обвивките на вътрешните органи (плевра, перикард, перитонеум, *dura mater*).

В редица случаи болката от вътрешните органи се локализира субективно в определени области, разположени по повърхността на тялото - това е т.н. *отразена (пренесена) болка*. При коронарни заболявания на сърцето, например, пациентите чувстват болка и изтръпване на лявата ръка. При заболявания на жлъчния мехур болката се локализира в шийната област вдясно и т.н. Наблюденията показват, че заболелият вътрешен орган и областта от повърхността на тялото, в която се усеща болката, принадлежат към един и същи *дерматом* (участък от кожата и принадлежащите към него тъкани, които се инервират от нерви, изхождащи от един и същ сегмент на гръбначния мозък) (Фиг. 19.19 А). Поради тази причина болковите влакна, идващи от вътрешния орган и тези, идващи от съответния участък на кожата, конвергират към един и същи сегмент на гръбначния мозък и осъществяват синаптични контакти с едни и същи неврони (Фиг. 19.19 Б). Оттук нататък информацията се предава по общи пътища. Именно това "смесване" на информацията е причина за възникване на отразената болка.



Фиг. 19.20. Антиноцицептивна система. Показано е взаимодействието на десцендентните антиноцицептивни нервни влакна с невроните от локалната нервна мрежа на задния рог. Десцендентните антиноцицептивни пътища са аксони на серотонинергичните неврони в *nucleus raphe magnus*. Те активират енкефалин-съдържащите задръжни неврони в задните рога (*ENK*). Последните потискат активността на невроните на *tr. spinothalamicus* (посредством пре- и/или пост-синаптичен задръжен механизъм).



Фиг. 19.21. Феномен на вратата. Показано е взаимодействието между механорецептивните нервни влакна от група *Aβ* и болковите влакна от група *C* на нивото на задния рог. Посредством колатерали *Aβ* влакната активират задръжните неврони в задния рог, потискащи активността на спиноталамусните неврони, по които се предава болковото усещане.

Обезболяваща (антиноцицептивна) система. В организма на човека съществува специална *обезболяваща (антиноцицептивна) система*, която посредством еферентни въздействия потиска активността на структурите, предаващи болковата информация. Към антиноцицептивната система се отнася *сивото вещество около aquaeductus cerebri*. Тази област получава богата входяща информация

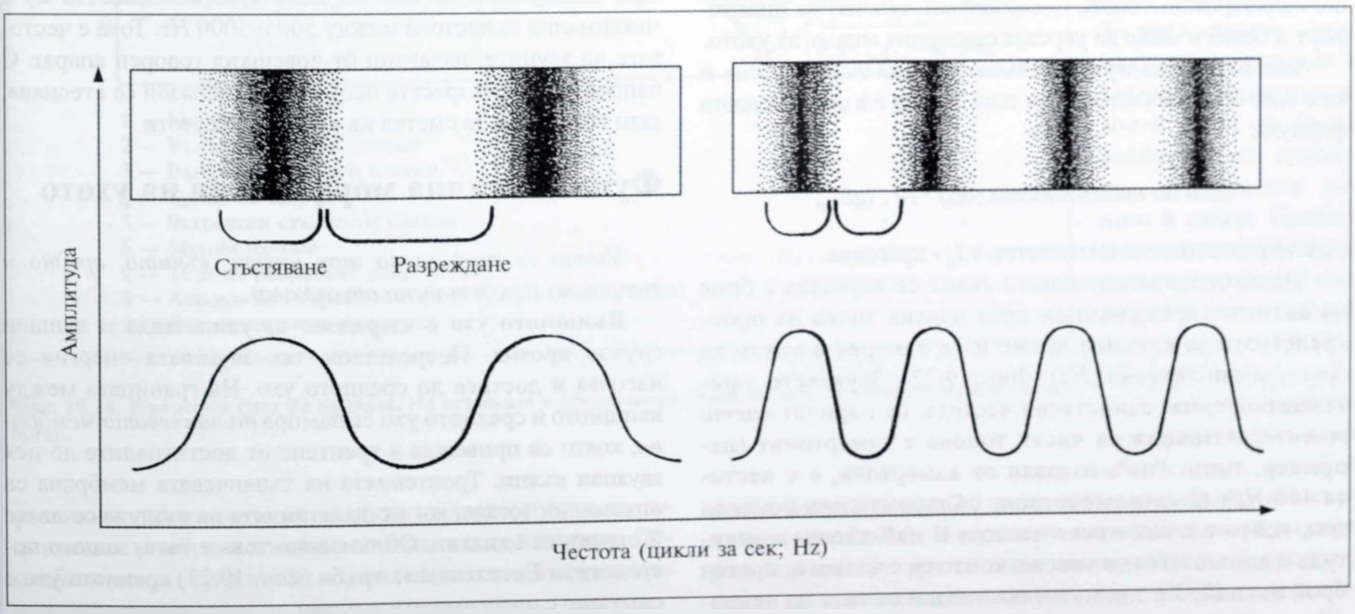
от различни структури на лимбичната система. Оттук информацията се насочва към *nucleus raphe magnus*, разположено на границата между моста и продълговатия мозък. Серотонинергичните неврони на *nucleus raphe magnus* достигат до гръбначния мозък и посредством един задръжен неврон предизвикват блокиране на предаването в пътя на болката (Фиг. 19.20).

Експериментално е доказана изключително високата чувствителност на областта около *aquaeductus cerebri* и на гръбначния мозък към опиати. Приложени дори в минимални дози в тези области, опиатите блокират предаването на болковата информация. Сега е известно, че *изработваните в организма ендогенни опиати - енкефалини и ендорфини, са медиатори на антиноцицептивната система*. Енкефалините и ендорфините (виж глава 4) се отделят от крайните окончания на невроните на сивото вещество около *aquaeductus cerebri*, както и от определени интерневрони в гръбначния мозък (Фиг. 19.20). Точният механизъм на действие на ендогенните опиати на нивото на гръбначния мозък не е напълно изяснен. Описано е наличие на опиатни рецептори върху телата на невроните в задния рог, което предполага съществуването на постсинаптичен задръжен механизъм по пътя на болката. От друга страна, известно е, че ендогенните опиати намаляват отделянето на субстанция *P*, което предполага наличието на пресинаптичен задръжен механизъм върху ноцицептивните неврони на спиналните ганглии. Интратекалното прилагане на опиати дори в минимални количества води също така до силно потискане на болката, въпреки че и тук точният им механизъм на действие не е напълно ясен.

Обезболяващ ефект, макар и в значително по-слаба степен, притежават и някои въздействия, постъпващи от пътищата на механорецептивната сетивност. Известно е, че колатерали на влакната *Aβ*, които предават информация от рецепторите за допир и натиск, потискат, посредством един задръжен неврон, активността на невроните в задния рог, предаващи болковата информация (Фиг. 19.21). Тази организация на нервната мрежа обяснява известния факт, че поглаждането или потриването на кожата, разположена около болното място, намалява усещането за болка. Тъй като невроните в задния рог изпълняват функцията на своеобразна "врата", която "пропуска" или "непропуска" информация към висшележащите структури, описаното по-горе взаимодействие между механорецептивната и болкова сетивност е известно като *"феномен на вратата" (gate phenomenon)*. Базирайки се на тези взаимодействия, в клиничната практика се прилагат специални обезболяващи устройства. По своята същност те представляват електростимулатори с прецизно подбрани параметри на електричното дразнене, при което избирателно се стимулират механорецептивните (*Aβ*), но не и болковите пътища (*C*).

Слухова сетивна система

Слуховата система служи за възприемане на звука, който е резултат от дейността на вибриращи предмети. Подръпването на струните на китарата, привеждането в действие на вилките на камертона или на човешките гласни връзки при говор и пеене пораждат звук. Вибриращото тяло причинява периодични сгъстявания и разреждания на средата, в която се намира, т.е. възниква *звукова вълна* с определени характеристики. Разпространявайки се във всички посоки, звуковата вълна достига и до човешкото ухо - периферният орган на слуховата система. В периферните звена на слуховата система се извършва предварително разлагане на сложните звуци на техните елементарни съставящи. В тази форма информацията се пренася до висшите корови центрове на слуховата система, където става "ресинтезирането" и съзнателното възприемане на звука. Огромно е значението на слуховата система при възприемането на човешката реч, благодарение на което се осъществява и комуникацията между хората.

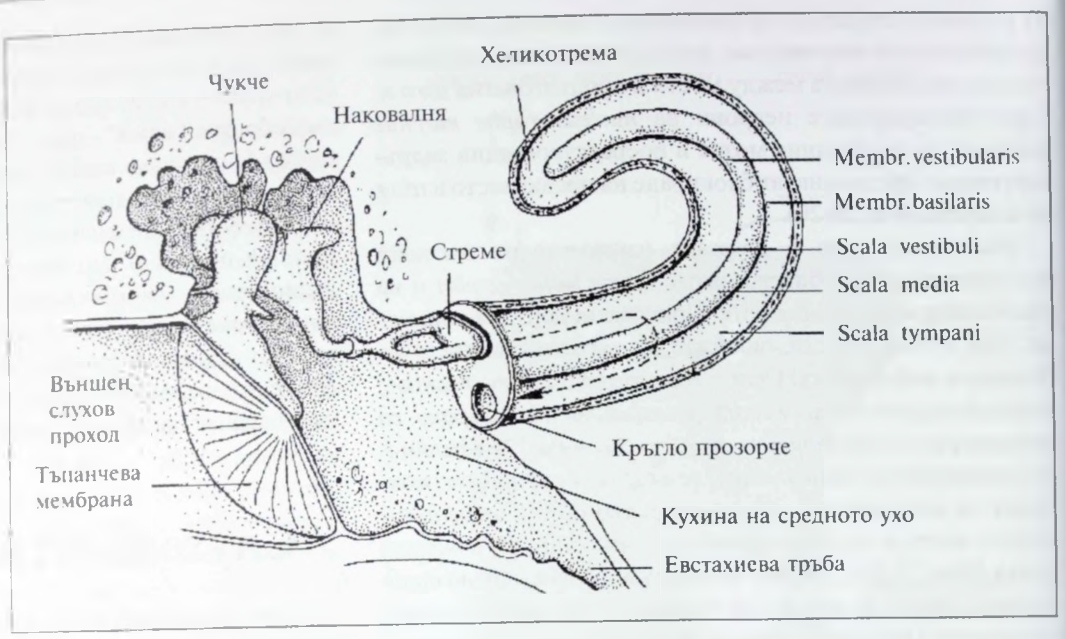


Фиг. 19.22. Представена е графично звукова вълна, регистрирана с помощта на микрофон, фиксиран в определена точка на пространството. Сгъстяванията на въздуха (увеличението на налягането) са изобразени нагоре, а разрежданията на въздуха (понижението на налягането) са изобразени надолу от срединната линия.

Характеристика на звука

Всяка звукова вълна се характеризира със своите амплитуда и честота. Амплитудата е обективен критерий за силата на звука, а честотата му - за неговата височина.

Амплитудата на звуковата вълна може да бъде изразена като звуково налягане в обикновени единици за налягане - напр. паскали *Pa* (*N/m2*). Най-често, обаче, тя се изразява и като *ниво на звуково налягане* в *децибели (dB)*:



Фиг. 19.23. Устройство на ухото. Охлювът е представен в разгърнат вид (надлъжен срез).

$$\text{ниво на звуково налягане } (dB) = 20 \,.\, lgP_t/P_0,$$

където P_t е измереното (тествано) налягане, а P_0 - праговото налягане, представляващо минималната стойност на звуковото налягане, което е в състояние да възприеме един среден представител на хората с нормален слух. В диапазона между 1000 и 3000 *Hz*, където човешкото ухо е най-чувствително, P_0 е равно на $20\mu Pa$.

Изразяването на звуковото налягане в логаритмични единици се налага поради изключително широкия диапазон от стойности, които е в състояние да долови човешкото ухо. Звук със звуково налягане P_t, което е 10 пъти по-високо от праговото, е равен на 20dB ($20 \,.\, lg10P_t/P_0 = 20$). Аналогично, звук със звуково налягане 100 пъти по-силно от праговото е равен на 40dB ($20 \,.\, lg100P_t/P_0 = 20.2 = 40$).

Човешкото ухо е в състояние да възприема звуци в диапазона от 0 до 120dB, т.е. различаващи се един милион пъти. Човешката реч се разполага в диапазона 60-70dB. Звуци, надхвърлящи 100dB, предизвикват чувство на дискомфорт и болка и може да увредят сензорния апарат на ухото.

Амплитудата на звуковата вълна може да бъде изразена и като *ниво на интензитета* и в този случай е в сила следната формула:

$$\text{ниво на интензитета } (dB) = 10 \,.\, lgI/I_0,$$

където I е тествания интензитет, а I_0 - праговия.

Честотата на звуковата вълна се изразява с броя на вълните, преминаващи през дадена точка на пространството за единица време и се измерва в *цикли за секунда* или *херцове* (*Hz*) (Фиг. 19.22). Звуковете, притежаващи една- единствена честота, се наричат *чисти тонове*. Източник на чисти тонове е камертонът (например, тонът "ла", издаван от камертона, е с честота 440 *Hz*). *Сложните тонове* съдържат един основен тон, който е с най-ниска честота и най-висока амплитуда и допълнителни тонове, които са с честоти, кратен брой пъти (2, 3 и т.н. пъти) по-високи от тази на основния тон и с по-малка амплитуда, т.н. *обертонове* или *хармонични съставящи*. Източници на сложни тонове са различните музикални инструменти. Един и същи тон, издаден от различни музикални инструменти, притежава една и съща основна честота, но различни хармонични съставящи, които са причина за характерното звучене и специфичния тембър на отделните музикални инструменти. *Шумът* е съставен от хаотично променящи се във времето честоти.

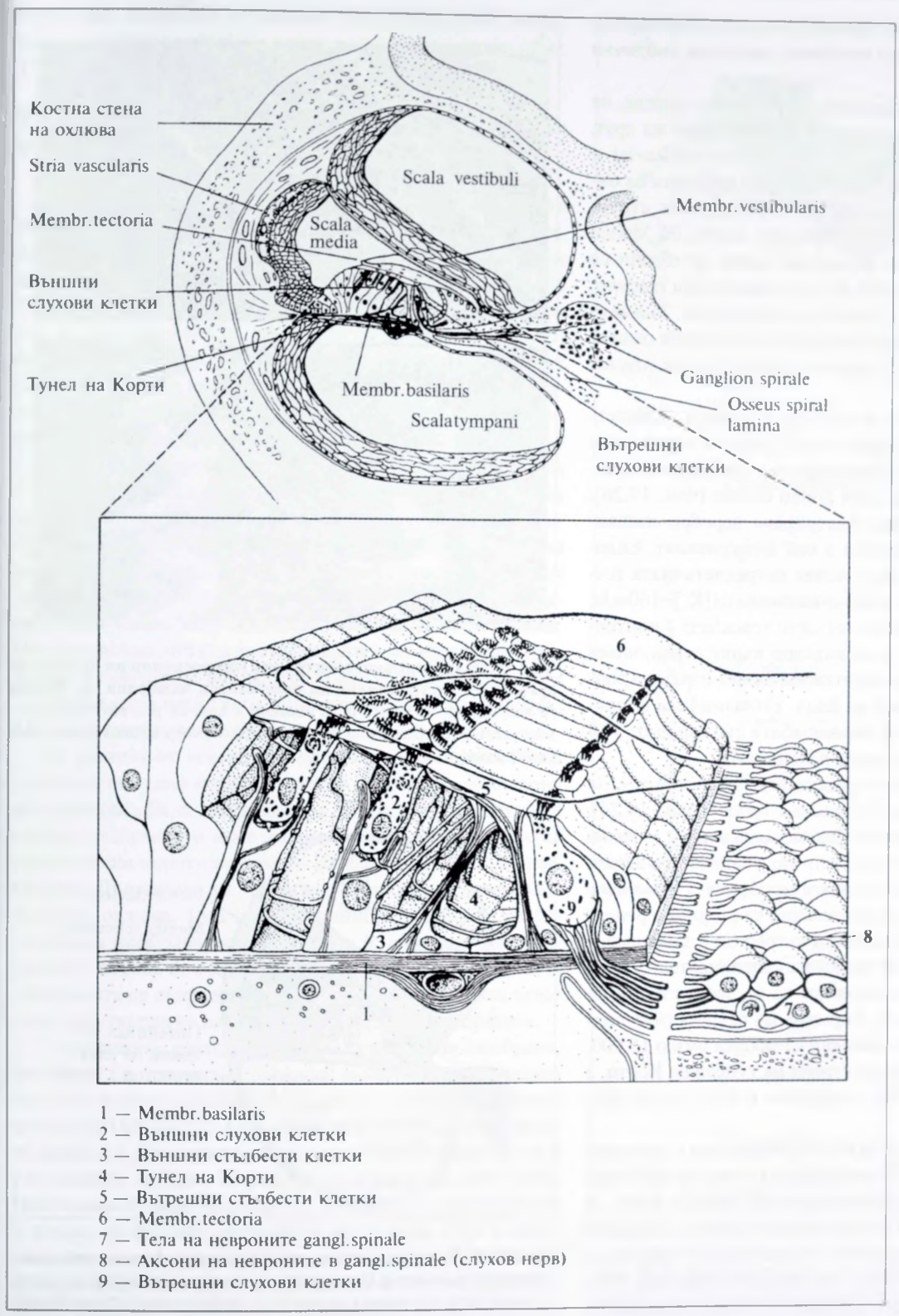
От изложеното до тук става ясно, че всеки звук може да бъде представен като сума от синусоидални вълни с определена амплитуда и честота, намиращи се в определена фаза. Спектралният анализ, описан най-напред от френския математик Фурие, позволява разлагането по математически път на всяка сложна вълна на нейните елементарни съставящи я. Допуска се, че такъв вид спектрален анализ се извършва в периферните части на слуховата система.

Човешкото ухо е в състояние да възприема звуци с честота между 16 и 20 000 *Hz*, като чувствителността му е максимална за честоти между 500 и 5000 *Hz*. Това е честотата на звуците, издавани от човешкия говорен апарат. С напредване на възрастта честотният диапазон се стеснява, като това става за сметка на високите честоти.

Функционална морфология на ухото

Ухото се разделя на три части: външно, средно и вътрешно (представено от охлюва).

Външното ухо е изградено от ушна мида и външен слухов проход. Посредством тях звуковата енергия се насочва и достига до средното ухо. На границата между външното и средното ухо се намира *тъпанчевата мембрана*, която се привежда в трептене от достигналите до нея звукови вълни. Трептенията на тъпанчевата мембрана са оптимални тогава, когато наляганията на въздуха от двете й страни са еднакви. Обикновено това е така, защото посредством Евстахиевата тръба (Фиг. 19.23) средното ухо е свързано с носоглътката, а оттам - с въздушното пространство на околната среда. При някои възпалителни заболявания (хрема, отит) Евстахиевата тръба се запушва поради набъбване на лигавицата й. Вследствие на това възникват



1 — Membr.basilaris
2 — Външни слухови клетки
3 — Външни стълбести клетки
4 — Тунел на Корти
5 — Вътрешни стълбести клетки
6 — Membr.tectoria
7 — Тела на невроните gangl.spinale
8 — Аксони на невроните в gangl.spinale (слухов нерв)
9 — Вътрешни слухови клетки

Фиг. 19.24. Напречен срез на охлюва. На вставката е представено схематичното устройство на Кортиевия орган.

разлики в наляганията на въздуха от двете страни на тъпанчевата мембрана и нейните трептения се влошават. Отслабването на слуха в тези случаи е временно и преминава след отзвучаване на възпалителните явления.

Средното ухо съдържа три малки костици: чукче, наковалня и стреме, като чукчето заляга от вътрешната страна на тъпанчевата страна. (Фиг. 19.23). Чрез трите костици трептенията на тъпанчевата мембрана се предават на овалното прозорче на охлюва, където заляга плочката на стремето.

Трите костици представляват своеобразна лостова система, която усилва звуковата енергия. Нейната ефективност е най-голяма за звуци с честота около 1000 *Hz*. Допълнително усилване на звука се получава и поради това, че площта на овалното прозорче е около 20 пъти по-малка от площта на тъпанчевата мембрана. По този начин налягането, което звуковите вълни упражняват върху овалното прозорче, е около 20 пъти по-голямо. Такова предварително усилване е необходимо, тъй като вътрешното ухо е изпълнено с течност - една среда със значително по-високо съпротивление от въздуха, изпълващ средното ухо.

Вътрешното ухо (лабиринтът) се намира във вътрешността на слепоочната кост. То представлява сложна система от канали и кухинни образувания, които могат да бъдат разделени на *предверие, полукръжни канали и охлюв*. Предверието и полукръжните канали се отнасят към равновесната сетивна система, а охлювът - към слуховата.

Охлювът (кохлеята) представлява един костен канал, който се увива спираловидно 2.5 пъти около една централна сърцевина (modiolus). В кухината на модиолуса се намира *ganglion spirale*: тук се помещават телата на невроните, чиито аксони формират слуховия нерв. Основата или широката част на охлюва е обърната към средното ухо. Охлювът и средното ухо се съобщават помежду си посредством овалното и кръглото прозорче. В овалното прозорче

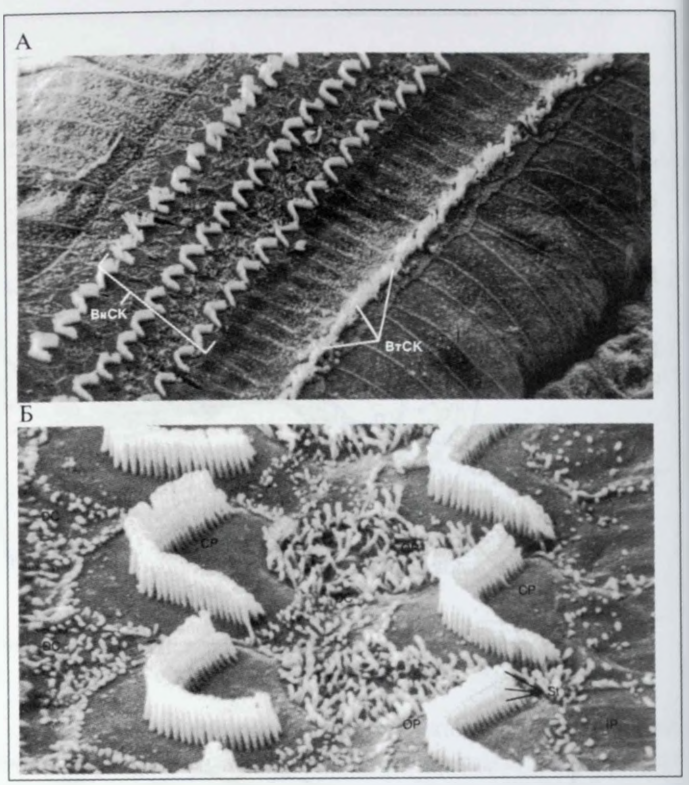
залята плътно основата на стремето, а кръглото прозорче е затворено с една разтеглива мембрана, наречена *вторична тъпанчева мембрана*.

При напречен срез в основата на охлюва се вижда, че той е изграден от три, вървящи успоредно един на друг, канала: *scala vestibuli, scala media (ductus cochlearis) и scala tympani* (Фиг. 19.24). Разделянето на кухината на охлюва на три става посредством две мембранозни структури: *membrana vestibuli* и *membrama basilaris*. Малко преди достигане на върха на охлюва двете мембрани се сливат, при което *scala vestibuli* прехожда в *scala tympani*. Този участък се означава с термина *хеликотрема*. Тъй като *scala media* повтаря в общи линии хода на костния охлюв, тя често се означава и с термина *ципест охлюв (ductus cochlearis)*.

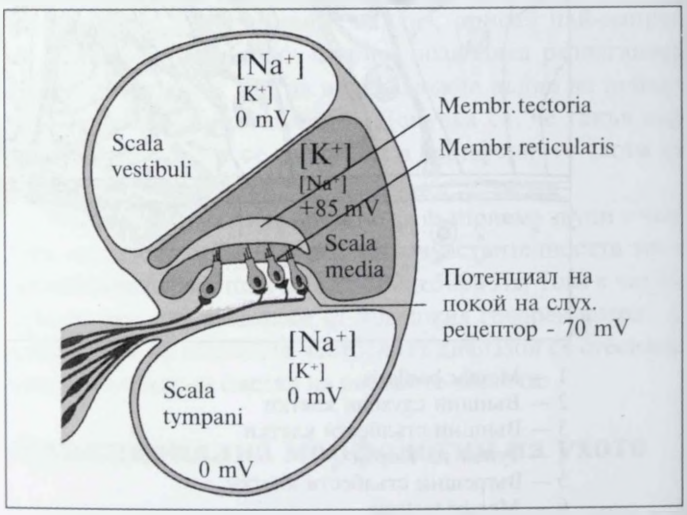
Трите пространства са изпълнени с течност. Течността в ципестия охлюв се нарича *ендолимфа*, а тази в *scala vestibuli* и *scala tympani* - *перилимфа*. Ендолимфата и перилимфата се различават по своя йонен състав (Фиг. 19.26). Перилимфата представлява филтрирана церебро-спинална течност. Основният катион в нея е натриевият. Ендолимфата наподобява по своя състав вътреклетъчната течност. Основният катион в нея е калиевият ($[K^+]=160mM$; $[Na^+]<1mM$). Тя се изработва от *stria vascularis* - епително- съдово образование, разположено върху страничната стена на *scala media*, което притежава силно-изразена способност за транспортиране на йони. Ендолимфата е заредена положително спрямо перилимфата със заряд от +80 до +100 mV (т.н. *ендокохлеарен потенциал*).

Орган на Корти. Непосредственото възприемане на звука става посредством *Кортиевия орган* (Фиг. 19.24). С този термин се обединяват два вида сетивни и няколко вида подпорни клетки, подредени по специфичен начин по цялата дължина на базиларната мембрана. *Сетивните слухови клетки (слуховите рецептори)* са вторични рецептори. Те се разделят на външни и вътрешни в зависимост от тяхното разположение спрямо сърцевинната част на охлюва - модиолуса. Разположени са от двете страни на тунела на Корти, който се формира от стълбестите подпорни клетки. *Външните сетивни клетки* са около 15 000, подредени в 3 реда от едната страна на тунела на Корти, а *вътрешните* - около 3 500, подредени в един ред от другата му страна.

Слуховите рецептори са механорецептори с изключителна чувствителност. В апикалната си част те притежават множество *власинки (стереоцилии)*, поради което се наричат още *власинкови* или *косъмчеви клетки*. Сърцевината на стереоцилиите съдържа плътно-преплетени една с друга актинови нишки, което им придават твърдост. Стереоцилиите на вътрешните сетивни клетки са подредени в почти права линия, докато стереоцилиите на външните сетивни клетки са подредени *W*-, *V*- или *U* - образно (Фиг. 19.25). Апикалните части на сетивните клетки са "вградени" в т.н. *ретикуларна мембрана*, *membrana reticularis* (Фиг. 19.26), която се образува от преплитането на върхните израстъци на един от видовете подпорни клетки. Между отделните сетивни слухови клетки и елементите на *membrana reticularis* съществуват *плътни съединения*, които не позволяват проникване на ендолимфа в посока към основата на клетките. Базиларната мембрана, обаче, е пропусклива за различни видове йони (за разлика от ве-



Фиг. 19.25. Сканираща електронна микроскопия на Кортиевия орган след отстраняване на покривната мембрана. А. Виждат се власинките на трите реда външни и единия ред вътрешни слухови клетки. **Б.** Власинки на външните слухови клетки при голямо увеличение.



Фиг. 19.26. Разпределение на ендо- и перилимфата в трите пространства на охлюва. На схемата ендолимфата е оцветена по-тъмно. Посредством големината на шрифта е демонстрирано съотношението между двата основни вида йони в ендо- и перилимфата: ендолимфата съдържа повече K^+, а перилимфата - повече Na^+. Ако приемем потенциала на перилимфата за 0 *mV*, ендолимфата е положително заредена спрямо нея с около 85 *mV (ендокохлеарен потенциал)*.

стибуларната мембрана). Поради това пространствата в органа на Корти, разположени в основата на клетките, са изпълнени с перилимфа, а тези около апикалните им части - с ендолимфа (Фиг. 19.26).

Над всички клетки, формиращи органа на Корти, лежи *покривната мембрана (membrana tectoria)*. Тя върви успоредно на *membrana reticularis* и представлява желеподобна

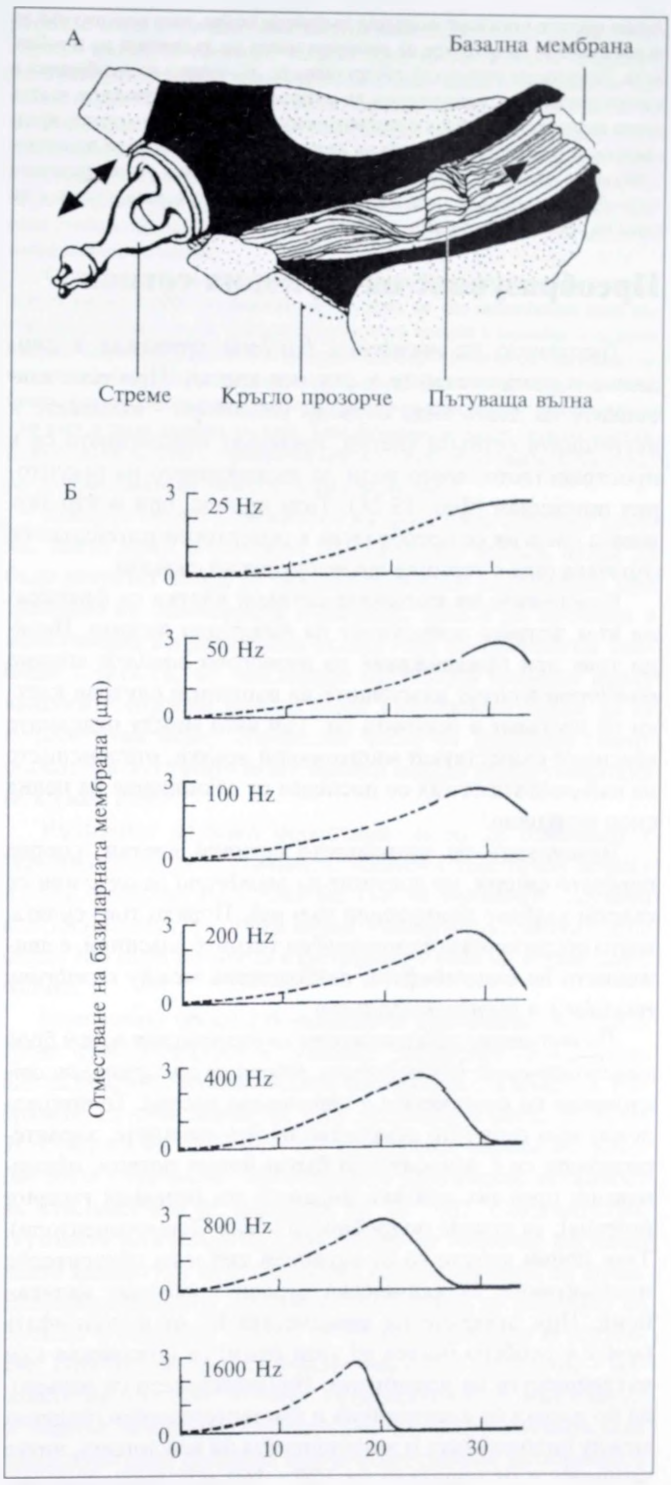
структура, изградена от колаген. Пространството между нея и *membrana reticularis* е изпълнено с ендолимфа (Фиг. 19.24 и Фиг. 19.26).

Разпространение на звука във вътрешното ухо

Вибрациите, които се предават чрез системата от трите костици в средното ухо, намират краен израз в периодични, буталовидни движения на плочката на стремето. Тези движения се предават на перилимфата в *scala vestibuli*. Тъй като течността е практически несвиваема, движенията на перилимфата се последват от движение на мембраната на кръглото прозорче (Фиг. 19.23). Посоката на движение на тази мембрана е противоположна на посоката на движение на стремето: когато плочката на стремето се придвижва навътре, мембраната на кръглото прозорче се издува навън и обратно. Освен по дължината на *scala vestibuli*, звуковата вълна се разпространява и в посока към вестибуларната мембрана. Самата вестибуларна мембрана не представлява пречка за разпространението на звука. Затова трептенията на перилимфата в *scala vestibuli* през вестибуларната мембрана се предават на ендолимфата в *scala media*, като обхващат и базиларната мембрана. Поради пасивността на вестибуларната мембрана при предаване на звуковата вълна, много автори разглеждат *scala vestibuli* и *scala media* като единно пространство, що се касае до тяхната механика.

За разлика от вестибуларната, базиларната мембрана представлява едно изключително в акустично отношение образувание. Тя е изградена от голям брой колагенови нишки, разпръснати в желеобразен матрикс. Нишките са разположени перпендикулярно на надлъжната ос на мембраната. Дължината им нараства в посока от основата към върха на охлюва. Това придава клиновидна форма на базиларната мембрана, като ширината й постепенно се увеличава в посока от основата към върха. Разширяването на мембраната се съпровожда от намаление на нейната твърдост: най-твърди са нишките в основата на мембраната.

Трептенията, които достигат до базиларната мембрана, пораждат т.н. *пътуваща (бягаща) вълна*, разпространяваща се по нейната дължина в посока от основата към върха на охлюва (Фиг. 19.27 А). Пътуващата вълна на базиларната мембрана наподобява движенията, които възникват при разлюляване на едно фиксирано в единия си край въже. Наблюдава се едно постепенно усилване на осцилациите в посока от основата към върха на охлюва, като в дадена точка осцилациите достигат максималната си стойност и скоро след това затихват. *Участъкът от мембраната, който трепти с максимална амплитуда, се определя от честотата на звука, пораждащ пътуващата вълна* (Фиг. 19.27 Б). *При звук с ниска честота максимумът на трептене е разположен близо до върха на охлюва. С нарастване на честотата на звука максимумът се измества по-близо до основата на охлюва.*



Фиг. 19.27. Пътуваща вълна по *membrana basilaris*. А. Схематично изображение на разпространението на вълната. **Б**. Разположение на максимумите на пътуващата вълна по мембраната (по *von Bekešy*). Изобразени са едномоментни състояния на трептящата *membrana basilaris* при различни честоти на звука. Абсциса - разстояние по мембраната, отчитано от овалното прозорче (mm). Ордината - отклонения на мембраната (μm).

Теорията за пътуващата вълна принадлежи на фон Бекеши (von Bekešy, 1960), който допълва и разширява по-ранната теория на Хелмхолц (Helmholtz). Съгласно Хелмхолц по *membrama basilaris* съществуват пространствено обособени елементи, които биват привеждани в състояние на механичен резонанс при достигане на звук с точно определена честота. Изхождайки от съвременните престави за строежа на базиларната мемрана, става ясно, че функцията на резониращи елементи изпълняват колагеновите нишки по мембраната. С помощта на остроумна експериментална методика, обаче, фон Бекеши доказва, че при подаване на чист тон се привежда в движение доста широк участък от базиларната мембрана, а не само малка част от нея. Разпръсвайки отразяващи светлината кристали в пространството непосредствено под базиларната мембрана и поставяйки обектива на микроскопа върху костната стена на кохлеята, той успява да наблюдава директно движенията на мембраната, без при това да наруши особено нормалното разпространение на звуковите вълни. Така по експериментален път той доказва, че звуци с раз-

дична честота пораждат различни пътуващи вълни, като максимумът на всяка вълна се локализира на различно място по дължината на мембраната. Различните честоти са представени по дължината на мембраната в логаритмичен вид, като местата на максимумите на пътуващите вълни, които възникват при звуци с различна честота, съвпадат с местата, предсказани от резонансната теория на Хелмхолц. Обхващането на по-широк участък от мембраната може да бъде обяснено с факта, че посредством желеобразния матрикс трептенето се предава и на съседни нишки, а не само на пряко резониращите на звука.

Преобразуване на звуковия сигнал

Трептенето на *membrana basilaris* привежда в движение и разположените върху нея клетки. При това власинките на двата вида слухови рецептори - външните и вътрешните сетивни клетки, променят положението си в пространството, което води до възникването на рецепторен потенциал (Фиг. 19.28). Този процес, при който звуковата енергия се преобразува в рецепторен потенциал се означава още с термина *трансдукция на сигнала*.

Власинките на външните сетивни клетки са фиксирани към долната повърхност на *membrana tectoria*. Поради това при придвижване на *membrana basilaris* спрямо *membrana tectoria* власинките на външните слухови клетки се прегъват в основата си. Тъй като между отделните власинки съществуват нишковидни връзки, отклонението на най-дългата от тях се последва от отклонение на целия сноп като цяло.

Власинките на вътрешните сетивни клетки, според повечето автори, не достигат до *membrana tectoria* или са съвсем хлабаво прикрепени към нея. Поради това силата, която предизвиква отклонение на техните власинки, е движението на ендолимфата, разположена между *membrana reticularis* и *membrana tectoria*.

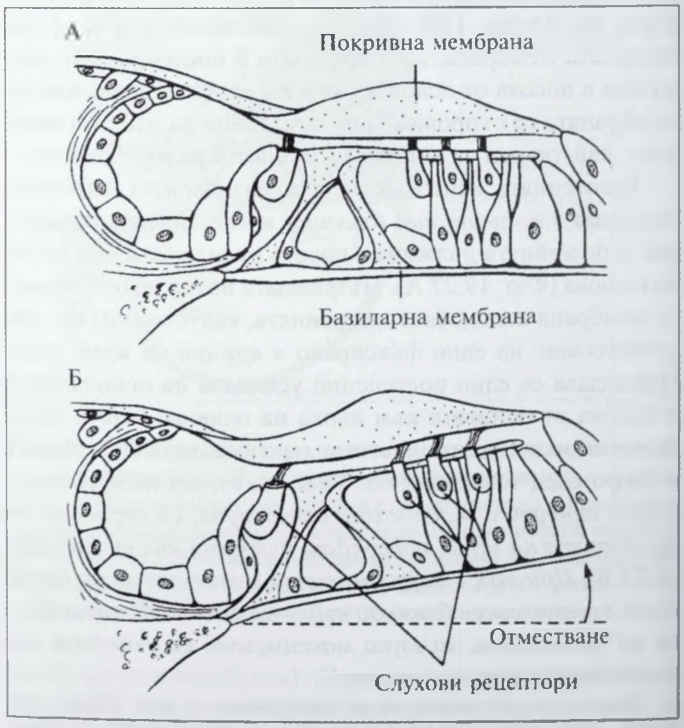
По върховете на власинките се разполагат голям брой механозависими йонни канали, които се отварят при отклонение на власинките в определена посока. Те принадлежат към голямото семейство на *trp*- каналите, характеризиращи се с относително бързи йонни потоци, преминаващи през тях при активирането им (transient receptor potential; за повече подробности – виж Терморецептори). Тези йонни канали са от катйонен тип и са относително неселективни. В най-висока степен пропускат калиеви йони. При отваряне на каналчетата K^+ от ендолимфата (която е особено богата на тези йони) се придвижва към вътрешността на власинката. Придвижването се извършва по посока на електричния и концентрационен градиент между ендолимфата и вътрешността на власинката, чиято стойност е от порядъка на 120 - 160 *mV*, като ендолимфата е положително заредена, а вътрешността на клетката - отрицателно. Стойността на електрохимичния градиент е равна на сумата от мембранния потенциал на покой на слуховия рецептор (-60, - 80 *mV* спрямо перилимфата) и от ендокохлеарния потенциал (+80, +100 *mV*). Нахлуването на K^+ във вътрешността на слуховия рецептор води до генерирането на деполяризационен рецепторен потенциал.

Базолатералната част на мембраната на слуховите рецептори притежава потенциалзависими K^+ - и Ca^{2+} - каналчета, както и Ca^{2+} зависими калиеви каналчета. Тъй като тази част на слуховия рецептор е заобиколена с перилимфа, чиито състав е съвсем различен от този на ендолимфата, отварянето на потенциалзависимите K^+ - и Ca^{2+} - каналчета при деполяризацията на клетката ще доведе до придвижване на Ca^{2+} към вътрешността на клетката и излизане на K^+ навън. Към калиевият поток, насочен навън, се добавят и калиевите йони, преминаващи през активираните Ca^{2+}- зависими калиеви каналчета. В резултат на този масивен калиев поток, насочен навън, потенциалът на покой на слуховия рецептор се възстановява.

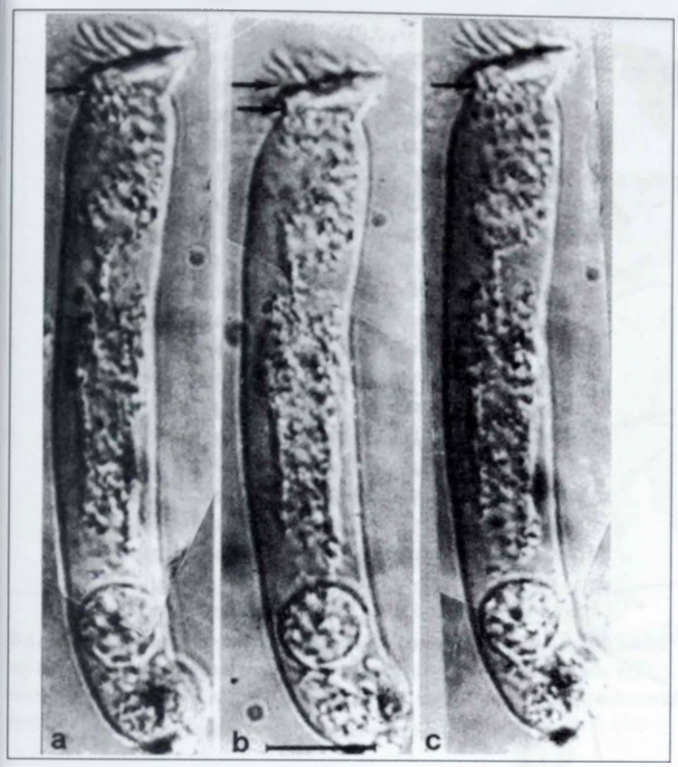
В основата си слуховите рецептори осъществяват синаптичен контакт с късите израстъци на невроните в *ganglion spirale*, чиито дълги израстъци формират слуховия нерв. Всеки рецептор съдържа голям брой везикули с медиатор, посредством който става предаване на възбудния процес от рецепторите на аферентните влакна на слуховия нерв. Медиаторът се отделя при деполяризация на рецепторите. Неотдавнашни изследвания показаха, че медиатор на слуховите рецептори е *глутаматът*, осъществяващ своя ефект посредством *NMDA* и *неNMDA* рецептори (виж гл. 4). Отделен в големи количества, глутаматът проявява невротоксично действие. Счита се, че това е причината за рязкото влошаване на слуха след шумова травма и други въздействия.

Слуховите рецептори са подложени и на еферентни въздействия. Тези влияния са значително по-силно изразени по отношение на външните слухови клетки. Еферентните нервни влакна окончават главно върху телата на външните слухови клетки и в значително по-слаба степен - върху аферентните нервни влакна, идващи от вътрешните слухови клетки. Като медиатори в синапса между еферентните нервни влакна и външните слухови клетки са сочат веществата *ацетилхолин*, *GABA*, *допамин*, *енкефалини и ендорфини*. Те могат да бъдат синтезирани в един и същи неврон и се отнасят помежду си като котрансмитери. Експресията на отделните съставки може да е различна и зависи от физиологичното състояние.

Около 90%-95% от общо 33 000-те влакна на слуховия нерв осъществяват синаптичен контакт с вътрешните слухови клетки. Всяка вътрешна слухова клетка получава средно по 10 броя нервни влакна, като всяко влакно контактува само с една-единствена клетка. Останалите 5-10%



Фиг. 19.28. Механизъм на възникване на рецепторен потенциал (трансдукция на сигнала) в слуховите рецептори. Представено е взаимното разположение на власинките на слуховите рецептори и на покривната мембрана при покой (**А**) и при отклонение на базиларната мемрана (**Б**).



Фиг. 19.29. Външните слухови клетки са в състояние да променят своите размери. Снимките представят външна слухова клетка, изолирана от кохлеята на морско свинче, в състояние на покой (**a**), по време на деполяризация (**b**) и при възстановяване на изходното ѝ състояние (**c**).

от влакната на слуховия нерв осъществяват широка дивергенция и инервират няколкократно по-многобройните външни слухови клетки. Всички изследвания показват, че *основният анализ на звуковата информация, която впоследствие се предава в посока към ЦНС се извършва от вътрешните слухови клетки*. В полза на това говори и фактът за тяхната изключително богата инервация от влакната на слуховия нерв.

Функцията на *външните слухови клетки* започна да се изяснява едва в последните години. В условията на тъканна култура бе установено, че те могат да променят своята дължина (Фиг. 19.29), при което се създават условия за усилване на сигнала, възприеман от "същинските" рецептори - вътрешните слухови клетки.

Непосредствено под клетъчната си мембрана външните слухови клетки притежават сложни структурни образувания от потенциал-зависими контрактилни белтъци, които се намират в тясно взаимодействие с ендоплазматичния ретикулум и митохондриалния апарат на клетката. Благодарение именно на тези „моторни белтъци", най-изявеният от които е *престинът* (presto = бърз, бързо), външните слухови клетки активно променят дължината си, която зависи от стойността на мембранния им потенциал: колкото клетката е по-силно деполяризирана, толкова дължината ѝ е по-малка. Този процес лежи в основата на съществуващата обратна връзка в кохлеята. В какво се изразява тя? В отговор на механична деформация на власинките им, външните слухови клетки, по подобие на вътрешните, генерират рецепторни потенциали. При това те променят дължината си в зависимост от стойността на мембранния потенциал. Тъй като външните слухови клетки са фиксирани към покривната и базиларната мембрани, скъсяването на дължината им при деполяризация ще усили тяхното движение. При това се активират най-близко разположените вътрешни слухови клетки. Власинките на вътрешните слухови клетки не достигат до покривната мембрана, но реагират на микродвиженията на заобикалящата ги ендолимфа. Чрез придръпване на покривната мембрана и задвижване на ендолимфата външните слухови клетки усилват възникналата пътуваща вълна и повишават ефективността на същинските сензорни елементи - вътрешните слухови клетки. Удивителна е скоростта, с която се осъществява контрактилната активност на външните слухови клетки. Те отговарят толкова бързо на настъпилите промени в мембранния потенциал, че практически следват всеки един цикъл на звуковата вълна. Така цикъл след цикъл, локално във всеки един участък на *membrana basilaris*, външните слухови клетки осъществяват своята обратна връзка, благодарение на която се усилва сигнала в Кортиевия орган и се подобрява настройката му на точно определена честота. Описаната обратна връзка има нелинеен характер и е най-силно проявена при прагови стойности, насищайки се бързо при повишаване на интензитета на надпраговото дразнене.

Съществуват основания да се приеме, че Кортиевият орган е изграден от около 3 500 субединици, всяка една от тях включваща една вътрешна слухова клетка, три външни слухови клетки и няколко подпорни клетки. Клетъчните елементи на всяка една субединица са разположени по една линия, перпендикулярна на надлъжната ос на базиларната мембрана, като рецепторите на тази субединица са максимално чувствителни към една и съща звукова честота. Така различни външни слухови клетки, разположени на точно определени места по membrana basilaris, подпомагат възприемането на определени звукови честоти.

Контрактилната активност на външните слухови клетки, която лежи в основата на обратната връзка, може да бъде резултат освен на тяхното директно възбуждане при трептене на базиларната мембрана, така и на промени в мембранния им потенциал вследствие на еферентни влияния. Счита се, че засилените еферентни влияния върху външните слухови клетки дават възможност човек да се концентрира върху определен честотен диапазон (напр. определен разговор), игнорирайки изцяло придружаващия го шумов фон.

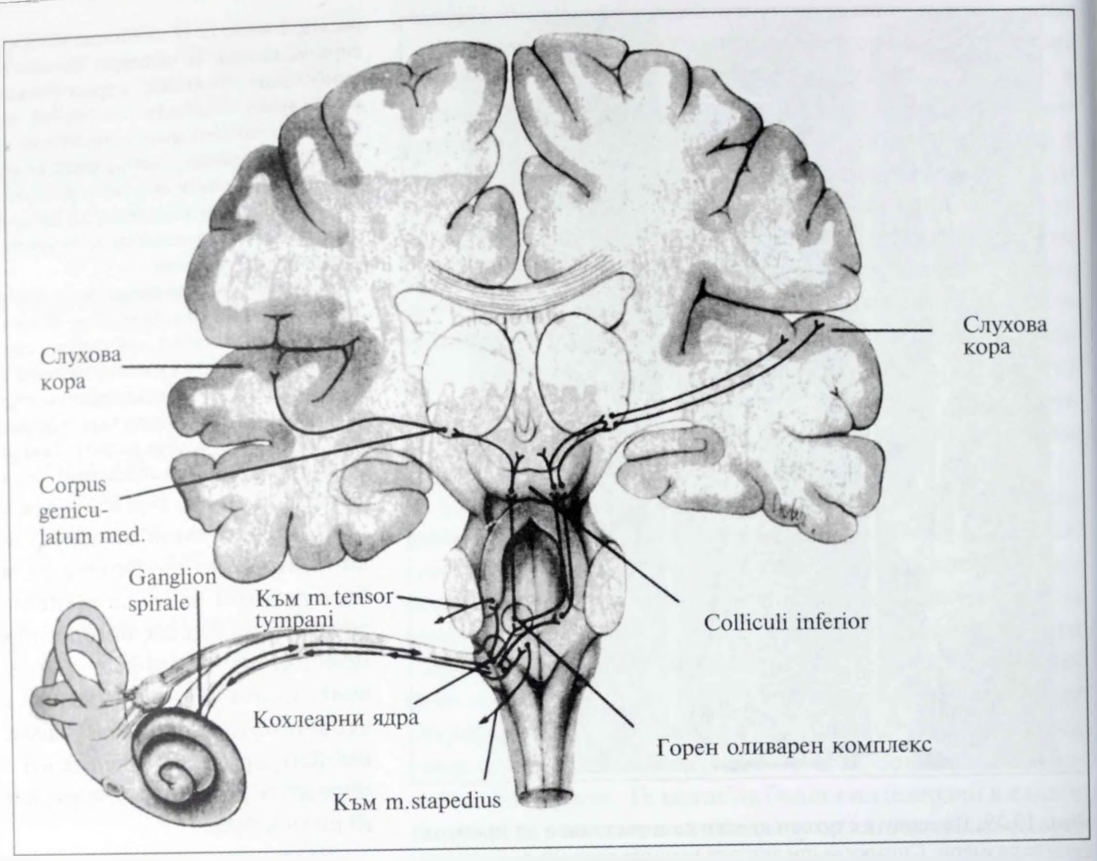
Външните слухови рецептори често се означават с термина *кохлеарен усилвател*. Мишки с генетичен дефект в гена, кодиращ моторния белтък на външните слухови клетки *престин*, са почти глухи: тяхната чувствителност е около 100 пъти по-ниска в сравнение с тази на нормалните мишки.

Кортиевият орган у бозайниците притежава забележителна чувствителност. Слуховите рецептори са в състояние да реагират на минимални механични отклонения. Направени са изчисления, че тези отклонения могат да бъдат от порядъка на 10^{-10} - 10^{-11} *m* - стойности, близки до фоновия шум (топлинно- обусловената двигателна активност на власинките е от порядъка на 10^{-10} m). Следователно, слуховите рецептори са в състояние да извличат сигнали, чиито амплитуди са почти равни на амплитудата на шума. Експериментално е доказано, че степента на усилване на сигнала в кохлеята зависи от функционалното ѝ състояние. При нарушения на функционалното състояние - метаболитни промени, външни въздействия и др. най-напред се засягат външните слухови клетки, което потвърждава тяхната активна функция при осъществяване на обратната връзка в кохлеята.

Централна обработка на слуховата информация

Подкорови звена. След напускане на вътрешното ухо слуховият нерв се насочва към *кохлеарните ядра* на продълговатия мозък (Фиг.19.30). Невроните на кохлеарните ядра представляват неврони от втори ред в слуховия път. Техните аксони пресичат срединната линия в областта на трапецовидното тяло и се насочват към контралатералния *горен оливарен комплекс*. Част от влакната, обаче, остават от същата страна, като осъществяват синаптичен контакт с невроните на хомолатералния горен оливарен комплекс. Така горният оливарен комплекс става първата междин-

на станция в слуховата система, която получава вход едновременно от двете уши (бинаурикуларен вход). Невроните на горния оливарен комплекс, които са предимно неврони от трети ред, формират *lemniscus lateralis*, който достига до *colliculus inferior*. От тук информацията се предава към *corpus geniculatum mediale* на таламуса, от където се препраща към *слуховата част на кората* на главния мозък.



Фиг. 19.30. Слухови пътища. Представени са аферентните пътища от кохлеята до слуховата кора, както и еферентните пътища от горния оливарен комплекс до кохлеята и до мускулите на средното ухо.

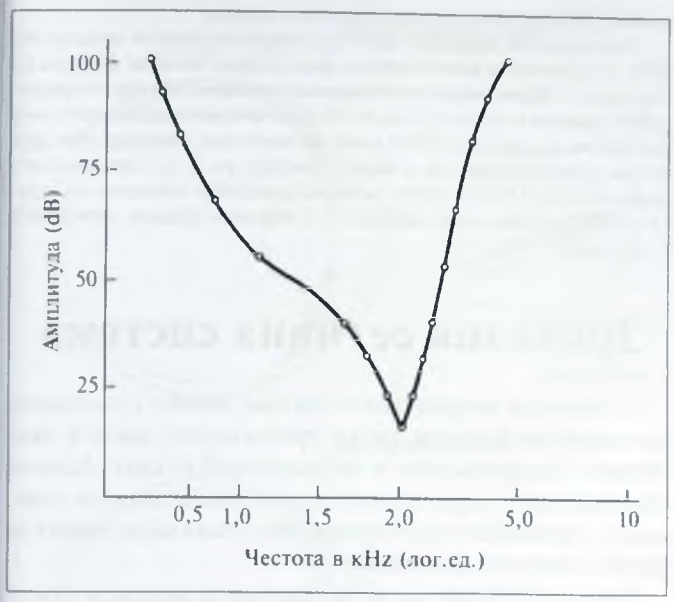
Корови представителства. *Първичната слухова кора* се намира в областта на *gyrus temporalis sup.* (Фиг.19.30). Тя се разполага в основата на гируса, в дълбочината на *sulcus lateralis* (Силвиевата фисура). Периферно от първичната слухова кора се локализират *вторичните* и *асоциативни слухови зони*, които преминават и върху съседни участъци на кората (инсула, оперкулум и т.н.).

Основният принцип на организация на слуховата кора е тонотопичния принцип. Това означава, че невроните в точно определен участък на слуховата кора отговарят най-добре на звук с точно определена честота. Обработката на информацията за честотата на звуковото дразнене е от изключително значение за работата на слуховата система, поради което заляга и като основа в организацията на различни нейни части, включително и на централното й представителство. В слуховата кора на бозайниците са картирани около шест полета, организирани на тонотопичен принцип. Всяко едно от тях може да бъде разглеждано като "разгъната" *membrana basilaris*, т.е. в единия край на полето са представени ниските, а в другия му край - високите честоти.

Във вертикално направление слуховата кора, подобно на сомато-сетивната и зрителната кора, е организирана в *колонки*. Колонките представляват група от неврони със сходни свойства, подредени един под друг в направление, перпендикулярно на повърхността на кората. Описани са два типа колонки в слуховата кора - честотно-зависими и ушно-доминантни. Всички неврони в една *честотно-зависима колонка* са настроени на една и съща честота. В *ушно-доминантните колонки* са организирани бинаурикуларни неврони, които имат сходни характеристики по отношение на входовете, които те получават от двете уши. Единият тип ушно-доминантни колонки са съставени от неврони, при които входът от едното ухо е доминиращ. Тези неврони отговарят по-добре на стимулация на доминантното ухо, отколкото на стимулация на двете уши едновременно. Другият тип ушно-доминантни колонки са съставени от неврони, които отговарят по-добре на бинаурикуларна, отколкото на моноаурикуларна стимулация. Ушно-доминантните колонки имат отношение към определяне на посоката на звука.

Кодиране на слуховата информация

Определяне височината на звука. Както бе отбелязано по-горе, максимумът на пътуващата вълна при всяка една звукова честота е локализиран в точно определено място на *membrana basilaris*. Най-общо: високите честоти са разположени в основата на охлюва, а ниските - на върха на охлюва. Този начин за кодиране на информацията за височината на звука, основаващ се на *местоположението на максимално стимулираните рецептори*, е универсален и е в сила при всички животински видове. Възбуждането на рецепторите се последва от пораждане на електрическа активност във влакната на слуховия нерв, формиращи синаптични контакти със съответните рецептори. Всяко влакно на слуховия нерв отговаря на определен диапазон от честоти, който съответства на диапазона от честоти, на които отговаря свързаният с него рецептор. Повишаването на интензитета на звуковото дразнене се съпровожда от разширяване на диапазона от честоти, на които отговаря всяко едно влакно (Фиг. 19.31). Това се дължи на увеличаването на големината на трептящия участък от базиларната мембрана при повишаване на интензитета на звука, при което се обхващат и нови рецептори. Въпреки че единичните влакна на слуховия нерв отговарят на един



Фиг.19.31. Отговори на единично влакно на слуховия нерв на звуци с различна честота. По абсцисата - честота на звука (*kHz*; логаритмична скала); по ординатата - амплитуда на праговото дразнене(*dB*). Характеристичната честота на този неврон е 2 *kHz*.

сравнително широк диапазон от честоти, всяко от тях е максимално чувствително към точно определена честота, наречена *характеристична честота* - това е честотата на звуковото дразнене с най-нисък прагов интензитет .

Съществуват и други начини за кодиране на височината на звука. Налице са данни, че определени нервни влакна имат способността да отговарят избирателно на точно определена фаза на звуковата вълна - например на нейния максимум. Така невронът, реагирайки на преминаването на всеки един период на звуковата вълна, отчита броя на периодите за определено време, т.е. честота на звука. Този начин за кодиране на височината на звука се нарича *фазозависим* и е в сила за звуци с честота до 8 *kHz*.

При някои нисши животни поради разлики в морфологията на отделните рецепторни клетки (слуховите рецептори в основата на охлюва са с къси и твърди стереоцилии, докато тези на върха са с дълги и отпуснати стереоцилии) съществуват условия за възникване на *механичен резонанс*. Отделните рецептори са механически настроени да резонират на точно определена честота. Освен това, потенциалът на покой на отделните рецептори се характеризира с наличието на спонтанни осцилации с точно определена честота. За всеки един рецептор максимално ефективен ще бъде този стимул, който поражда рецепторни потенциали, синхронни със спонтанните осцилации в потенциала на покой на този рецептор. Този *електрически резонанс*, заедно с механичния резонанс, описан по-горе, представлява основен начин за кодиране на информацията за честотата на звука при нисшите животни. Значимостта на електро-механичния резонанс при бозайниците не е особено голяма.

Начинът на кодиране на честотата на звука от невроните в останалите звена на слуховата система не се различава съществено от този на невроните в слуховия нерв. Налице е известно стесняване и "прецизиране" на диапазона от честоти и подчертаване на характеристичната честота в по-висшите звена. Слуховата кора не добавя нещо съществено към тази обработка: разрушаването й не променя съществено възприемането на височината на звука. Целостта на слуховата кора, обаче, е от съществено значение за възприемане на различни *звукови комбинации (патерни). Звуков патерн наричаме определена съвкупност или последователност от тонове*. В кората на мозъка на прилеп са описани неврони, които отговарят на комбинации от звуци с точно определени честоти. Въпреки че такива неврони все още не са описани в човешкия мозък, тяхното съществуване се предполага, тъй като в основата на възприемането на речта лежи именно възможността за разпознаване на различни звукови патерни. В челния и слепоочния дял на кората на главния мозък се намират функционални области, които са пряко свързани с възприемането и възпроизвеждането на речта (зона на Брока и зона на Вернике).

Определяне интензитета на звука. Кодирането на информацията за интензитета на звука става по няколко начина. С увеличаване на интензитета на звуковата вълна амплитудата на трептене на *membrana basilaris* нараства. Това води до увеличаване на скоростта на нарастване на рецепторния потенциал, вследствие на което честотата на импулсите във влакната на слуховия нерв се повишава.

От друга страна, с увеличаване на амплитудата на трептене на *membrana basilaris* се увеличава и *броя на възбудените рецептори*. Нововъзбудените рецептори са разположени периферно от двете страни на максимално вибриращата част на мембраната. Включването на нови рецептори води до увеличаване на броя на възбудените влакна в слуховия нерв.

Допуска се и наличието на рецептори, притежаващи относително по-висок праг, които се възбуждат само в случаите, когато интензитетът на звуковата вълна достигне определена стойност.

Определяне на местоположението на звуковия източник. Точното локализиране на източника на звука в пространството, т.е. определянето на посоката, от която идва звукът, изисква наличието на *бинаурикуларен слух* (възприемане на звука с двете уши). Хора, които по една или друга причина са загубили слуха на едното си ухо, трудно могат да определят посоката, от която идва звукът. Възможността за определяне на посоката на звука при бинаурикуларен слух се дължи на факта, че обикновено едното ухо е разположено малко по-далече от източника на звука в сравнение с другото. Затова звукът достига до него с известно закъснение и с намален интензитет. *Следователно, локализирането на звуковия източник в пространството се базира на: 1) разликата във времето на пристигане на звука във всяко едно ухо и 2) разликата в интензитетите на звука, достигнал до всяко едно ухо.* За да може да бъдат сравнявани разликите във времето на пристигане или в интензитетите на звука, необходимо е информацията, идваща от двете уши, да конвергира към едни и същи неврони. Тези неврони се наричат бинаурикуларни. Първото звено, където се наблюдава такава бинаурикуларна конвергенция е горния оливарен комплекс. Съществено значение при определяне на местоположението на звуковия източник имат и бинаурикуларните неврони в *colliculi inf.*, в *corpus geniculatum med.* и особено тези в кората.

Нека разгледаме като пример разпространението на *краткотраен* звуков сигнал, възникнал в източник, който е разположен по-близо до едното ухо. Звукът ще достигне най-напред до близко разположеното ухо, а след това - с известно закъснение, и до по-далечното ухо. Продължителността на закъснението зависи от разстоянието между двете уши, от скоростта на разпространение на звука и от местоположението на източника на звука. Когато източникът е разположен в срединната равнина, било то пред или зад главата, звукът

ще достигне едновременно и до двете уши и закъснението ще бъде равно на нула. При изместване на източника с 90° наляво или надясно закъснението ще достигне максимална стойност (от порядъка на 50 *μs*). При всички случаи, когато източникът е разположен между двете описани по-горе точки, закъснението ще варира между 0 и 50 μs.

Локализирането на *продължителни звуци* с ниска честота (< 1400 *Hz*) се основава на разликите във фазата, с която звукът достига до двете уши. При високочестотните звуци с голяма продължителност, при които дължината на вълната е по-малка от разстоянието между двете уши, значимостта на фазовата разлика намалява. В тези случаи главата действува като щит, който отразява и поглъща една част от звуковата енергия, вследствие на което интензитетът на звука, достигнал до по-далечното ухо, намалява. Затова в тези случай локализацията на източника се основава на разликите в интензитетите на звука, достигнал до всяко едно ухо.

В отделните звена на слуховата система кодирането на информацията за местоположението на звуковия източник се извършва въз основа на един от споменатите два способа. В определени ядра на горния оливарен комплекс обработката се извършва въз основа на разликата във времето на пристигане на звука в двете уши, докато в други ядра на същия комплекс се използва информацията за разликата в интензитетите на звука.

Характерно за невроните, обработващи информация за разликата във времето на пристигане на звука, е че всеки един от тези неврони отговаря максимално при точно определено закъснение на звука в едното ухо спрямо другото, например закъснение от 10, 20 или 30μs. Организацията на рецептивното поле на един такъв неврон се характеризира с пространствена асиметрия на входовете, които той получава от едното и от другото ухо: дължината на аферентната верига, идваща от едното ухо превишава в определена степен дължината на аферентната верига, идваща от другото ухо. При определена степен на закъснение на звука в едното ухо спрямо другото, информацията пристига до съответния бинаурикуларен неврон едновременно, поради което се създават условия за сумация на възбудните процеси и максимален отговор на неврона. По-късното пристигане на звука в едното ухо се компенсира с по-късия път, който трябва да бъде изминат, за да се стигне до бинаурикуларния неврон.

Отговорите на невроните, които анализират посоката на звука въз основа на разликите в интензитетите, представляват линейни функции на тези разлики. Даден неврон не отговаря или отговаря слабо при интераурикуларна разлика в интензитетите от 0dB и достига максималния си отговор при разлика от около 10-15dB в полза на лявото ухо, например. При друг неврон предпочитанията са в полза на дясното ухо и т.н. Организацията на рецептивните полета на тези неврони предполага наличието на сложни взаимодействия между възбудните и задръжни процеси, възникващи в двете уши.

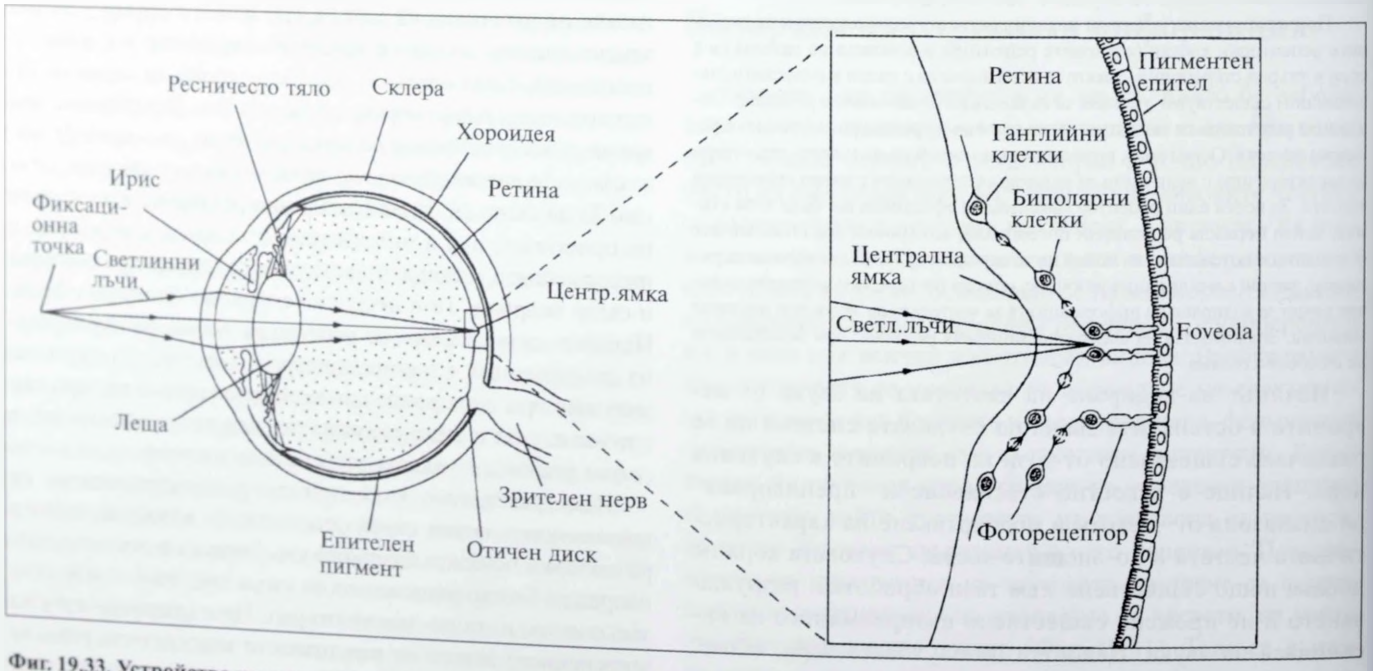
Зрителна сетивна система

С помощта на зрителната система човек е в състояние да възприема формата, цвета, ориентацията, както и движението на предметите в заобикалящия го свят. Адекватен дразнител за зрителната система са светлинните лъчи, които, отразявайки се от предметите, носят информация за техните качества (признаци).

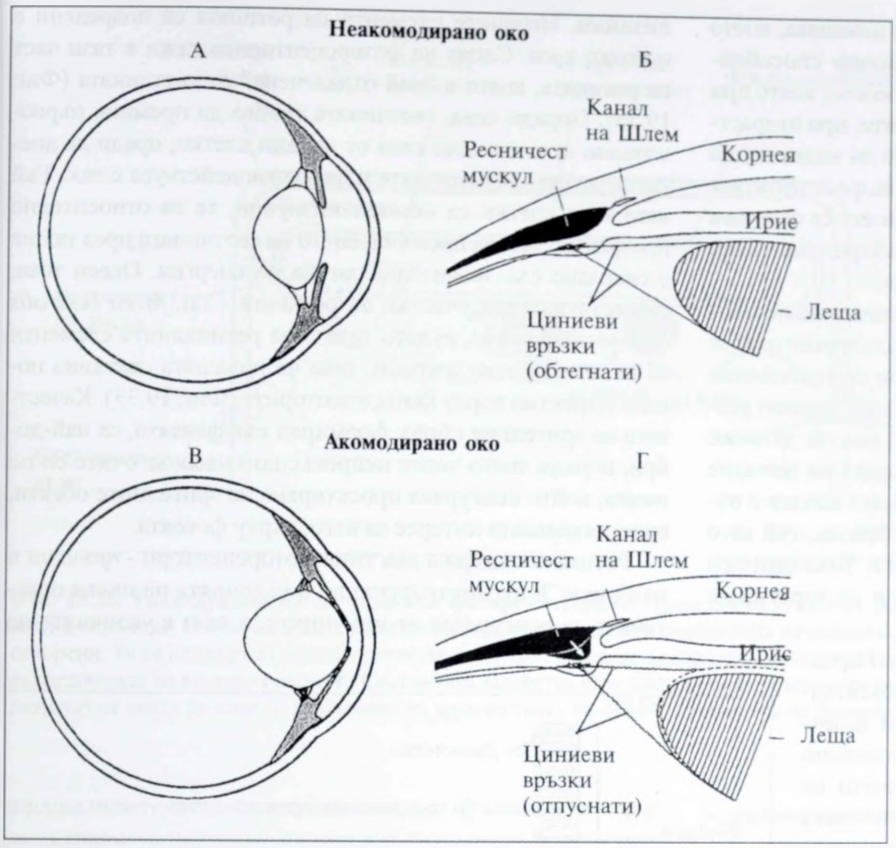
Окото - сетивният орган на зрителната система, е чувствително към светлината. Светлинните лъчи са електро-магнитни вълни. Те представляват една малка част от огромния електро-магнитен спектър, към който се отнасят гама-лъчите, рентгеновите лъчи и радиовълните (Фиг. 19.32 виж цветното приложение на учебника). При човека видимата част на електро-магнитния спектър обхваща областта между 400 и 700 nm. Светлинните лъчи, разположени в дълговълновата част на спектъра, се възприемат като червени, а тези - в късовълновата част - като синьовиолетови. Представителите на някои животински видове (риби, костенурки) са чувствителни към по-широк обхват от дължини на вълните, включващ и ултравиолетовата част на спектъра (<400 nm).

Функционална морфология на окото

Окото е изградено от три слоя (Фиг. 19.33). Външният слой е представен от плътната *склера*, прехож-



Фиг. 19.33. Устройство на окото - надлъжен срез през равнина, успоредна на сагиталната. На вставката вдясно е представен в уголемен и опростен вид участък от ретината в областта на централната ямка. Отбележете посоката, от която идват светлинните лъчи. В преобладаваща част от ретината светлината трябва да премине през всички слоеве преди да стигне до фоторецепторите. В областта на фовеята, обаче, останалите нервни елементи са изтеглени встрани, поради което светлината достига директно до фоторецепторите.



Фиг. 19.34. Механизъм на акомодация - надлъжен (**А**, **В**) и напречен срез (**Б**, **Г**) през окото. Представени са две състояния на окото: **А** и **Б** - неакомодирано (окото е пригодено за гледане надалеч) и **В**, **Г** - акомодирано състояние (окото е пригодено за гледане наблизо). Отбележете промените в ресничестия мускул при прехода от едно в друго състояние (Г: със стрелка е посочена посоката на движение на мускулните влакна при съкращението на ресничестия мускул).

даща в предната си част в прозрачната *роговица*. Средният слой е изграден от множество кръвоносни съдове и се състои от *хороидея*, разположена в задните части на очната ябълка и *ресничесто (цилиарно) тяло* и *ирис*, разположени в предната й част. Ирисът е оцветена дисковидна структура с отвор в средата, който се нарича *зеница*. Чрез промяна в широчината на зеницата се регулира количеството на светлината, което навлиза в окото. Непосредствено зад ириса се намира *лещата* - прозрачна, еластична структура със собствена капсула. Вътрешният слой на окото - *ретината*, е изграден от множество нервни елементи. Той трансформира енергията на светлинните лъчи в биоелектрични потенциали.

Пространството между ретината и задната повърхност на лещата е изпълнено с прозрачна, желеобразна материя, наречена *стъкловидно тяло*, а пространството между предната повърхност на лещата и роговицата - с бистра *водниста течност*. Воднистата течност се секретира от ресничестото тяло в *задната камера* - пространството между предната повърхност на лещата и ириса. През зеничния отвор тя преминава от задната в *предната камера* - пространството, затворено между ириса и роговицата. От тук през т.н. *канал на Шлем*, разположен в иридо-корнеалния ъгъл (Фиг. 19.34 Б), воднистата течност се оттича във венозната система. При нарушение в оттичането й вътреочното налягане се повишава (*глаукома*).

Формиране на зрителния образ - оптичен апарат на окото, механизъм на акомодация, оптични аномалии

Формирането на зрителния образ се извършва от *оптичния апарат на окото*, към който се отнасят роговицата, воднистата течност, лещата и стъкловидното тяло. Светлинните лъчи последователно преминават и се пречупват през всяка една от изброените прозрачни среди. Най-голяма пречупвателна сила притежава роговицата, а максималната пречупвателна способност на оптичния апарат като цяло у млади хора е от порядъка на 72 диоптъра (*D*). След пречупването им от оптичния апарат на окото светлинните лъчи се фокусират върху ретината (Фиг. 19.33). Полученият образ е обърнат и умален. *Задължително условие за ясното виждане на даден предмет е образът му да бъде фокусиран точно в равнината на ретината.*

Оптичният апарат на окото притежава способността да променя пречупвателната си способност в рамките на 12-14 *D*. Това позволява върху ретината на окото в различни моменти от време да се получават ясни образи както на близко-, така и на далечно-разположени предмети. *Способността на окото да се нагажда за гледане на предмети, разположени на различно разстояние от него, се нарича акомодация*. Тя се постига благодарение на способността на лещата да променя своята пречупвателна способност. Лещата притежава капсула, към краищата на която се прикрепват ветрилообразно *Циниевите връзки*. Чрез тях лещата се свързва с разположения кръгово около нея *ресничест мускул*, който е част от ресничестото тяло (Фиг. 19.34) . Съкращаването на ресничестия мускул води до отпускане на Циниевите връзки, вследствие на което кривината на лещата се увеличава и нейната пречупвателна способност нараства - лещата се нагажда за гледане на близо (Фиг. 19.34 В и 19.34 Г). Отпускането на ресничестия мускул води до обтягане на Циниевите връзки и намаление на кривината на лещата. В това положение лещата притежава по-малка пречупвателна способност и е пригодена за гледане надалеч (Фиг. 19.34 А и 19.34 Б).

Процесът на акомодация се контролира от парасимпатиковия дял на нервната система. Колкото активността на парасимпатиковите нерви е по-голяма, толкова ресничестият мускул е по-силно съкратен и пречупвателната сила на лещата по-голяма.

Сумарната пречупвателна способност на неакомодирано око (при напълно отпуснат ресничест мускул) е 58 *D*. По време на акомодация пречупвателната способност при млади хора може да нарастне до 72 *D* (58+14). С течение на

възрастта, обаче, еластичността на лещата намалява, което води до намаление на нейните акомодационни способности. Затова *най-близката точка на ясно виждане*, която при млади хора е разположена на 7 *cm* пред очите, при възрастни започва постепенно да се отдалечава. За да видят даден предмет по-ясно, хората след 45-годишна възраст изпитват нужда да го отдалечат от очите си. Състоянието се означава с термина *пресбиопия* и налага носене на събирателни лещи (означавани като *sph+*) при гледане наблизо.

Ползуване на очила се налага и при наличие на несъответствие между пречупвателната сила на оптичния апарат на окото и размерите на очната ябълка. При пречупвателна сила на неакомодираното око от 58.6 *D* предно- задният размер на очната ябълка трябва да бъде 24.4 *mm*, за да може образът на един далечно-разположен предмет да попадне точно върху ретината. Ако размерът на очната ябълка е по-голям, отдалечените предмети се виждат неясни, тъй като техните образи се получават пред ретината. Този оптичен дефект се нарича *миопия* (*късогледство*) и се коригира с разсейвателни лещи (*sph-*).

При *хиперметропията (далекогледство)* предно- задният размер на очната ябълка е относително по-къс, вследствие на което образите на далечно- разположените предмети при неакомодирано око се получават зад ретината. Включването на акомодационните способности на окото позволява фокусиране на далечно- разположените предмети върху ретината. Тъй като тези възможности, обаче, са ограничени, образите на близко- разположени предмети остават неясни дори при напълно проявени акомодационни способности. Коригирането на този оптичен дефект става със събирателни лещи (*sph+*).

Друг недостатък на оптичния апарат на окото е *астигматизмът*, при който пречупвателната сила на роговицата в отделните й меридиани (хоризонтален, вертикален и т.н.) е различна. Астигматизмът се коригира с цилиндрични лещи (*cyl*).

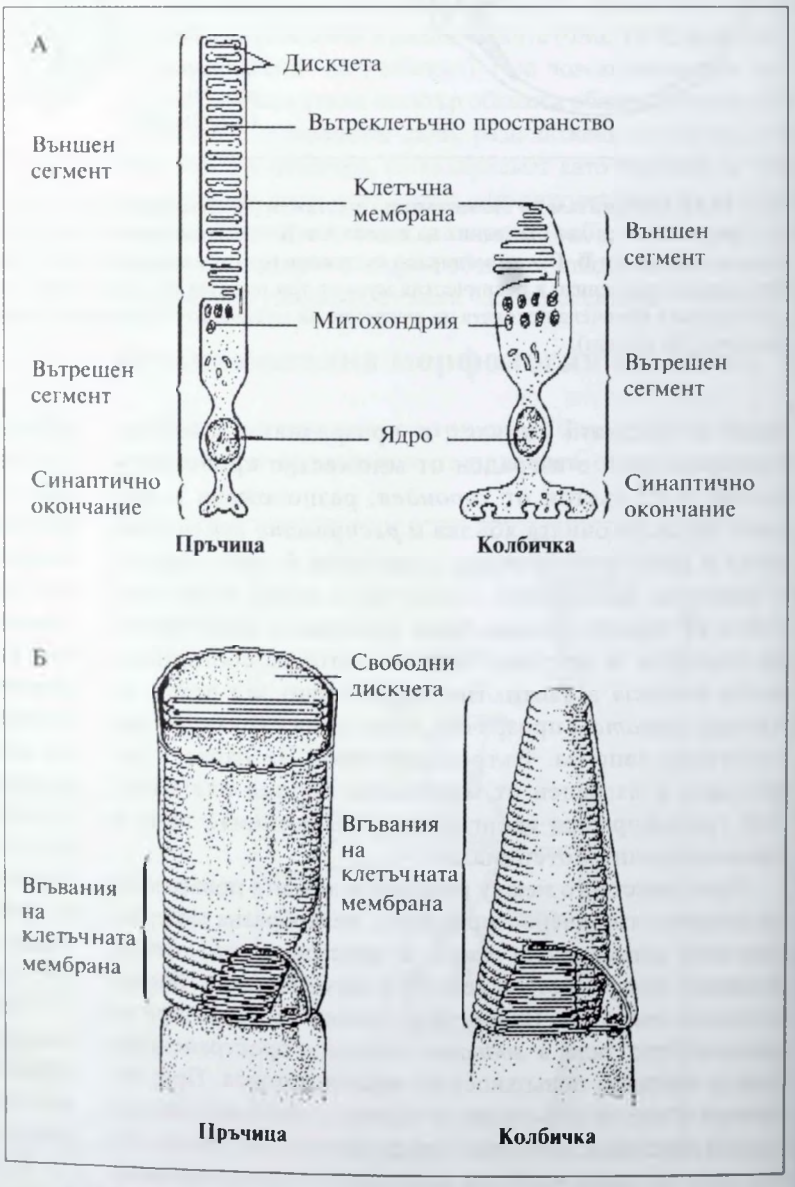
Освен чрез носене на очила, корекция на изброените оптични дефекти се извършва още с помощта на контактни лещи, поставяни върху роговицата или по хирургичен път, при което с помощта на лазерен лъч се ремоделира кривината на роговицата, а оттам и нейната пречупвателна способност.

Прозрачността на средите, съставящи оптичния апарат на окото, е изключително важна за нормалното формиране на зрителния образ. С възрастта, обаче, прозрачността на лещата намалява: образува се т.н. *катаракта ("перде")*. Формирането й се ускорява при диабет и при някои други метаболитни заболявания, както и под въздействие на ултравиолетовите лъчи в слънчевия спектър. Лечението на катарактата е оперативно. Отстранената леща може да бъде заместена с вътреочна леща или с очила.

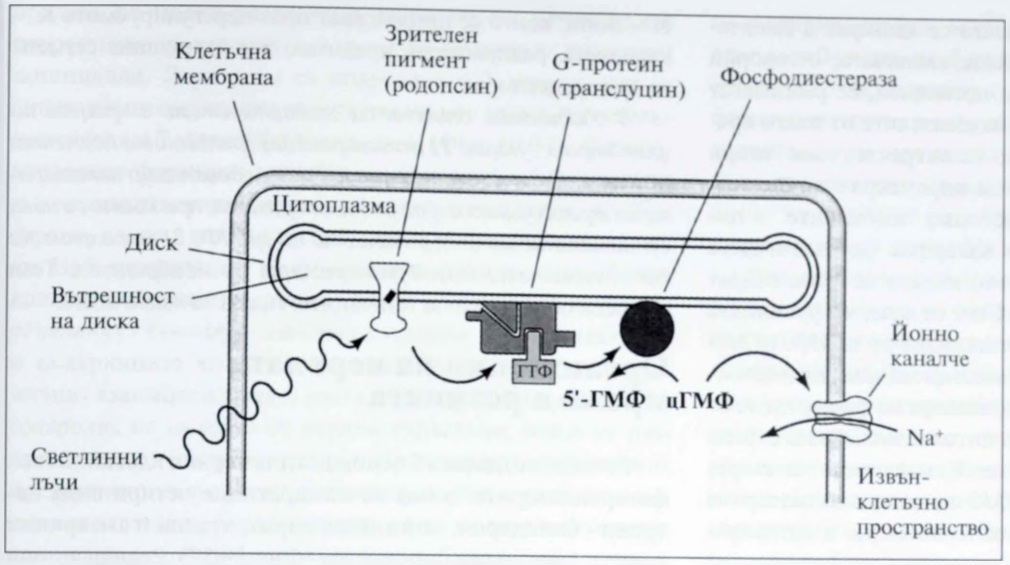
Фоторецептори. Преобразуване на светлинното дразнене

Фоторецептори - устройство, видове, локализация. Нервните елементи на ретината са подредени в няколко слоя. Слоят на фоторецепторите лежи в тази част на ретината, която е "най-отдалечена" от светлината (Фиг. 19.33). Поради това, светлината трябва да премине първоначално през няколко слоя от нервни клетки, преди да достигне до фоторецепторите и да взаимодействува с тях. Тъй като тези клетки са немиелинизирани, те са относително прозрачни. Затова преминаването на светлината през тях не е свързано със значителна загуба на енергия. Освен това, съществува един участък на ретината - т.н. *fovea centralis (централна ямка)*, където телата на ретиналните елементи са изтеглени леко встрани, така че идващата светлина попада директно върху фоторецепторите (Фиг. 19.33). Качествата на зрителния образ, формиран във фовеята, са най-добри, поради което човек непрекъснато насочва очите си по начин, който осигурява проектиране на зрителните обекти, представляващи интерес за него, върху фовеята.

Ретината съдържа два типа фоторецептори - *пръчици* и *колбички*. Зрителните функции в условията на ниска осветеност се осигуряват от пръчиците, а тези в условията на



Фиг. 19.35. Устройство на фоторецепторите. **А**. Общ вид. **Б.** Устройство на външния сегмент на всеки един от двата вида фоторецептори: пръчици (вляво) и колбички (вдясно).



Фиг. 19.36. Трансдукция на сигнала във фоторецепторите. Представена е част от външния сегмент на пръчица. На тъмно катйонните каналчета, разположени в мембраната на външния сегмент, са отворени. Те се поддържат в това състояние от цГМФ, който се намира във висока концентрация във вътрешността на външния сегмент. Светлината задейства една каскада от фотохимични реакции, като резултат от които се идва до намаление на количеството на цГМФ и затваряне на йонните каналчета.

Зрителният пигмент на пръчиците се нарича родопсин. Той е изграден от *ретинал* (алдехид на вит. А) и *опсин* (трансмембранен протеин), свързани с ковалентна връзка. Зрителните пигменти, съдържащи се в трите вида колбички, наподобяват родопсина, като също са изградени от ретинал и опсин. Ретиналът на всички зрителни пигменти е напълно идентичен. Отделните пигменти се различават по своите белтъчни съставки, които именно придават специфичност в отнасянията им към светлината. Известни са четири вида опсини: един - в пръчиците и три - във всеки един от трите вида колбички (виж по-долу).

висока осветеност - от колбичките, т.е. пръчиците са свързани главно с нощното зрение и с виждането в условията на сумрак, а колбичките - с дневното зрение. Колбичките осигуряват също така и цветното зрение: способността ни да възприемаме света в цялото му многообразие от багри.

Пръчиците и колбичките имат сходно устройство: те притежават един външен и един вътрешен сегмент, разделени от шийка (Фиг. 19.35 А). Външният сегмент е непосредствено свързан с възприемането на светлината: той съдържа в голямо количество *зрителен пигмент*, имащ способността да се разпада под влиянието на светлината. Във външния сегмент се побира огромно количество пигмент, благодарение на наличието в него на голям брой дискчета - специфични клетъчни образувания, върху които се помещават пигментните молекули (Фиг. 19.35 Б). Дискчетата представляват серия от инвагинации на клетъчната мембрана, които силно увеличават нейната повърхност. При колбичките връзката на дискчетата с клетъчната мембрана не е нарушена, докато при пръчиците тази връзка е загубена и дискчетата образуват самостоятелни затворени пространства. Всички дискчета са подредени във вертикално направление едно върху друго по подобие на монетен стълб. Този начин на организация обезпечава поглъщане на максимално количество светлина, тъй като светлината се разпространява в посока, съвпадаща с надлъжната ос на външния сегмент. Вътрешният сегмент на фоторецепторите съдържа ядро, митохондрии и синаптични везикули, в които се съхранява *медиатора на фоторецепторите глутамат*.

Фоторецепторите, както и останалите нервни клетки, не се делят. Техният външен сегмент, обаче, непрекъснато се обновява. Формирането на нови дискчета при пръчиците се извършва в основата на външния сегмент, като старите дискчета се изтласкват периферно, където се подлагат на фагоцитоза от клетките на пигментния епител (виж по-долу). Този процес е сравнително бърз - всеки час се образуват по три нови дискчета.

Преобразуване на светлинното дразнене (трансдукция на светлинния сигнал). *Под влияние на светлината фоторецепторите генерират рецепторен потенциал;* т.е. във фоторецепторите се извършва превръщане на енергията на светлинното дразнене в биоелектричен потенциал. Този процес се означава още с термина *трансдукция на светлинния сигнал*.

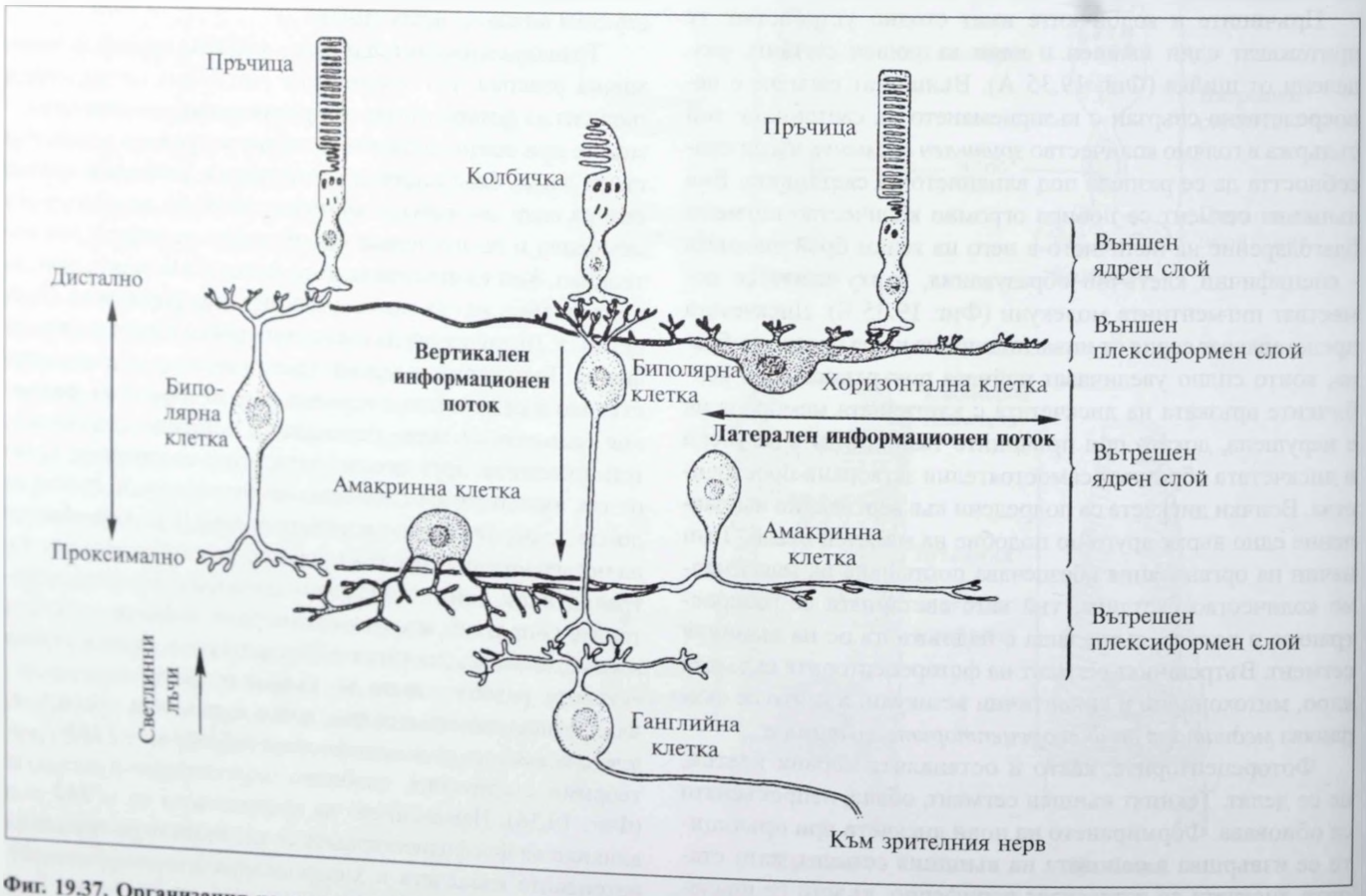
Трансдукционният процес се основава на една фотохимична реакция: поглъщането на светлината от зрителния пигмент на фоторецепторите предизвиква разпадане на пигмента, при което каскадно се образуват редица междинни съединения. Тази серия от фотохимични реакции в крайна сметка води до промяна на проницаемостта на клетъчната мембрана и до последващо генериране на рецепторен потенциал. Кои са етапите на този процес? На тъмно зрителният пигмент на пръчиците се намира под формата на *11-cis* ретинал. Под влияние на светлината той се превръща в *trans* форма. Този преход е единственото зависещо от светлината стъпало и се означава с термина *обезцветяване на зрителния пигмент*. *11-trans-* ретиналът е нетрайно съединение; той преминава през няколко междинни съединения, всяко от тях имащо живот само няколко милисекунди, докато се дойде до образуването на *метародопсин II*. С образуването на метародопсин II започва вторият етап на процеса на фототрансдукция. Той активира един специфичен за фоторецепторите *G*-протеин, наречен *трансдуцин*, който се разполага в мембраната на дискчетата. Трансдуцинът от своя страна активира разположената по съседство *фосфодиестераза*. Фосфодиестеразата е ензим, който катализира прехода на *цикличният гуанозин монофосфат (цГМФ)* в *5'-ГМФ* - разтворими съединения, свободно циркулиращи в цитозола (Фиг. 19.36). Намалението на количеството на *цГМФ* под влияние на фосфодиестеразата се последва от затваряне на натриевите каналчета и хиперполяризация на фоторецепторната мембрана: генерира се рецепторен потенциал. Това е третият, последен етап от процеса на фототрансдукция. От изложеното става ясно, че докато зрителният пигмент,

трансдуцинът и фосфодиестеразата се намират в дискчетата на фоторецептора, натриевите каналчета, отговорни за генерирането на рецепторния потенциал, се разполагат във външната му мембрана. Изследователите от дълго време са допускали съществуването на вътреклетъчен "втори посредник" - съединение, което да циркулира в клетката и да "пренася информация" от свободно "плуващите" в цитоплазмата дискчета, където се извършва фотохимичната реакция, до клетъчната мембрана, където се локализират йонните каналчета (Фиг. 19.36). Сега се знае, че функцията на този "втори посредник" се изпълнява от *цГМФ. цГМФ директно контролира активността на натриевите каналчета, локализирани във външния сегмент на фоторецепторите.* Той се свързва с тях откъм цитоплазмената им страна и ги държи в отворено състояние. Намалението на вътреклетъчната концентрация на *цГМФ* предизвиква затваряне на част от Na^+ - каналчета. Колкото по-силно е активирана фосфодиестеразата, толкова по-силно е намалението на *цГМФ* и по-голям броя на затворените Na^+ - каналчета. На тъмно Na^+ - каналчета са отворени, поради което е налице един непрекъснат входящ поток от Na^+ -йони, деполяризиращ клетъчната мембрана. Затварянето на Na^+ -каналчета при осветяване води до хиперполяризация на мембраната. *Рецепторният потенциал на фоторецепторите е един от малкото, които имат хиперполяризационен характер.* На тъмно мембранният потенциал на фоторецепторите е около -40 *mV*. Осветяването води до хиперполяризация, която може, в зависимост от интензитета на стимула, да достигне и до -70 *mV* - стойност, близка до равновесния потенциал на K^+ - йони, които се придвижват през нерегулируемите K^+ - каналчета, разположени предимно във вътрешния сегмент на фоторецептора.

В обобщение: описани са следните етапи в процеса на фототрансдукция: 1) активиране на зрителните пигменти под влиянието на светлината; 2) последователно активиране на трансдуцина и фосфодиестеразата, при което се идва до намаление на съдържанието на цГМФ; 3) затваряне на Na^+ - каналчета и хиперполяризация на мембраната. Тези етапи са общи както за пръчиците, така и за колбичките.

Организация на нервната мрежа в ретината

Ретината съдържа 5 основни типа нервни клетки. Освен фоторецепторите, в нея се намират още четири вида неврони - биполярни, ганглийни, хоризонтални и амакринни клетки, както и глиални клетки (Фиг. 19.37). Редица автори описват ретината като "част от мозъка, изместена напред". Въпреки сравнително малкия си обем, ретината съставлява сложна нервна мрежа, в която се извършва значителна част от обработката на зрителната информация. Някои от клетките, изграждащи ретината, са типични неврони, като например ганглийните клетки, които се намират на изхода на ретината и чиито аксони формират зрителния нерв (Фиг. 19.37). Останалите нервни елементи представляват видоизменени в една или друга степен неврони с оглед подоброто им приспособяване към условията и функцията, която изпълняват. Тъй като информацията в ретината се



Фиг. 19.37. Организация на ретината. Представени са пет основни типа неврони на ретината, подредени в три ядрени слоя: външен (съдържа ядрата на фоторецепторите), вътрешен (съдържа ядрата на биполярните, хоризонталните и амакринните клетки) и слой на ганглийните клетки. Фоторецепторите, хоризонталните и биполярните клетки осъществяват синаптични контакти помежду си във външния плексиформен слой. Биполярните, ганглийните и амакринните клетки контактуват помежду си във вътрешния плексиформен слой.

предава на малки разстояния, повечето от ретиналните неврони не притежават аксони и не генерират акционни потенциали. Ядрата им са подредени в 3 ядрени слоя, а синаптичните контакти между отделните елементи се осъществяват в 2 плексиформени слоя (Фиг. 19.37). Фоторецепторите формират синаптични контакти с биполярните и с хоризонталните клетки. Биполярните клетки, от своя страна, се свързват с ганглийните и с амакринните клетки. Най-краткият път от фоторецепторите до ганглийните клетки, които се намират на изхода на ретината, е: *фоторецептор - биполяр - ганглийна клетка*. Хоризонталните и амакринните клетки осъществяват латералните (странични) взаимодействия в двата плексиформени слоя. Благодарение на дългите си нервни израстъци, които се разпространяват в хоризонтално направление, те подпомагат предаването на информация между далечно-разположени нервни елементи. Хоризонталните клетки свързват отдалечени едни от други фоторецептори и биполярни клетки, а амакринните клетки - отдалечени биполярни и ганглийни клетки (Фиг. 19.37). *Ганглийните клетки, които са типични неврони, както и амакринните клетки на ретината, генерират акционни потенциали. Останалите ретинални елементи са загубили потенциал-зависимите си Na^+ - каналчета, вследствие на което предават информация помежду си единствено с помощта на бавни потенциали.*

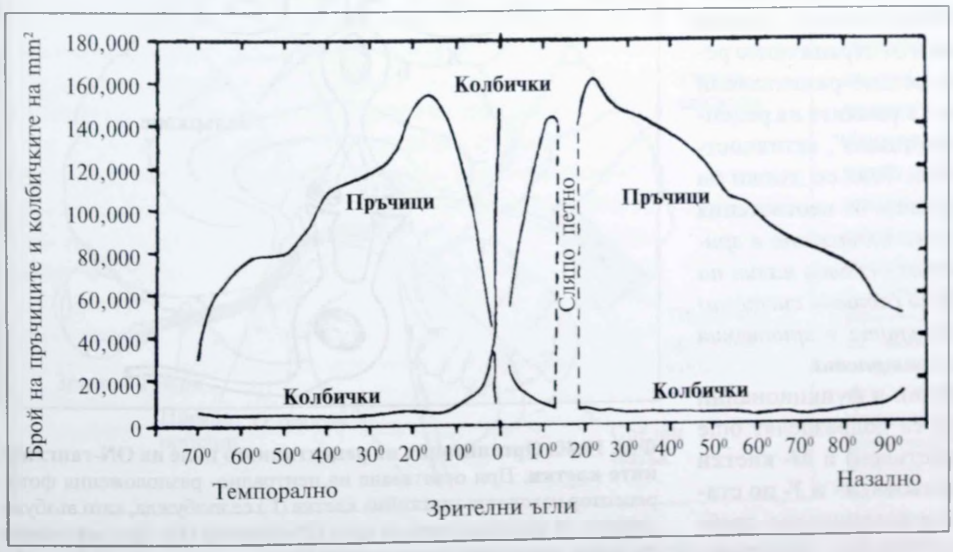
Неотдавна бе описан нов тип ретинални неврони - т.н. *интерплексиформени клетки*. Телата на интерплексиформените клетки се намират във вътрешния ядрен слой, в непосредствена близост с амакринните клетки. Техните дълги израстъци, обаче, се насочват към външния плексиформен слой, където формират синаптични контакти с хоризонталните клетки. Така интерплексиформените клетки свързват двата плексиформени слоя, осъществявайки своеобразна обратна връзка в ретината. Някои автори приемат интерплексиформените клетки като част от амакринните.

Двата вида фоторецептори (пръчици и колбички) са неравномерно разпределени в ретината. *Fovea centralis* съдържа само колбички. В посока към периферните части на ретината броят на колбичките намалява, а този на пръчиците се увеличава (Фиг. 19.38). Фоторецепторите отделят като медиатор *L-глутамат*. Както при всички неврони, *медиаторът се отделя при деполяризирано състояние на фоторецептора, т.е. на тъмно*. Тъй като при осветяване мембраната на фоторецептора се хиперполяризира, отделянето на медиатор се преустановява. С други думи, фоторецепторите реагират с отделяне на медиатор не на адекватния си дразнител - светлината, а на тъмнината. Това противоречи на елементарната логика и на поведението на повечето рецептори. Защо в процеса на еволюцията процесът е тръгнал в тази посока, е все още неясно.

Биполярните клетки са два типа: *on-* и *off-* . Различават се по характера на бавните потенциали, които генерират под действието на светлината. *On-* биполярите отговарят с деполяризация (възбуждане) при увеличаване на интензитета и с хиперполяризация (задържане) - при намаляване на интензитета на светлинното дразнене. *Off-* биполярите реагират с хиперполяризация при увеличаване на интензитета и с деполяризация - при намаляване на интензитета на светлинното дразнене. *Следователно, адекватен дразнител за on- биполярите е осветяването, а за off- биполярите - затъмняването на съответния участък на ретината, формиращ тяхното рецептивно поле*. Тъй като един и същи медиатор въздейства и върху двата типа биполяри, разликите в ефекта на медиатора може да се обяснят със съществуването на различни мембранни рецептори в *on-* и *off-* биполярните клетки - предположение, което бе потвърдено експериментално в последните години.

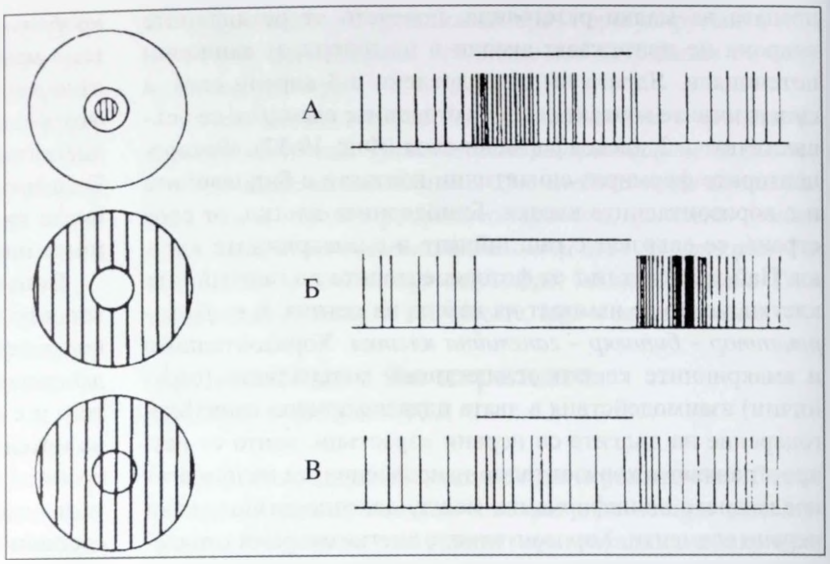
Ганглийните клетки, както бе отбелязано по-горе, генерират акционни потенциали. Характерна особеност за голяма част от ганглийните клетки е способността им да генерират акционни потенциали спонтанно, при липса на промени в осветеността на ретината. Това е т.нар. *спонтанна* или *фонова активност*. Различаваме главно два типа ганглийни клетки - *on-* и *off-*. Адекватен дразнител за *on-* ганглийните клетки е нарастването на интензитета на светлинното дразнене. При дифузно осветяване те отговарят с увеличаване на честотата на генерираните от тях акционни потенциали. Адекватен дразнител за *off-* ганглийните клетки е понижаването на интензитета на светлинното дразнене. Честотата на акционните потенциали, генерирани от тях, нараства при затъмняване и намалява при осветяване. *On-* ганглийните клетки получават вход от *on*-биполярните клетки, а *off-* ганглийните клетки - от *off*-биполярните клетки. По такъв начин се оформя едно разделяне на пътищата (или каналите), предаващи информация за включване (*on-*) и за изключване (*off-*) на светлинното дразнене. Това разделяне на *on- и off- канали* продължава и в по-високите нива на зрителната система. Съществуват и трети вид ганглийни клетки - т.нар. *on-off* ганглийни клетки, които увеличават своята активност както при осветяване, така и при затъмняване.

Рецептивното поле на всяка ганглийна клетка представлява съвкупността от всички фоторецептори, които при осветя-



Фиг. 19.38. Разпределение на пръчиците и колбичките в ретината. По абсцисата - разстояния по ретината, изразени в зрителни ъгли; нулата отговаря на центъра на фовеята. По ординатата - брой на пръчиците и колбичките на mm^2. Отбележете липсата на фоторецептори в областта на сляпото петно - мястото, откъдето излизат влакната на *n.opticus*.

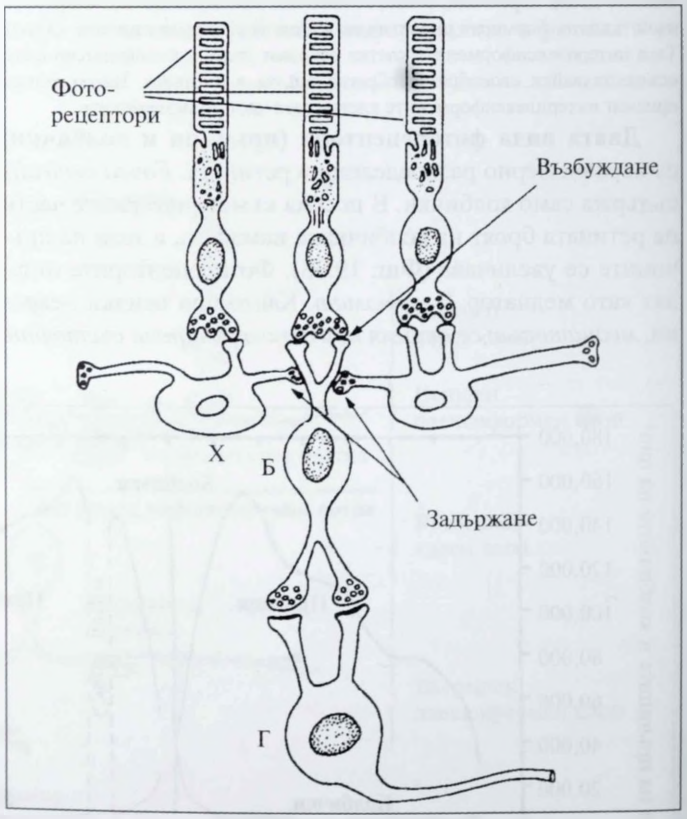
ване оказват влияние върху активността ѝ. Рецептивните полета на ганглийните клетки са с кръгла форма. При детайлното им изследване с помощта на миниатюрни светлинни стимули се установява, че те са организирани по типа център/периферия (Фиг. 19.39). Централната част на рецептивното поле има кръгла, а периферната част - пръстеновидна форма, като двете области са концентрични една спрямо друга. Отговорите на ганглийната клетка при изолирано осветяване само на центъра или само на периферията са различни по характер. Активността на *on*- ганглийните клетки нараства при осветяване на центъра и се задържа при осветяване на периферията им (Фиг. 19.39). Активността на *off*- ганглийните клетки се потиска при осветяване на центъра и се стимулира при осветяване на периферията им. Този тип организация на рецептивните полета при ганглийните клетки е резултат на съществуващото латерално задържане на нивото на ретината. *Латералното задържане* намира израз в това, че всеки един от възбудените фоторецептори оказва влияние не само върху пътя, започващ директно от него, но и върху пътищата, започващи от съседните фоторецептори. Страничните (латерални) влияния имат задръжен характер и се осъществяват чрез хоризонталните клетки. Посредством дългите си разклонения, разпространяващи се в хоризонтална посока, те предават на биполярните клетки въздействия, идващи от далечно разположени рецептори. Следователно, ганглийните клетки получават от фоторецепторите освен директни възбуждащи сигнали чрез биполярните клетки, така също и задръжни сигнали чрез хоризонталните и свързаните с тях биполярни клетки (Фиг. 19.40).



Фиг. 19.39. Рецептивни полета на ганглийните клетки. Схематично представяне на рецептивното поле (вляво) и отговорите (вдясно) на една ON-ганглийна клетка. Полето е изградено от ON-център с кръгла форма и OFF-периферия с пръстеновидна форма. Времето на осветяване е означено с помощта на линия, разположена над записа с акционни потенциали. **А**. Стимулиране на центъра. Проектирането на малко кръгче светлина в центъра на полето (защрихования участък) силно потенцира активността на неврона. **Б**. Стимулиране на периферията. Осветяването на защрихования участък потиска активността на неврона. **В**. Дифузното осветяване на цялото рецептивно поле почти не променя фоновата активност на неврона.

Нека проследим активността на представената на фигурата ганглийна клетка в различни ситуации. Ако се осветяват едновременно и трите рецептора, съставляващи нейното рецептивно поле, активността ѝ ще бъде резултат от сумиращите се възбудни и задръжни влияния, идващи съответно от срединно-разположения и от страничните рецептори. Ако се осветяват само два съседно-разположени рецептора, а третият е в сянка, т.е. ако в рамките на рецептивното поле попада граница "светло/тъмно", активността на ганглийната клетка ще нарастне. Това се дължи на отпадане на задръжните влияния, идващи от неосветения рецептор. *Следователно, латералното задържане в зрителната система (което представляла основен начин на обработка на информацията и в други сетивни системи) обезпечава подчертаването на контурите в зрителния образ и по-доброто възприемане на контраста.*

Въз основа на своите морфологични и функционални характеристики ганглийните клетки се подразделят още на *P* - (от *парвоцелуларен*, дребноклетъчен) и *M*- клетки (от *магноцелуларен*, едроклетъчен) (съотв. *X*- и *Y*- по старата класификация). *P*- невроните са сравнително дребни. Техните дендрити не се разпространяват широко, поради което размерите на техните рецептивни полета са малки. При осветяване *P* - невроните отговарят със силен и продължителен разряд от импулси (тонична активност).



Фиг. 19.40. Организация на рецептивното поле на ON-ганглийните клетки. При осветяване на централно- разположения фоторецептор изходната ганглийна клетка (**Г**) се възбужда, като възбуждането се опосредствява от един ON-биполяр (**Б**). При осветяване на двата периферно-разположени фоторецептори активността на изходната ганглийна клетка се потиска. Потискането се дължи на задържането на ON-биполяра посредством хоризонталните клетки (**Х**), захранвани от двата периферно-разположени рецептори. Този тип задържане се нарича латерално задържане.

Скоростта на провеждане на *P* - невроните е сравнително малка. За разлика от тях *M* - невроните притежават по-едро тяло, по-дебел аксон и силно разклонено дендритно дърво. Те събират сигнали от голяма площ на ретината и са особено чувствителни към движещи се светлинни стимули. При стимулация *M* - невроните отговарят с краткотраен разряд от импулси (фазична активност). Скоростта на провеждане на *M* - невроните е голяма.

В областта на *fovea centralis* всяка една колбичка образува синаптичен контакт с една-единствена биполярна клетка, а тя от своя страна - с една-единствена ганглийна клетка. Поради това рецептивните полета на ганглийните клетки в тази област са с малки размери, което обуславя високата им разделителна способност. В периферните части на ретината съществуват условия за конвергенция на сигнала от няколко фоторецепторни към една биполярна клетка и от няколко биполярни към една ганглийна клетка. Поради това ганглийните клетки в тази област са с големи рецептивни полета. Те притежават ниска пространствена разделителна способност, но добра абсолютна чувствителност поради съществуващите добри условия за пространствена сумация. Затова при необходимост от възприемане на детайли в зрителните обекти участват главно централните части, докато при възприемане на зрителни обекти в условия на ниска осветеност участват главно периферните части на ретината.

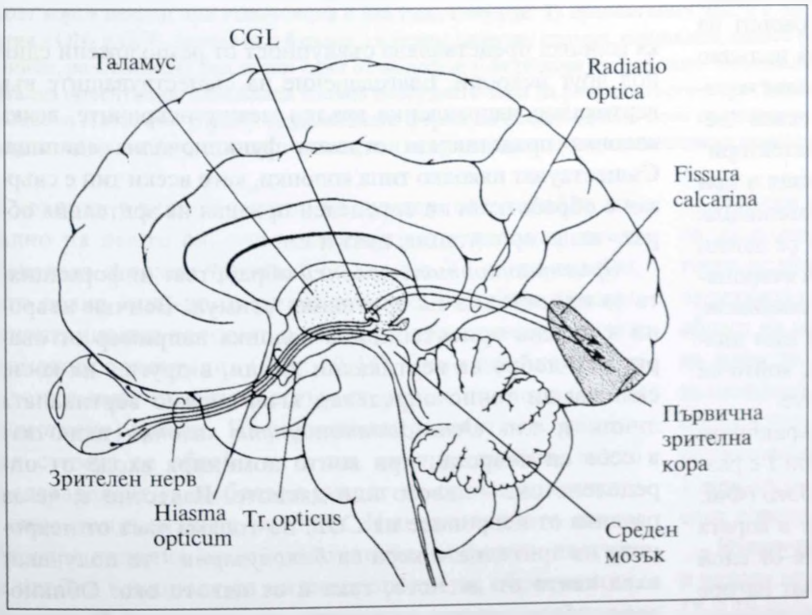
Клетъчните елементи на ретината лежат върху *пигментния епител* - слой от клетки, съдържащи меланин, "тапициращ" задния полюс на очната ябълка (Фиг. 19.33). Пигментният епител поглъща светлината, която вече е преминала през ретината, възпрепятствувайки нейното връщане обратно, което би довело до влошаване на качествата на зрителния образ. Клетките на пигментния епител участват пряко в ресинтезата на зрителните пигменти, съдържащи се във фоторецепторите. Освен това, пигментният епител има способността да фагоцитира външните сегменти на фоторецепторите, подпомагайки по такъв начин тяхното възстановяване. Необходимостта от функциониране на пигментния епител в тясно съдружие с фоторецепторите е наложила в хода на еволюционното развитие едно "обръщане" на ретината при гръбначните животни - те притежават т.н. *инвертирана ретина* , при която фоторецепторите са разположени най-отзад, в непосредствена близост с клетките на пигментния епител. На по-ранни етапи от еволюционното развитие - при безгръбначните, слоят на фоторецепторите се намира непосредствено зад стъкловидното тяло.

Централна обработка на зрителната информация

По аксоните на ганглийните клетки зрителната информация достига до *страничното коленчато тяло (corpus geniculatum lat.; CGL)* в таламуса, а оттам - до първичната зрителна зона, която се разполага в окципиталната част на кората (Фиг. 19.41). Преди да достигнат *CGL*, влакната на зрителните нервни частично се прекръстосват в *hiasma opticum*, като всички влакна, идващи от назалните части на ретината, преминават в контралатералната част на мозъка (напр. - влакната от назалната част на лявата ретина се насочват към CGL вдясно, а тези от назалните части на дясната ретина - към CGL вляво). Влакната от темпоралните части на ретината не се кръстосват (Фиг. 19.42).

CGL притежава слоест строеж. Изградено е от шест слоя, като невроните в I, IV и VI слой получават информация от контралатералната, а тези в II, III и V слой - от ипси- (хомо-) латералната ретина (Фиг. 19.42). Това разделяне на пътищата, идващи от двете очи, продължава и в посока към кората. Въз основа на своите морфологични и функционални особености невроните на *CGL* се разделят на две групи: магноцелуларни и парвоцелуларни. *Магноцелуларните неврони* са разположени в повърхностните слоеве на *CGL*. Това са големи, едри клетки, с висока скорост на провеждане. Те получават вход предимно от *M*- невроните на ретината. *Парвоцелуларните неврони* са разположени в дълбоките слоеве на *CGL*. Те са по-дребни, с малка скорост на провеждане и получават вход главно от *P*- невроните на ретината. *P - ганглийните клетки на ретината и парвоцелуларните клетки на CGL - от една страна и M - ганглийните клетки и магноцелуларните клетки - от друга, формират два различни пътя, първият от тях имащ отношение към финото пространствено описание на зрителния образ, към възприемането на цветовете и формата, а вторият - към възприемане на движение в зрителното поле.*

Неотдавна в CGL бе описан трети вид неврони, различен от известните досега парво- и магноцелуларни видове. Принадлежащите към новооткритий вид неврони бяха наречени *кониоцелуларни* (от *конио* = прах; т.е. прахообразни неврони, наречени така поради твърде малките им размери). Те са разположени в пространствата между описаните вече шест слоя на CGL. Въпреки малкия обем, който заемат, броят на тези неврони е твърде голям. Те получават входове от ретинални неврони, непринадлежащи към описаните вече P- и M- клетки. От своя страна кониоцелуларните неврони формират специфични синаптични връзки с първичната и вторичната зрителни зони, както и с colliculus sup. По всичко изглежда, че става дума за новооткрит път, паралелен на известните досега парво- и магно-целуларни



Фиг. 19.41. Централни зрителни пътища. От ретината информацията се насочва към *CGL* на таламуса и към претекталната област и предното двухълмие на средния мозък. *CGL* и зрителната кора, към която се насочва впоследствие информацията, имат пряко отношение към зрителното възприятие. Средният мозък има отношение към осъществяване на очните движения и зеничните реакции на светлина.

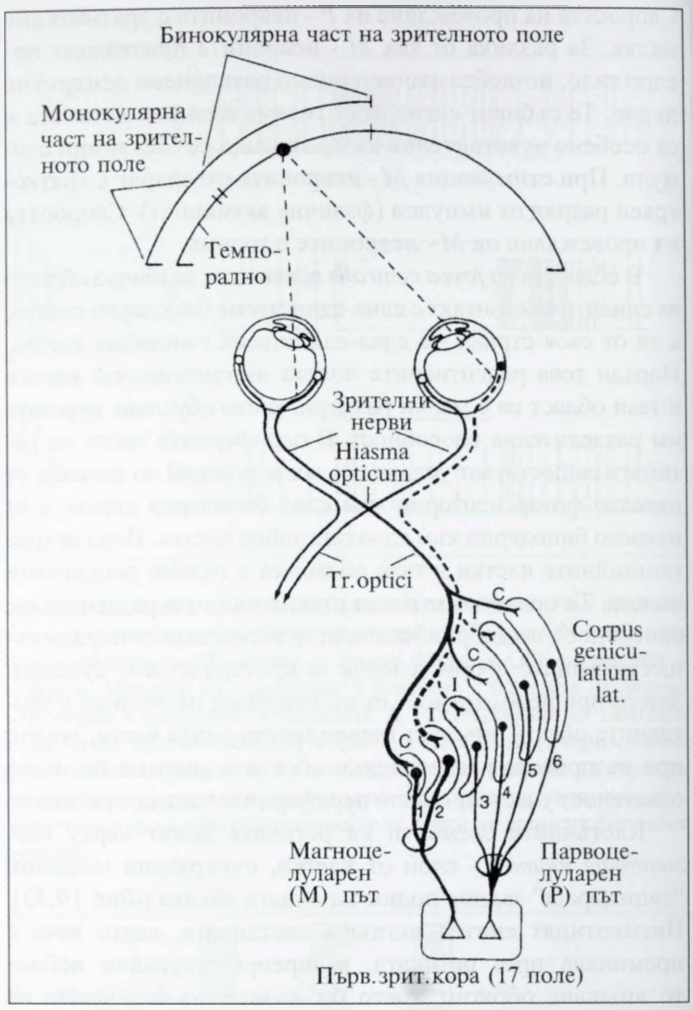
пътища. Идеята за паралелния способ на обработка на информацията в сетивните системи е възникнала твърде отдавна и новооткритите факти само я потвърждават. Досегашните изследвания показват, че кониоцелуларният път има отношение към цветното зрение и към функциите на colliculus sup.

Рецептивните полета на невроните на *CGL* не се различават съществено от тези на ганглийните клетки на ретината: те също притежават кръгла форма и са организирани на принципа "център/ периферия".

Първичната зрителна зона се намира в окципиталния дял на кората, в областта на *fissura calcarina* (Фиг. 19.41 и Фиг. 19.45). Означава се още като 17 поле по Бродман или зона V_1 (*V* - от *visual*). Топологичният принцип на организация, който е характерен за редица корови сетивни зони, е в сила и тук. Въз основа на множество експерименти е изработена подробна "карта" на първичната зрителна зона, която дава представа с кои части на ретината са свързани отделните области на първичната зона. Установено е наличието на *ретинотопична организация* на първичната зрителна кора. Площта, с която са представени отделните части на ретината, обаче, не е пропорционална на площта, която те заемат в ретиналното пространство. Изключително добре в първичната зрителна кора е представена централната ямка, въпреки минималната площ, която тя заема в ретината.

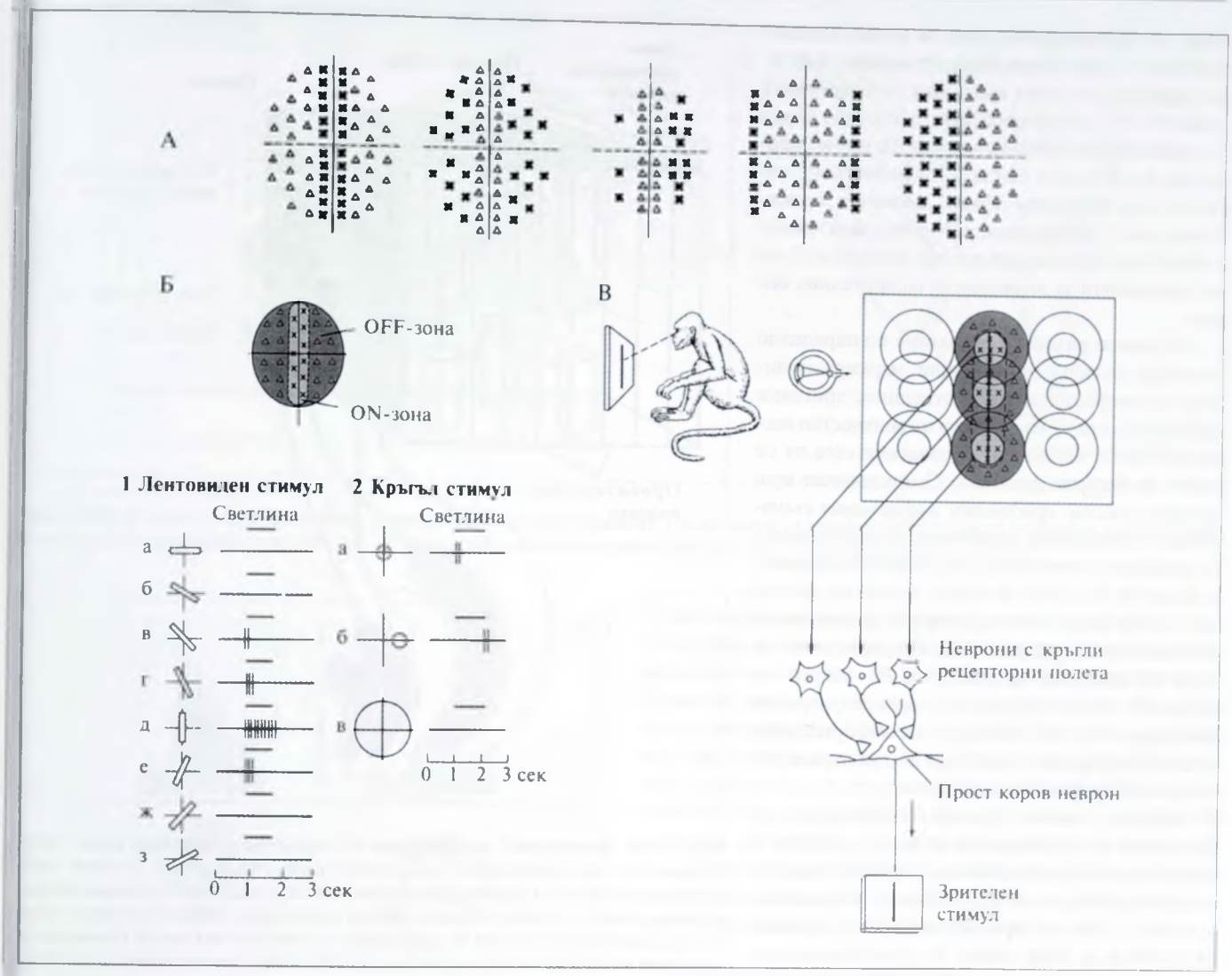
Рецептивните полета на невроните в първичната зрителна кора притежават издължена форма, която може да бъде апроксимирана към правоъгълник (Фиг.19.43 А). *Коровите неврони отговарят най-добре на светлинни стимули, представляващи правоъгълни лентички (линии) с определена ориентация в пространството*. Съществуват три типа корови неврони: прости, сложни и свръхсложни. Адекватен дразнител за *простите корови неврони* представлява линийка (светла или тъмна) с определена ширина и ориентация. Едни неврони отговарят най-добре на вертикално-, други – на хоризонтално- или косо- ориентирани линии. Формирането на рецептивното поле на даден прост неврон се дължи на конвергенцията към него на няколко неврона от *CGL*, чиито рецептивни полета са подредени по една линия, припокривайки се частично (Фиг. 19.43 В). Отговорът на неврона е максимален на линийка, която изпълва напълно възбудната зона на рецептивното му поле. *Сложните корови неврони* отговарят на движещи се линии; т.е. освен "детектори на ориентация", те са и своеобразни "детектори" на движение. Някои неврони притежават изисквания и към посоката на движение: генерират акционни потенциали само когато една вертикална линийка, например, се движи отляво надясно, но не и обратно. Това свойство на невроните се означава с термина *дирекционална чувствителност*. *Свръхсложните корови неврони* имат изискване към дължината на линийката, т.е. те отговарят на ъгъла, който се формира между дългата и късата страна на линията.

Както повечето области на кората, така и първичната зрителна зона е изградена от шест слоя, като слой *I* е разположен най-повърхностно, а слой *VI* - най-дълбоко (Фиг. 19.44). Аксоните на невроните от *CGL* навлизат в кората и осъществяват синаптичен контакт с невроните от слой *IV*. Техните израстъци от своя страна се насочват нагоре или надолу, осъществявайки синаптичен контакт с невроните от по- повърхностните или по-дълбоките слоеве на кората. По подобие на други корови области, в първичната зрителна зона съществуват специфични образувания от неврони, наречени *колонки* или *модули* (Фиг. 19.44). Всяка колонка представлява съвкупност от разположени един под друг неврони. Благодарение на съществуващите във вертикално направление връзки между невроните, всяка колонка представлява отделна функционална единица. Съществуват няколко типа колонки, като всеки тип е свързан с обработката на определен признак на зрителния образ - напр. ориентация, цвят и т.н.



Фиг. 19.42. Представяне на ретината в CGL. Десните части на всяка ретина, върху които се проектира лявата част на зрителното поле, са представени в определени слоеве на дясното странично коленчато тяло. Аналогично: левите части на двете ретини са представени в определени слоеве на лявото странично коленчато тяло. С- контралатерално; I - ипсилатерално.

Ориентационните колонки обработват информацията за ориентация на зрителния стимул. Всички неврони в дадена ориентационна колонка например отговарят най-добре на вертикални линии, в друга - на коси, сключващи точно определен ъгъл спрямо вертикалата линии и т.н. *Очно-доминантните колонки* включват в себе си неврони, при които доминира входа от определено око - лявото или дясното. Известно е, че за разлика от невроните на *CGL*, по-голяма част от невроните на зрителната кора са *бинокулярни* - те получават вход както от дясното, така и от лявото око. Обикновено, обаче, входът от едното око доминира. Неврони, сходни по отношение на тази особеност, се обединени в обща очно-доминантна колонка. Формата на очно-доминантната колонка се различава от формата на ориентационната колонка. Докато ориентационните колонки



Фиг. 19.43. Прости корови неврони в първичната зрителна кора. А. Разпределение на възбудните, ON-зони (кръстчета) и на задръжните, OFF-зони (триъгълничета) в рецептивното поле. За простота са представени само полета с вертикална ориентация. **Б.** Отговори на прост коров неврон при стимулация с два типа стимули: **1)** правоъгълни ленти с различна ориентация **(а-з)** и **2)** кръгли стимули с локализация в ON- и OFF- зоната (**а** и **б** съотв.) и голям дифузен стимул, осветяващ цялото рецептивно поле (**в**). Времето на осветяване е означено с линия, разположена над всеки един от записите с акционни потенциали. Оптималният стимул за този неврон е правоъгълна лента с вертикална ориентация, запълваща изцяло възбудната зона на рецептивното поле (**1д**). **В.** Модел на рецептивното поле на прост коров неврон (съгласно *Hubel and Wiesel*). Издължената форма на рецептивното поле се получава в резултат на конвергиране към изходния неврон на няколко неврона от предходното ниво, които притежават кръгли рецептивни полета, подредени в една линия.

са колонки в тесния смисъл на думата, отговаряйки напълно на името си, очно-доминантните колонки представляват отделни "резени" от кората. Те са по-големи, като всяка очно-доминантна колонка включва няколко ориентационни колонки, в които са представени всички възможни ориентации (Фиг. 19.44). Очно-доминантните колонки имат отношение към стереоскопичното (пространствено) зрение. Информацията за цвета на зрителния стимул се обработва в т.н. *цветни клъбца*, които представляват своеобразен аналог на ориентационните и очно-доминантните колонки. Наименованието им не отговаря напълно на действителната им форма: цветните клъбца всъщност са цилиндроподобни образувания. Те могат да бъдат визуализирани с помощта на специална техника, при което се установява, че са разположени в повърхностните (*II и III*) и в дълбоките (*V и VI*) слоеве на първичната зрителна кора. Всяка очно-доминантна колонка включва по няколко цветни клъбца.

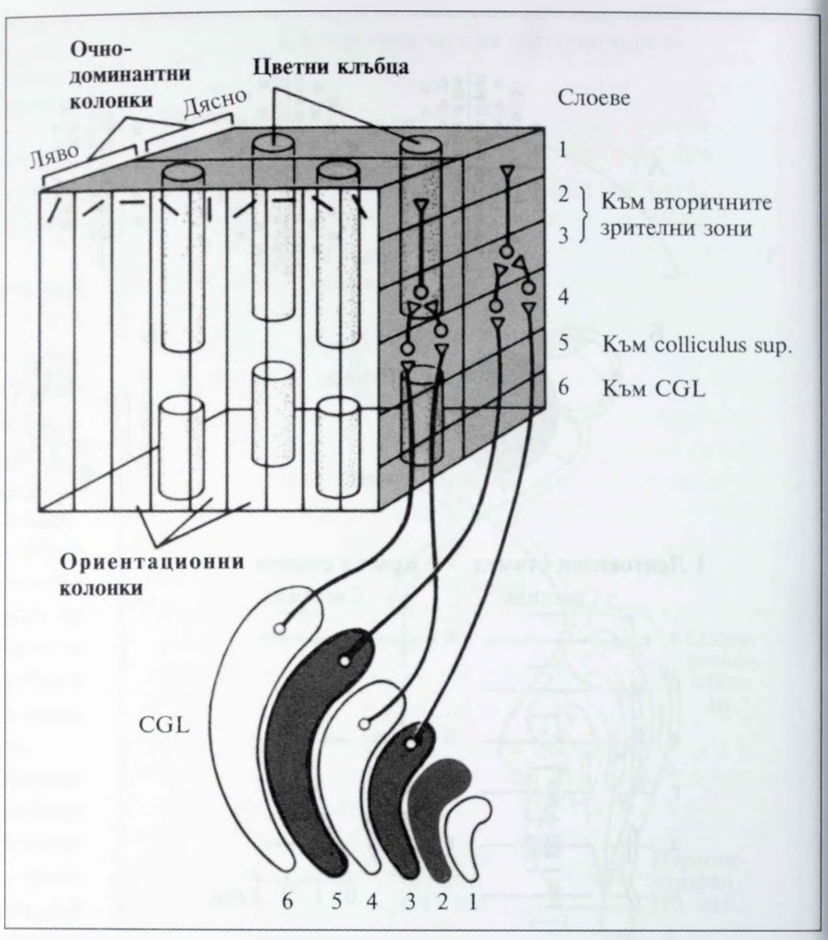
Всички типове и видове колонки в дадена корова област се обединяват в една *хиперколонка (макроколонка)*. Характерна особеност на невроните в една хиперколонка е тази, че техните рецептивни полета са разположени в една и съща област на ретината. Те всички "гледат" в една и съща част на зрителното пространство и притежават пълния набор от възможности за анализ на различни признаци на зрителния образ в тази част на ретината (ориентация, пространствено разположение, цвят и т.н.). Всяка хиперколонка заема около 1 mm^2 от повърхността на мозъчната кора, а диаметърът на една ориентационна колонка е 30-50 μm.

Вторичните зрителни зони се намират встрани, нагоре и надолу от първичната зрителна зона. Те са представени от 18 и 19 поле по Бродман или от зони V_2, V_3, V_4 и V_5 (като V_2 и V_3 се намират в рамките на 18, а V_4 и V_5 - в рамките на *19* поле) (Фиг. 19.45). Вторичните зрителни зони са свързани със синаптични връзки както с първичната зрителна зона, така и помежду си. Те, по подобие на първичната зрителна

кора, са организирани също на ретинотопичен принцип. Съществуват поне пет корови "карти" на ретината, по една във всяка от изброените зони (V_1 - V_5). Информацията, обаче, във всяка от тях се обработва по специфичен начин, като водещ е определен признак (субмодалност, качество) на зрителния образ - движение, ориентация, цвят. Така например, V_4 е свързана главно с обработката на информацията за цвета, а V_5 - с информацията за движението на зрителния образ.

Идеята за разделно предаване по паралелно вървящи пътища (канали или маркирани линии) на информацията за отделните зрителни признаци е стара. Въз основа на множество експерименти и клинични наблюдения сега тя се счита за сигурно доказана. *Съществуват три основни канала, предаващи информация съответно за формата, за цвета и за движението на зрителния стимул.* Разделението на каналите в областта на кората е пълно, докато на нивото на *CGL* и ретината съществува припокриване на каналите за форма и цвят. Информацията за тези два признака се кодира от *P* - невроните на ретината и се предава на парвоцелуларните клетки в *CGL*. От *CGL* нататък информацията за цвета и формата се предава по два паралелни и относително независими канала.

Каналът, който предава *информация за формата на зрителните обекти*, навлиза в първичната кора на нивото на слой 4*c*. Морфологичен субстрат на този канал в първичната зрителна кора са ориентационните колонки. Невроните в този канал са ориентационно-чувствителни. Те имат пряко отношение към разпознаване на формата, тъй като *всеки предмет може да бъдат представен като сума от къси линейни участъци с определена ориентация.* От V_1 информацията за формата на зрителния образ се предава последователно до определени участъци на V_2 и V_4, като накрая достига до *долната темпорална област*.

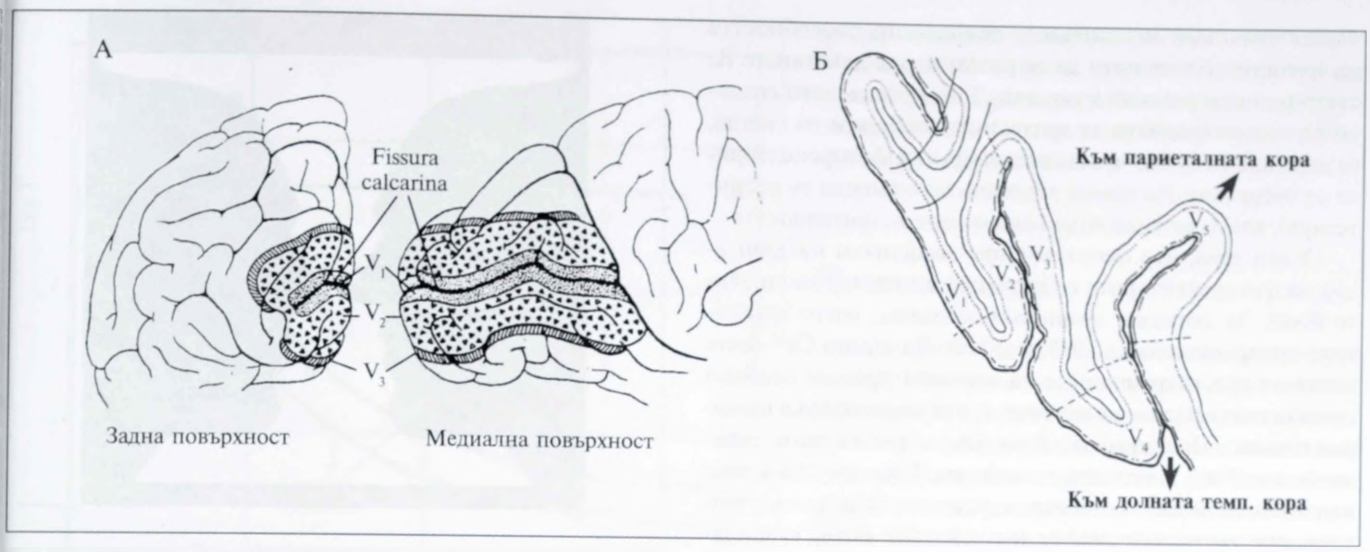


Фиг. 19.44. "Колонкова" организация на първичната зрителна кора. Представени са пространствените взаимоотношения между трите основни вида структурни единици в кората: ориентационните колонки, очно-доминантните колонки и цветните клъбца. В горния край на всяка ориентационна колонка е означена предпочитаната посока на ориентация на светлинния стимул. Представени са всички възможни посоки в диапазон от 360^0. Очно-доминантните колонки са по-големи образувания на кората с форма на паралелопипед. Те са два типа: колонки, при които доминира лявото и колонки, при които доминира дясното око. Всяка очно-доминантна колонка обхваща по един пълен набор от ориентационни колонки. В центъра на всяка очно-доминантна колонка има и по няколко цветни клъбца. Съвкупността от всички възможни видове колонки съставят една хиперколонка, каквато е представена на схемата.

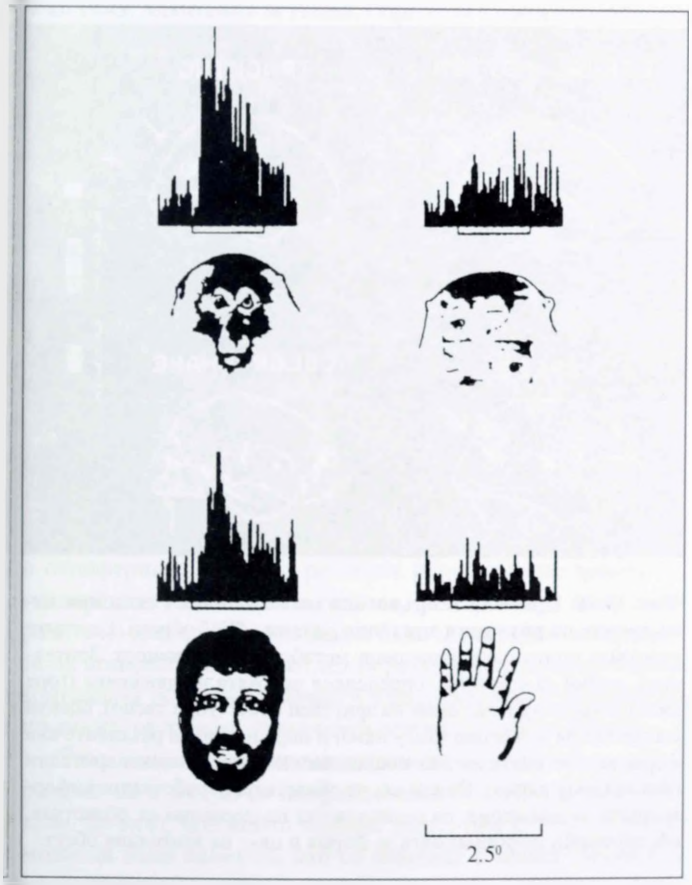
Каналът, който предава *информация за цвета на зрителните обекти*, навлиза в първичната зрителна кора на нивото на слой IV и преминава последователно през определени части на V_2 и V_4. Накрая той също достига до долната темпорална част на кората. Въпреки че каналите за цвят и форма преминават през едни и същи зони, те ползват отделни нервни структури в тях. За това говори и факта, че при изолирани лезии в областта на долната темпорална кора може поотделно да бъде засегнато или възприемането на формата или на цвета. Разделното обработване на двата признака в долната темпорална кора се доказва и с помощта на *позитрон-емисионна томография (ПЕТ)* - един метод с богати възможности по отношение локализирането на определени функции в мозъчната кора. Рецептивните полета на невроните в долната темпорална кора са с изключително големи размери, като понякога обхващат цялото зрително поле. Те задължително включват фовеята. Отговарят на стимули със сложна форма - лице, ръка и т.н. Редица автори смятат, че разпознаването на човешките лица, идентификацията на отделни физиономии е функция на определени части на долната темпорална кора (Фиг. 19.46). Тук вероятно се извършват и други сложни процеси на организация на зрителния образ, като например отделяне на фигурата от фона и др. (Фиг. 19.47). Точните механизми на функциониране на долната темпорална област все още са твърде неясни. Това е мястото, обаче, където зрителният образ се "синтезира" отново, след първоначалното му "разграждане" по признаци.

Информацията за движението на зрителните обекти се предава по самостоятелен канал. Той започва от *M*- невроните на ретината, преминава през магноцелуларните слоеве на *CGL* и достига до първичната зрителна кора. Аксоните на магноцелуларните неврони навлизат в слой 4*c* отделно от аксоните на парвоцелуларните неврони. След първичната зрителна кора те преминават последователно през V_2, V_3 и V_5, като накрая се насочват към париеталната кора.

От изложеното дотук става ясно, че при обработка на зрителната информация на корово ниво се оформят два основни информационни потока: един "вентрален", свързан с



Фиг. 19.45. Вторични зрителни зони - пространствено разположение. Представени са взаимоотношенията на отделните вторични зрителни зони с първичната зрителна зона (V_1) - от една страна, и с париеталната и долно-темпоралната кора - от друга.



Фиг. 19.46. Отговори на единична клетка от долната темпорална кора на маймуна на сложни стимули. Над всеки зрителен стимул е представен отговорът на неврона (залпът от акционни потенциали е заснет от екрана на осцилоскопа). Времето на представяне на стимула е означено под всеки запис с акционни потенциали. Невронът отговаря най-добре на лица (по-добре на маймунско, отколкото на човешко). Отбележете големия размер на рецептивното поле на изследвания неврон.

обработка на информацията за форма и цвят, насочен от окципиталната към темпоралната част на кората и един "дорзален", свързан с обработка на информацията за движение и с пространственото възприемане на света, насочен от окципиталната към париеталната част на кората (Фиг. 19.48). Изолираното засягане на един от двата потока при отделни пациенти се отразява на способността им да възприемат правилно отделни субмодалности на зрителния образ, без да се засягат други. Взаимоотношенията на двата основни информационни потока с *M* - и *P* - невроните на *CGL* , макар и не съвсем еднозначни, могат да бъдат обобщени по следния начин: окципито-париеталният поток се захранва главно от *M* - невроните, а окципито-темпоралният - главно от *P* - невроните. Последните изследвания, обаче, показват, че *M* - невроните имат значителен дял и в информацията, постъпваща в долната темпорална област.

Светлинна адаптация

Адаптацията на зрителната система представлява способността ѝ да нагажда чувствителността си към променящото се околно осветление. Всеки от нас от собствен опит знае, че при влизане в тъмна стая в първите моменти човек не вижда нищо. Постепенно обаче, чувствителността на зрителната му система се повишава, вследствие на което той започва да забелязва все повече и повече детайли от заобикалящите го предмети - в ход е процесът *адаптация за тъмно*. Обратно: при излизане от тъмно на светло в първите моменти човек се чувства заслепен. Причината е високата чувствителност на зрителната система, вследствие на което дори и тъмните участъци в заобикалящите ни предмети изглеждат неимоверно ярки. При престояване по-дълго време на светло, обаче, чувствителността на зрителната система започва да намалява и нормалното зрение се възстановява - извършва се *адаптация за светло*. Благодарение на способността на зрителната система да се адаптира, човек е в състояние да възприеме разлики в интензитета на светлината в един изключително широк диапазон, обхващащ около 10 логаритмични единици.

На какво се дължи увеличената чувствителност на окото по време на адаптация за тъмно и понижената по време на адаптация за светло? Механизмите на светлинна адаптация са няколко и могат да бъдат разделени на две основни групи: фотохимични и неврофизиологични.

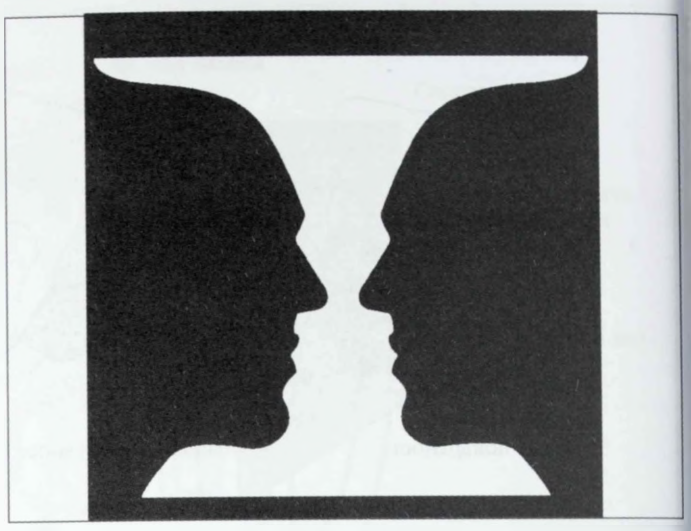
Фотохимичният механизъм се основава на способността на зрителните пигменти да се разлагат под действието на светлината до ретинал и опсини. Това предизвиква спадане на концентрацията на зрителните пигменти на светло, вследствие на което чувствителността на фоторецепторите се понижава. На тъмно зрителните пигменти се ресинтезират, което води до повишаване на чувствителността.

Освен това, във фотохимичния механизъм на адаптация на фоторецепторите се включват активно и калциевите йони. Те потискат *гуанилатциклазата*, която катализира превръщането на *ГТФ* в *цГМФ*. На тъмно Ca^{2+}-йони навлизат във вътрешността на клетката през не особено селективните натриеви каналчета, разположени във външния сегмент. При внезапно ярко осветяване на окото голяма част от Na^+ - каналчета се затварят. Това преустановява навлизането на Ca^{2+}-йони във вътрешността на фоторецептора, при което задръжното им действие върху гуанилатциклазата отпада. Поради това количеството на *цГМФ* се увеличава и част от Na^+ - каналчета започват да се отварят отново. Така способността на окото да отговаря на нови дразнения се възстановява, благодарение на участието на Ca^{2+} в един регулаторен механизъм, почиващ на принципа на отрицателната обратна връзка.

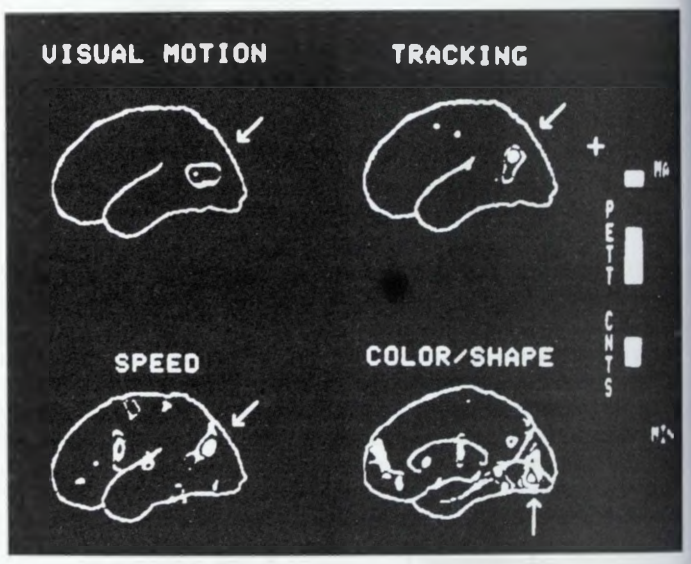
Тъй като динамиката на всички процеси, протичащи в колбичките, е по-голяма от тази в пръчиците, колбичките се адаптират много по-бързо от пръчиците. Повишението на чувствителността в първите няколко минути след влизане в затъмнено помещение се дължи изключително на адаптацията за тъмно на колбичките (Фиг. 19.49). Пръчиците, обаче, достигат много по-висока степен на адаптация от колбичките. Те се адаптират в продължение на часове, като тяхната чувствителност може да се увеличи до половин милион пъти.

Неврофизиологичните механизми на адаптация включват редица промени в организацията на рецептивните полета. По време на адаптация за тъмно отпада задръжното действие на периферията на рецептивното поле върху центъра, вследствие на което отговорът на невроните нараства неимоверно. Този начин на реорганизация на рецептивните полета се постига с участието на хоризонталните и на амакринните клетки – двата вида неврони, осъществяващи хоризонталните взаимодействия в ретината. По време на адаптация за тъмно престават да функционират електрическите синапси между пръчиците и колбичките. "Затварянето" на тези синапси насочва циркулирането на възбудния процес единствено в системата на пръчиците. Пръчиците формират по-големи рецептивни полета, които, както е известно, притежават добри възможности за пространствена сумация и висока абсолютна чувствителност. Съществуват биполярни клетки, които получават вход само от този вид фоторецептори - т.н. пръчицови биполярни клетки. Следователно, по време на адаптация за тъмно освен реорганизация на действащите рецептивни полета се осъществява и включване на нови, чиято организация и функция подпомага възприемането на стимули с нисък интензитет.

Пряко отношение към адаптационните процеси и биологичните ритми (виж гл. 21) имат новооткритите ***меланопсинови ганглийни клетки***. Те не участват директно при формиране на зрителните образи, но благодарение на съдържащия се в тях светочувствителен пигмент меланопсин притежават способността да измерват вътрешната осветеност и да препращат тези сигнали към централни нервни структури в средния и междинния мозък. Информация за тяхната функция може да се получи чрез пупилографския метод на изследване, тъй като те участват в една от фазите на зеничната реакция на светлина. Функцията им е нарушена при редица невропатии на окото, неврологични заболявания от общ характер и при нарушения на циркадианните ритми.



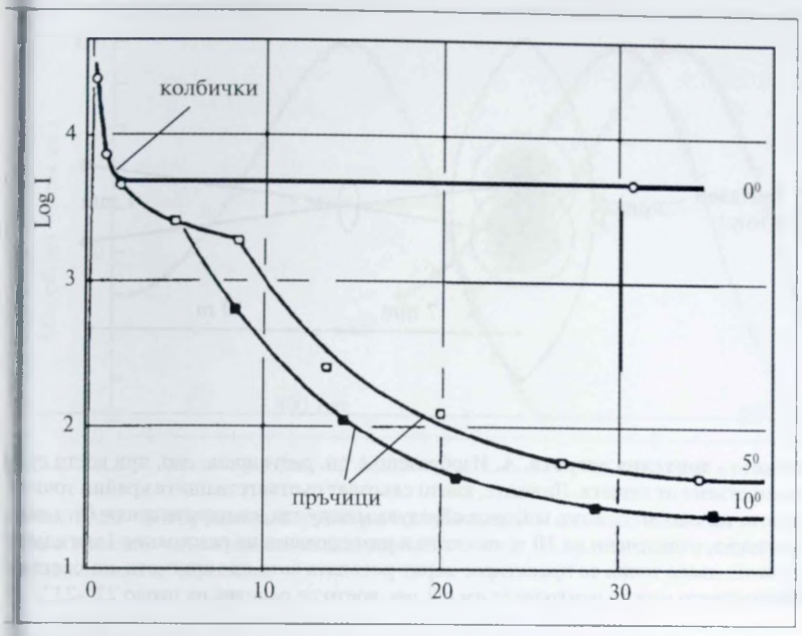
Фиг. 19.47 "Извличане" на фигура от фона. В тази известна графика на датския психолог Едгър Рубин човек веднъж вижда два обърнати един към друг човешки профила на бял фон, а друг път - бяла ваза на черен фон.



Фиг. 19.48. Промени в кръвотока на мозъчната тъкан при изпълнение на различни зрителни задачи - ПЕТ образи. Светлите участъци притежават повишена метаболитна активност. Зрителните задачи са следните: определяне посоката на движение (горе ляво), плавно проследяване на зрителен обект (горе дясно), оценка скоростта на движение (долу ляво) и определяне на разликите във формата или цвета на два последователно представени зрителни обекта (долу дясно). Вижда се, че областите, обработващи информацията за движение, са разположени по-дорзално от областите, обработващи информацията за форма и цвят на зрителния обект.

Зрителна острота

Зрителната острота е мерило за пространствената разделителна способност на окото, т.е. за способността на човек да види две точки като две отделни. Какво е ми-



Фиг. 19.49. Адаптация за тъмно. Определян е прагът за установяване на светло петно (размери 2^0), представяно във фовеята (0^0) и на 5^0 и 10^0 встрани от нея. По абсцисата - време, прекарано на тъмно (min); по ординатата – логаритмични единици от интензитета на стимула, изразен в микромилиламберти. Кривата, отразяваща хода на адаптационния процес на 5^0 встрани от центъра от фовеята, притежава два клона: първият (вляво) се дължи на колбичките, вторият (вдясно) - на пръчиците.

нималното разстояние, на което трябва да са отдалечени двете точки една от друга, за да се възприемат като отделни? Тъй като напречния размер на колбичките в централната ямка е средно 1.5 *μm*, образите на двете точки върху ретината трябва да бъдат отдалечени поне на 2 *μm* един от друг, за да възбудят две съседни колбички. Известно е, че в областта на фовеята всяка колбичка се свързва с отделна биполярна клетка, а тя от своя страна с отделна ганглийна клетка. Затова възбуждането на двете колбички предизвиква възбуждане на две отделни ганглийни клетки. Тъй като в периферните части на ретината рецептивните полета на ганглийните клетки са по-големи, разстоянието между образите на двете точки трябва да бъде значително по-голямо, за да попаднат те в две отделни рецептивни полета. Затова зрителната острота за области извън фовеята е значително по-ниска, отколкото зрителната острота в самата фовея.

Разстоянията в зрителната физиология най-често се изразяват не в метри (и подразделенията му), а в зрителни ъгли. Ъгълът, под който попада зрителния стимул в окото може да бъде намерен, ако се свържат с прави линии съответстващите крайни точки на стимула и неговия образ (Фиг. 19.50). Зрителният ъгъл носи едновременно информация както за размера на зрителния стимул, така и за отдалечеността му от окото. Ако превърнем споменатите по-горе разстояния върху ретината в зрителни ъгли (1^0=1 *mm*), минималният ъгъл, под който трябва да попаднат двете точки върху фовеята, за да бъдат видяни като две отделни, е около 30 ъглови секунди (30"). За практически цели, обаче, се приема като норма за минималния разделителен ъгъл (*angulus minimum separabile*, *AMS*) двойно по-голяма стойност, т.е. 1 ъглова минута (1′). Зрителната острота в този случай е 1. Ако *AMS* е 2′, зрителната острота е 0.5, т.е. между зрителната острота и *AMS* съществува обратнопропорционална зависимост.

Зрителната острота зависи от осветеността (това налага определянето ѝ при стандартни условия на осветеност), от качествата на зрителния образ (при хора с оптични дефекти зрителната острота е понижена) и т.н. (виж Ръководството за практически упражнения по физиология)

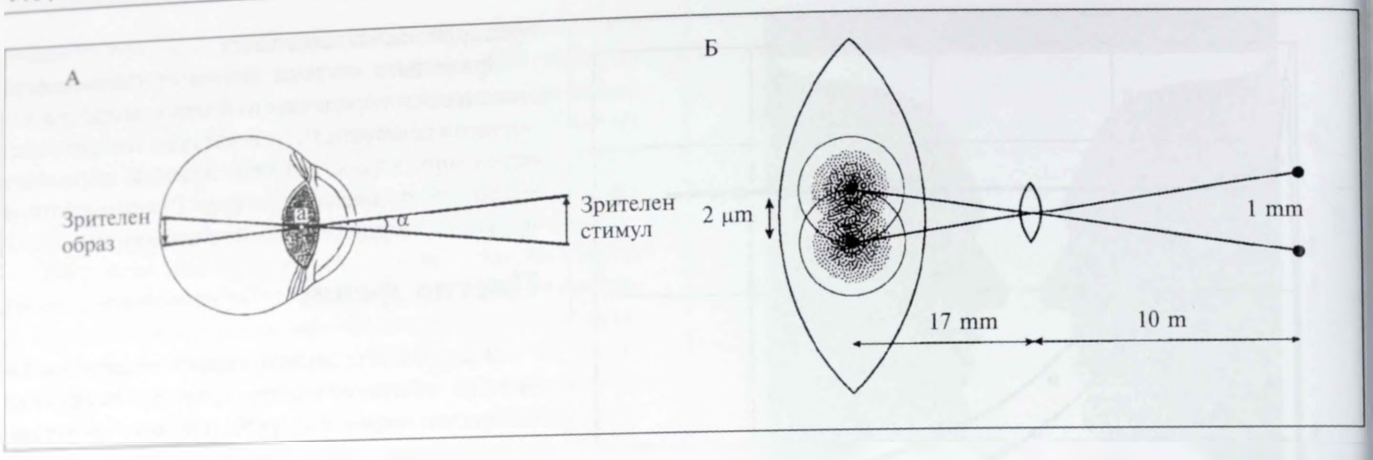
Цветно зрение

Възможността да различаваме цветовете изключително обогатява нашето зрително възприятие. Без цветно зрение информацията, която получаваме за околния свят, би намаляла като количество и би обедняла като качество; така ние бихме били лишени от възможността да възприемаме пълноценно заобикалящия ни свят. Освен изпълняването на чисто естетически функции, цветното зрение участва и в решаването на един изключително важен проблем за зрителната система - "отделянето" на дадена фигура от заобикалящия я фон. В редица случаи, когато контрастната разлика между фигура и фон е твърде малка, процесът на "извличане" се улеснява от разликата в цветовете на съответната фигура и заобикалящия я фон.

Известно е, че цветното зрение се опосредства от колбичките. *В зависимост от дължината на вълната, към която са максимално чувствителни, колбичките се разделят на три вида - дълговълнови (т.н."червени"), средновълнови ("зелени") и късовълнови ("сини") колбички . Те се различават по вида на зрителния пигмент, който се съдържа в тях.* Зрителният пигмент на червените колбички е максимално чувствителен към светлина с дължина на вълната 560 *nm*. Максимумите на чувствителност на зелените и сините колбички са при 530 *nm* и 420 *nm* респективно. Кривите на спектрална чувствителност на трите зрителни пигмента се припокриват в значителна степен, поради което при определени дължини на вълните може да бъде стимулиран повече от един зрителен пигмент (Фиг. 19.51). Например, при жълта светлина се дразнят едновременно зелените и червените колбички.

Червеното, зеленото и синьото се наричат *основни цветове*, защото, както бе отбелязано по-горе, при подходящото им смесване може да се получи усещане за който и да е от цветовете на спектъра (400 - 700 nm). Смесването на трите основни цвята заедно придава усещане за бяло. Тези наблюдения лежат в основата на т.н. *триварианта теория* на Юнг-Хелмхолц, която беше потвърдена след изолирането и спектрофотометричното изследване на зрителните пигменти на трите вида колбички.

Тъй като пигментът на червените колбички е максимално чувствителен към светлина с дължина на вълната 560 *nm*, вероятността му да погълне фотон с тази дължина на вълната е два пъти по-голяма, отколкото да погълне фотон с дължина на вълната 490 *nm* например (Фиг. 19.51). Затова червените колбички ще погълнат два пъти повече фотони с дължина на вълната 560 *nm*, отколкото с 490 *nm* при условие, че двата монохроматични светлинни източника са с еднакъв интензитет. Ако, обаче, светлината с дължина на вълната 490 *nm* е с два пъти по-голям интензитет, то същият пигмент ще погълне равен брой фо-



Фиг. 19.50. Пространствена разделителна способност на окото - зрителна острота. А. Изобразено е т.н. *редуцирано око*, при което сумарната пречупвателната способност на окото се представя единствено от лещата. Линиите, които свързват съответстващите крайни точки на зрителния стимул и зрителния обект, се пресичат в т.н. *възлова точка* (а). Ъгълът, който се образува между тях, се нарича *зрителен ъгъл* (α). **Б.** Зрителна острота. Представени са два точковидни източника, отдалечени на 10 *m* от окото и разположени на разстояние 1*mm* един от друг. Поради несъвършенствата на оптичната система на окото, двете точки се проектират върху ретината като две кръгчета, по-светли в центъра и постепенно избледняващи в периферията си. Разстоянието между центровете им е 2 *μm*, което се равнява на около 22"-23".

тони от 560 *nm* и от 490 *nm*. Следователно, отговорът на всяка една колбичка зависи както от спектралния състав, така и от интензитета на светлината. Именно поради тази причина нервната система не би могла да "определи" само въз основа на отговора на един вид колбички, например червените, дали окото е осветено с червена светлина, притежаваща определен интензитет или със зелена светлина с два пъти по-голям интензитет от червената. Затова хората, притежаващи само един вид колбички (т.н. *монохромати*), не са в състояние да възприемат цветовете. *Задължително условие за съществуването на цветно зрение е наличието поне на два вида колбички, чиито зрителни пигменти са с различна спектрална характеристика.* Определянето на цвета на зрителния обект става чрез "сравняване" на относителния дял на участие на различните типове рецептори. "Сравняването" се извършва от невроните, разположени във висшите отдели на зрителната система.

Трифариантната теория на Юнг-Хелмхолц обяснява задоволително редица аспекти на цветното зрение. Тя, обаче, не е в състояние да обясни т.н. *цветна опонентност*. Тя се изразява във взаимното опониране или "отричане", "противопоставяне" на определени цветове, които никога не могат да бъдат възприети едновременно. Така например, съществуват различни междинни цветове, като синьо-зелено (тюркоазено) или синьо-червено (мораво), но липсва зелено-червен цвят. Зеленото и червеното си противодействуват, изключвайки се взаимно. Те не могат да бъдат възприети едновременно, изхождайки от една и съща част на пространството. Тези наблюдения са залегнали в основата на т.н. *опонентна теория* на Херинг. Освен споменатата вече опонентна двойка (червено/зелено), Херинг описва още две двойки от взаимно-изключващи се комбинации: синьо/жълто и бяло/черно. Опонентната теория на Херинг намери своето физиологично потвърждение след откриването на ганглийни клетки, които се хиперполяризират под влиянието на единия от цветовете на определена цветна двойка и се деполяризират под влиянието на другия цвят. Този тип клетки се наричат *едно-опонентни клетки*. Освен в ретината, такъв тип неврони съществуват и в *CGL* (Фиг. 19.52).

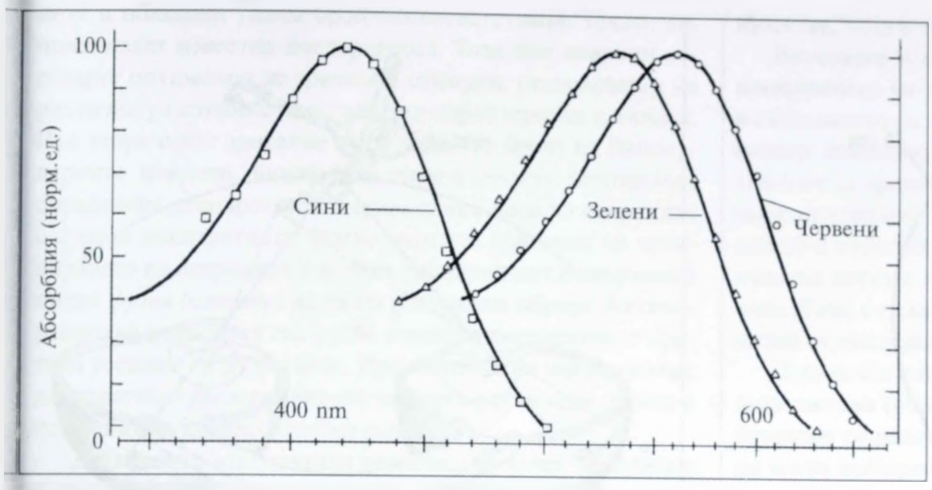
Едно-опонентните клетки притежават кръгли рецептивни полета, организирани по типа център/периферия, като всеки един от цветовете на опонентната двойка захранва или само центъра или само периферията на полето. Най-често срещаната комбинация е *червено+/зелено-* и *зелено+/червено-*. Невроните с първия тип организация на рецептивното поле се активират ("+") от червена светлина, локализирана в центъра им и се потискат ("-") от зелена светлина в периферията им. Оптимален стимул за втория тип неврони е зелената светлина, локализирана в центъра им. Ясно е, че тези два типа едно-опонентни клетки получават вход от червените и зелените колбички, които захранват по определен начин или центъра или периферията на рецептивните им полета. Когато червеното и зеленото изхождат от един и същи или от близко-разположени участъци на пространството, те попадат в рамките на едно и също рецептивно поле. И тъй като двата цвята предизвикват противоположни ефекти върху неврона: де- и хиперполяризация съотв., активността на неврона като цяло не се променя. Поради това двата цвята не могат да бъдат възприети едновременно в случаите, когато изхождат от едни и същи участъци на пространството.

Описани са и други типове едно-опонентни клетки - например *синьо+/жълто-* и *жълто+/синьо-*. При тези неврони входа към центъра на рецептивните им полета е съответно от сините колбички или от червените и зелените колбички едновременно (червено + зелено = жълто). Входът към периферията е от опонентните типове колбички.

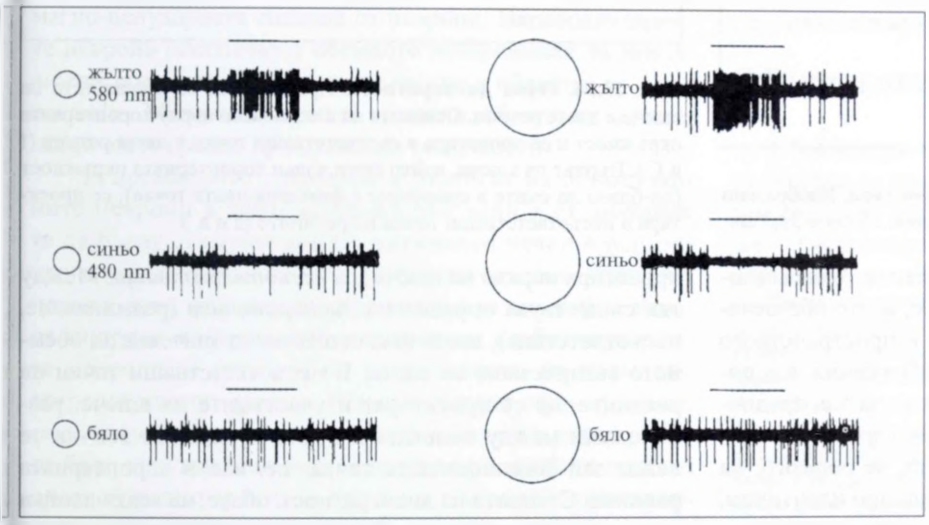
В зрителната кора съществуват *двойно-опонентни клетки*, при които двойката опонентни цветове си противодействуват както вътре в рамките на центъра, така и в рамките на периферията на рецептивното поле. Едни от най-разпространените двойно-опонентни неврони са червено$^+$ зелено$^-$ / червено$^-$ зелено$^+$ и *зелено$^+$ червено$^-$ / зелено$^-$ червено$^+$*.

Центърът на рецептивното поле на първия тип неврони се захранва от червените и зелените колбички, като червените колбички стимулират, а зелените потискат активността на неврона. Двата вида колбички захранват и периферията на същото рецептивно поле, но в този случай зелените колбички предизвикват деполяризация, а червените - хиперполяризация на мембраната на изходния неврон. При втория тип неврони (зелено+червено-/зелено-червено+) захранването на центъра и периферията на рецептивното поле от червените и зелени колбички е обратно на току-що описаното. Към двойно-опонентните клетки се отнасят и неврони със следните характеристики: *синьо+жълто-/синьо-жълто+*, *жълто+синьо-/жълто-синьо+* и др. Оптимален дразнител за всички двойно-опонентни клетки са двуцветните стимули, при които двата цвята са локализирани един до друг в пространството, т.е. двойно-опонентните клетки представляват *детектори за цветен контраст*.

Двойно-опонентните клетки са локализирани в цветните клъбца на първичната зрителна кора. Невроните от едно цветно клъбце притежават еднаква цветна чувствителност. Те обработват информация за определена двойка цветове.



Фиг. 19.51. Абсорбционни спектри на зрителните пигменти на трите вида колбички. По абсцисата - дължина на вълната на светлината; по ординатата - степен на поглъщане (в нормализирани единици).



Фиг. 19.52. Едно-опонентен неврон от CGL на маймуна. Представени са отговорите на неврона (снимки от екрана на осцилоскопа) при стимулация с два размера кръгли стимули. Времето на стимулация е означено с линия над всеки един от записите с акционни потенциали. Жълтата светлина стимулира, синята потиска, а бялата почти няма ефект върху активността на неврона.

напр. червено/зелено или синьо/жълто и т.н. Така всяко цветно клъбце е посветено на определена опонентна система. Съществуват известен брой цветни клъбца, невроните на които са чувствителни към повече от два цвята (широко-обхватни цветни клетки). От първичната зрителна кора информацията за цвета се насочва към зони V_2 и V_4 (виж Цветното приложение), а след това към долната темпорална област. Пътищата на цветното зрение са отделени от пътищата, предаващи информация за движение - от една страна, и за форма - от друга, т.е. всички те представляват отделни маркирани линии или отделни канали.

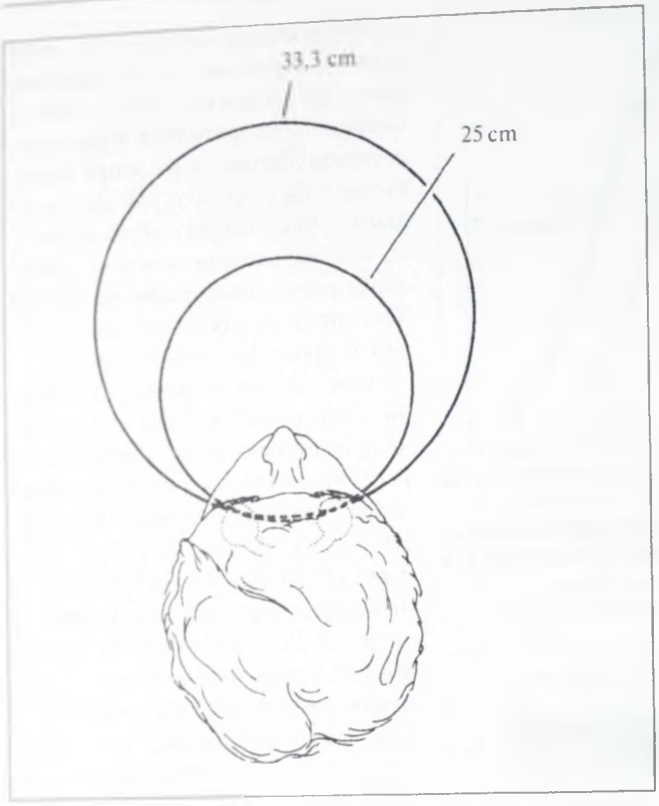
Очни движения и стереоскопично зрение

Посредством външните очни мускули двете очни ябълки извършват непрекъснати движения, които са от изключителна важност за нормалното функциониране на зрителната система. Постоянните *миниатюрни движения*, които извършва окото, предизвикват съвсем леки измествания на зрителния образ върху ретината. Затова, дори и при непрекъснато фиксиране с очи на една и съща точка, нейният образ в няколко последователни момента попада върху различни зрителни рецептори. Това предотвратява адаптацията на рецепторите, която би довела до "изчезване" на зрителния образ. Действително, в експеримент е доказано, че при "стабилизация" (състояние на неподвижност) на зрителния образ, човек "престава да вижда". Стабилизацията на образите се постига чрез фино залепване на микропрожекционен апарат върху роговицата така, че апаратът да се движи заедно с очната ябълка. Установено е, че при тези условия човек много скоро престава да вижда прожектирания образ поради елиминиране на движенията на изображението върху ретината с последваща адаптация на рецепторите.

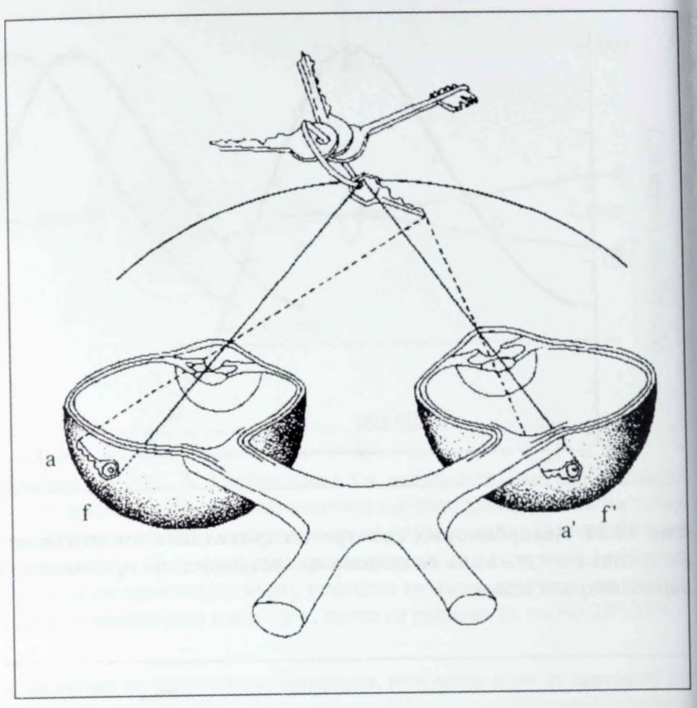
Широкообхватните очни движения биват три вида: сакадични, проследяващи и вергентни. Сакадите са бързи, скокообразни движения, които насочват централните ямки на ретината към обекта, който представлява интерес за зрителната ни система. Сакадите са рефлексни двигателни реакции, които се задействат при попадане на зрителния обект в периферните части на зрителното поле. *Проследяващите движения* са синхронизирани движения на двете очни ябълки, проявяващи се в случаите, в които очите наблюдават плавно движещи се обекти. Посредством този тип движения централните ямки плавно "следват" движенията на зрителния обект. *Вергентните движения* насочват двете очни оси към зрителен обект, разположен на определено разстояние от окото. При *конвергентните движения* двете очни оси се приближават една към друга, пресичайки се в близко разположен зрителен обект. При последващи *дивергентни движения* двете очни оси се раздалечават (подготвяйки се за фиксация на по-далечно разположен зрителен обект).

Регулацията на очните движения се извършва от вторичните зрителни зони в тилния дял на кората, както и от поле 9 по Бродман във фронталния дял на кората. В контрола участват *colliculi superiores* и претекталните области на средния мозък (Фиг. 19.41), откъдето информацията се насочва към външните очни мускули по III, IV и VI черепно-мозъчен нерв.

Съгласуваните движения на очните ябълки са от съществено значение за обемното, пространствено възприемане на заобикалящия ни свят. Въпреки че образите, получавани върху ретината, са двуизмерни, човек възприема



Фиг. 19.53. Схематично представяне на хороптера. Изобразени са хороптерите при две фиксационни разстояния: 25 *cm* и 33,3 *cm*.



Фиг. 19.54. Очна диспаратност. Представени са проекциите на ключа в двете ретини. Основата на ключа лежи върху хороптерната окръжност и се проектира в съответстващи точки в двете ретини (f и f'). Върхът на ключа, който лежи извън хороптерната окръжност (по-близо до очите в сравнение с фиксационната точка), се проектира в несъответстващи точки на ретините (a и a').

зрителните обекти в техните три измерения (*стереоскопично зрение, стереопсия*). Механизмите, които обезпечават трансформиране на разположения в пространството зрителен обект в плоски ретинални изображения, а в последствие - в пространствено-обемно възприятие, предполагат наличието на *двуочно (бинокулярно) зрение*. Стереопсията възниква благодарение на факта, че образите на наблюдавания обект в двете очи не са напълно идентични, а се различават в известна степен. Това е така, защото всяко око "наблюдава" зрителния обект от малко по-различен ъгъл в сравнение с другото око. На централно ниво двата ретинални образа на наблюдавания обект се сливат, в резултат на което възниква усещане за дълбочина, за разположен в пространството обект.

В двете ретини съществуват т.н. *съответстващи* или *кореспондиращи точки*. Това са точките, разположени на равни отстояния наляво или надясно, нагоре или надолу от fovea centralis. При мисленото наслагване на двете ретини така, че двете фовеи да съвпаднат, като темпоралната част на едната приляга върху назалната част на другата ретина, съответстващите точки от двете ретини попадат една върху друга. Областите от зрителния обект, които се проектират в съответстващи точки на ретините, са разположени върху една крива, която представлява част от окръжност и се нарича *хороптер* (Фиг. 19.53). Разположението на хороптера се определя от фиксационната точка. Когато човек фиксира близко-разположена точка, окръжността на хороптера е с по-малък радиус. При фиксиране на далечно-разположена точка хороптерът е с по-голям радиус. Области от зрителния обект, разположени пред и зад хороптерната линия в определен момент от време, се проектират в несъответстващи точки на ретините (Фиг. 19.54). Например, точката *a* от лявата ретина и точката *a'* от дясната ретина, в които се проектира върхът на ключа, са *несъответстващи*. Между тях съществува определена *диспаратност* (разминаване, несъответствие), която има съществено значение за обемното възприемане на света. В несъответстващи точки на ретините ще се проектират и участъците на ключа, разположени между основата и върха му, защото всички те лежат зад фиксационната точка, т.е. извън хороптерната равнина. Степента на диспаратност, обаче, на всяка двойка точки ще бъде различна. Тя е по-силно изразена за онези части на зрителния обект, които са по-близко разположени до очите. Така различното пространствено разположение на отделните части на зрителния обект се трансформира в различна степен на диспаратност на изображенията на тези части в двете ретини.

Информацията за двете ретинални изображения на наблюдавания обект се насочва по зрителните нерви към централно-разположените структури на зрителната система. За разлика от невроните в *corpus geniculatum lat.*, които са монокулярни, повечето корови неврони са *бинокулярни* , т.е. всеки от тях получава информация от двете очи едновременно. Броят на бинокулярните неврони нараства в посока от първичната към вторичните зрителни зони. Двете рецептивни полета на един бинокулярен неврон могат да се съотнасят по различен начин в пространството. Голяма част от бинокулярните неврони в първичната зрителна кора притежават двойки рецептивни полета, които имат идентично или твърде сходно разположение в двете ретини. Те обхващат голям брой съответстващи точки или с други думи казано, притежават "нулева диспаратност". Тези неврони отговарят максимално на зрителни стимули, разположени върху хороптерната плоскост. Друга група бинокулярни неврони притежават двойки рецептивни полета, които са разположени на различни места в рети-

ните и обхващат голям брой несъответстващи точки, т.е. притежават известна диспаратност. Този тип неврони отговарят оптимално на зрителни стимули, разположени на различно разстояние пред или зад хороптерната плоскост. Във вторичните зрителни зони нараства броят на бинокулярните неврони, чиито рецептивни полета притежават определена диспаратност, в сравнение с броя на невроните с нулева диспаратност. Изследванията показват, че активирането на невроните с нулева диспаратност е свързано с пълна *фузия (сливане)* на двата ретинални образа. Активирането на невроните със слабо изразена диспаратност придава усещане за дълбочина. При наличие на много голяма диспаратност липсва сливане на двата ретинални образа и човек вижда двойно (*двойно виждане*).

Детайлните изследвания показват, че човек притежава стереоскопично зрение както по отношение на неподвижни, така и по отношение на движещи се зрителни обекти. Изхождайки от тези наблюдения и от характеристиките на двата типа стереоскопично зрение, може да се допусне, че в реализирането им участвуват както парво- така и магно-целуларната система от неврони. Парвоцелуларните неврони обеспечават обемното възприемане на неподвижни предмети, разположени главно в областта на *fovea centralis*. Магноцелуларните неврони обслужват стереоскопичното зрение при движещи се предмети.

За нормалното съзряване и развитие на бинокулярните неврони в зрителните корови зони е от значение те да бъдат стимулирани по оптимален начин в определен период от развитието. Съществува един критичен период след раждането, пропускането на който може да попречи на нормалното съзряване на бинокулярните неврони, а оттам и на изграждането на нормално стереоскопично зрение. Именно поради тази причина, *страбизмът (кривогледството)* у малките деца трябва да бъде лекуван навреме. В противен случай те остават с монокулярно зрение, а оттук - и с увредено пространствено възприемане на света.

Обонятелна и вкусова сетивни системи

В ежедневния си живот човек е изложен на непрекъсната "бомбардировка" от множество разнородни молекули, въздействащи върху неговите обонятелна и вкусова сетивни системи, чрез които той се информира за мирисовите и вкусови качества на редица елементи на заобикалящата го среда. Обоняението и вкусът са относително примитивни усещания: те са възникнали на ранен етап от филогенетичното развитие. При редица животински видове обоняението е значително по-добре развито, отколкото при човека.

Както обонятелните, така и вкусовите рецептори представляват *химиорецептори* - те възприемат веществата, разтворени в тънкия слой течност, покриващ лигавиците на носната и устната кухина. Двете системи много често действат в съдружие. Така например, цялостното възприемане и оценка на качествата на храната са резултат от съчетанието както на нейните непосредствени вкусови качества, така и на нейния аромат.

Вкусовата и обонятелната системи подпомагат функционирането на храносмилателната система. Те участват в създаването на множество условно-рефлекторни връзки, имащи отношение към секреторната и двигателната активност на храносмилателния тракт. Обоняението и вкусът имат отношение и към създаването на чувство на отвращение и отбягването на дадена храна, която е свързана по някакъв начин с възникнало в миналото хранително отравяне. Тази по същество защитна реакция предпазва организма от повторна среща с нежелани химически агенти.

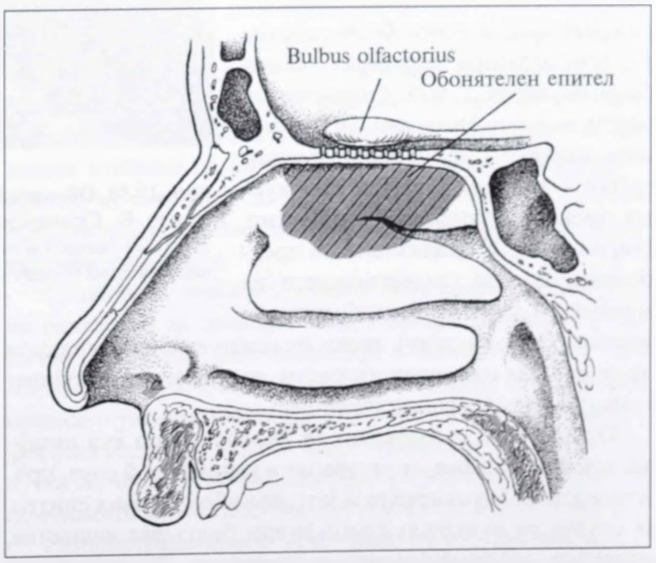
Поради богатите си връзки с нервната мрежа на лимбичната система (обонятелните пътища от периферията почти директно се насочват към лимбичната кора), *двете системи имат подчертано отношение към емоционалната сфера, към сексуалната активност и към паметта*. Всеки от нас от собствен опит знае, че определен аромат или вкус е в състояние да съживи в паметта ни отдавна забравени събития и преживявания, изпълвайки ги отново със същия емоционален заряд - наблюдение, което е широко отразено в художествената литература от редица автори.

Обонятелна система

Обонятелен епител. Периферната част на обонятелната система се намира в *обонятелния епител* - една област, заемаща при човека площ от от около 10 cm^2. Тя обхваща лигавицата на горната носна мида и съответстващия й участък от носната преграда (Фиг. 19.55).

Площта на обонятелния епител при повечето животински видове е значително по-голяма. При кучето тя е около 170 cm^2. Сравненията показват, че размерът на обонятелния епител може да бъде използван като мярка за значимостта на обонятелната система у различните животински видове. Той корелира и с броя на различните видове одорантни мембранни рецептори (виж по-долу). Над 1000 гена кодират информацията за тези рецептори при гризачите. При човека те са около 350, но и тази цифра е твърде внушителна. Те са разпръснати из целия геном, като почти във всяка хромозома съществува ген с отношение към обоняението.

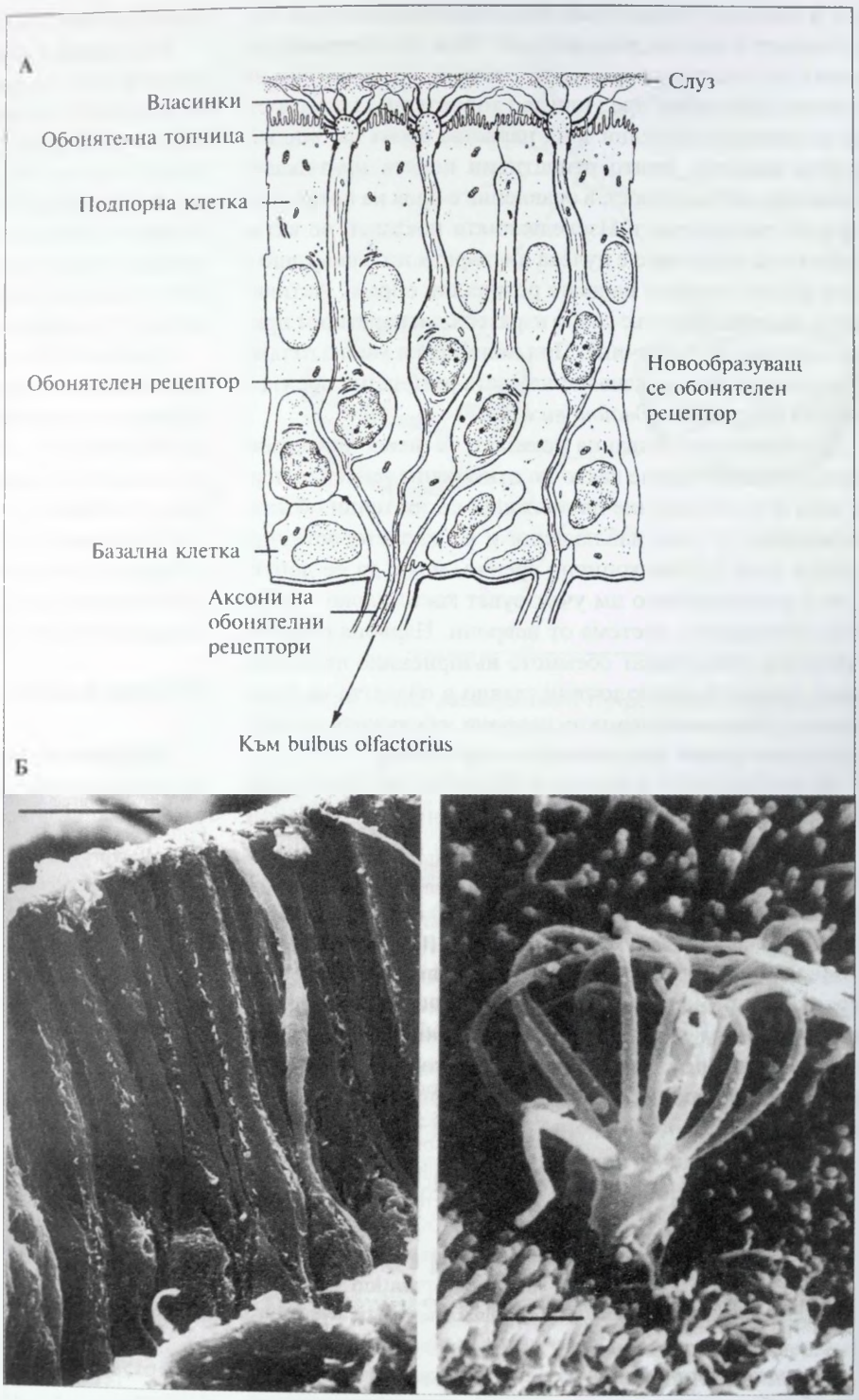
Обонятелният епител съдържа рецепторни клетки, подпорни клетки и базални клетки (Фиг. 19.56А). *Обонятелните рецепторни клетки* са типични биполярни



Фиг. 19.55. Локализация на обонятелния епител в носната кухина (защрихованата област).

неврони. Те притежават един къс периферен израстък (дендрит), насочен към повърхността на носната лигавица и един дълъг централен израстък (аксон), проникващ през отворите на *lamina cribrosa* на етмоидалната кост в посока към обонятелната луковица. Периферният израстък на обонятелния рецептор завършва с едно овално удебеление - обонятелна топчица, от която излизат десетина власинки (Фиг. 19.56 Б). Те са потопени в един тънък слой от слуз, покриващ носната лигавица.

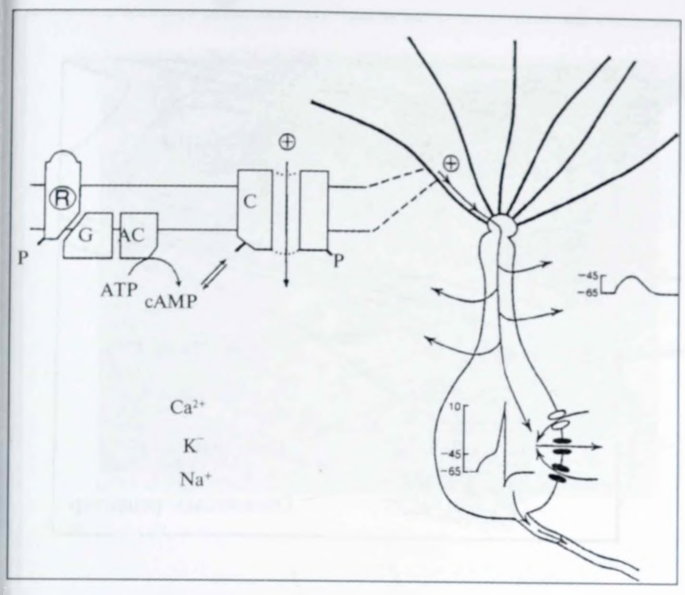
Обонятелните рецептори, за разлика от преобладаващата част от останалите неврони при бозайниците, се подновяват непрекъснато. Всеки един от тях живее средно около 60 дни, след което се замества от нов рецептор. Новите обонятелни рецептори се образуват от базалните клетки на обонятелния епител, които се явяват своеобразни техни предшественици (Фиг. 19.56 А). Създаването на нови обонятелни рецептори се съпътства и от изграждането на нови синаптични връзки между централните им израстъци и невроните в обонятелната луковица, които, както повечето неврони в нервната система при човека, не се подменят през целия живот.



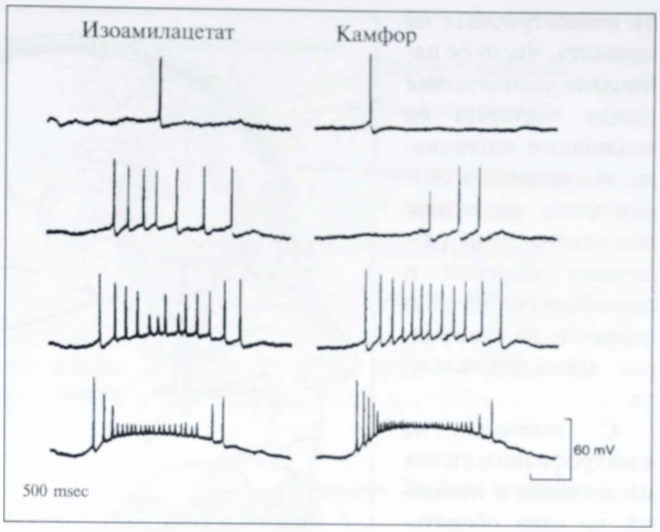
Фиг. 19.56. Обонятелен епител. А. Схематично представяне на клетките в обонятелния епител. **Б**. Сканиращи електронно-микроскопски снимки на обонятелния епител, гледан отстрани (вляво) и отгоре (вдясно). Над общата повърхност изпъква обонятелната топчица на един обонятелен рецептор, притежаващ осем броя власинки.

Одорант-свързващи протеини и одорантни рецептори. Веществата, които имат способността да предизвикват мирисови усещания, се наричат *одоранти*. Обонятелната система притежава способността да разграничава огромен брой одоранти. Някои автори определят техния брой на около 2 000. Съществуват опити за класифициране на различните мирисови усещания в отделни групи - цветни, плодови, мускусни, тревисти, камфорни, гнилостни, етерни и т.н. С възникване на предположението за съществуването на множество одорантни мембранни рецептори (виж по-долу), всеки от които има способността да се свързва с отделни одоранти, тези опити придобиват главно систематизиращ характер.

Одорантите, съдържащи се първоначално във въздуха, който вдишваме, се разтварят в тънкия слой слуз, произвеждан от Бауманoвите жлези под обонятелния епител. В слузта се съдържат специфични белтъчни вещества, наречени *одорант-свързващи протеини*. Те притежават способността да концентрират върху себе си одорантните молекули и да ги транспортират до обонятелните рецептори. Белтъци с подобни транспортни функции съществуват и в други части на нервната система - например, ретинол-свързващите протеини в ретината или транспортните протеини в слюнката, произвеждани от Ебнеровите жлези. Одорант-свързващите протеини пренасят одорантните молекули до обонятелните рецепторни клетки и ги "представят" на *одорантните мембранни рецептори*. Тези мембранни рецептори представляват специфични белтъчни молекули, разположени върху власинките на обонятелните рецепторни клетки. В ос-



Фиг. 19.57. Преобразуване на сигнала в обонятелните рецептори. Одорантите взаимодействат със специфични мембранни рецептори (R), разположени във власинките на обонятелните рецептори. Рецепторите са спрегнати посредством един G- протеин с ензима аденилатциклаза (AC). Образуваният при активирането на аденилатциклазата цАМФ (cAMP) взаимодейства с йонното каналче (C) от неговата вътрешна страна и го отваря. Така възниква рецепторният потенциал на обонятелните рецептори, който е деполяризационен по характер. Отбележете мястото на възникване на рецепторния потенциал и го сравнете с мястото на възникване на акционни потенциали в обонятелните рецептори.



Фиг. 19.58. Отговор на отделен обонятелен рецептор на различни одоранти. Вътреклетъчна регистрация на акционните потенциали, генерирани в отговор на въздействия с изоамилацетат (вляво) и камфор (вдясно) в различни концентрации. Концентрацията на всеки един от изследваните одоранти нараства в посока от първия към последния ред.

новата на мирисовите усещания лежи взаимодействието на одоранта с одорантния мембранен рецептор. Отстраняването на обонятелните топчици и на власинките на обонятелните рецептори в експеримент при жаба води до загуба на обонятелния отговор именно поради невъзможността на одорантите да вдаимодействат с одорантните рецептори.

Одорантните мембранни рецептори са способни да "разпознават" определени химически структури, като най-вероятно "разпознаването" се базира на *съществуването на пространствени съответствия* между определени части в молекулата на одоранта - от една страна и одорантния мембранен рецептор - от друга. В подкрепа на това предположение говори факта, че *D*-карвонът мирише на джоджен, а *L*- карвонът - на кимион, което показва, че въпреки напълно идентичния им химически състав двата стереоизомера се свързват с различни одорантни мембранни рецептори. Броят на одорантните рецептори вероятно е твърде голям, което обяснява изключително широкия диапазон от различни аромати, които е в състояние да възприеме човек. Неспособността за възприемане на мирисови дразнения се нарича *аносмия* и може да бъде и генетично детерминирана. В тези случаи съществува дефект в генетичното кодиране на информацията за една или повече групи одорантни мембранни рецептори.

Генериране на рецепторен потенциал в обонятелните рецептори; трансдукция на сигнала. Свързването на одорантите с одорантните мембранни рецептори предизвиква генериране на деполяризационен рецепторен потенциал. Възникването му се дължи на отварянето на неселективни катйонни каналчета, пропускащи Na^+, K^+ и Ca^{2+}. Активността на каналчетата се контролира от цАМФ. Нека си припомним, че подобни йонни канали, контролирани от един друг цикличен нуклеотид - цГМФ, съществуват във външния сегмент на фоторецепторите. Следователно, налице е сходство в механизмите на генериране на рецепторния потенциал при обонятелните и зрителни рецептори.

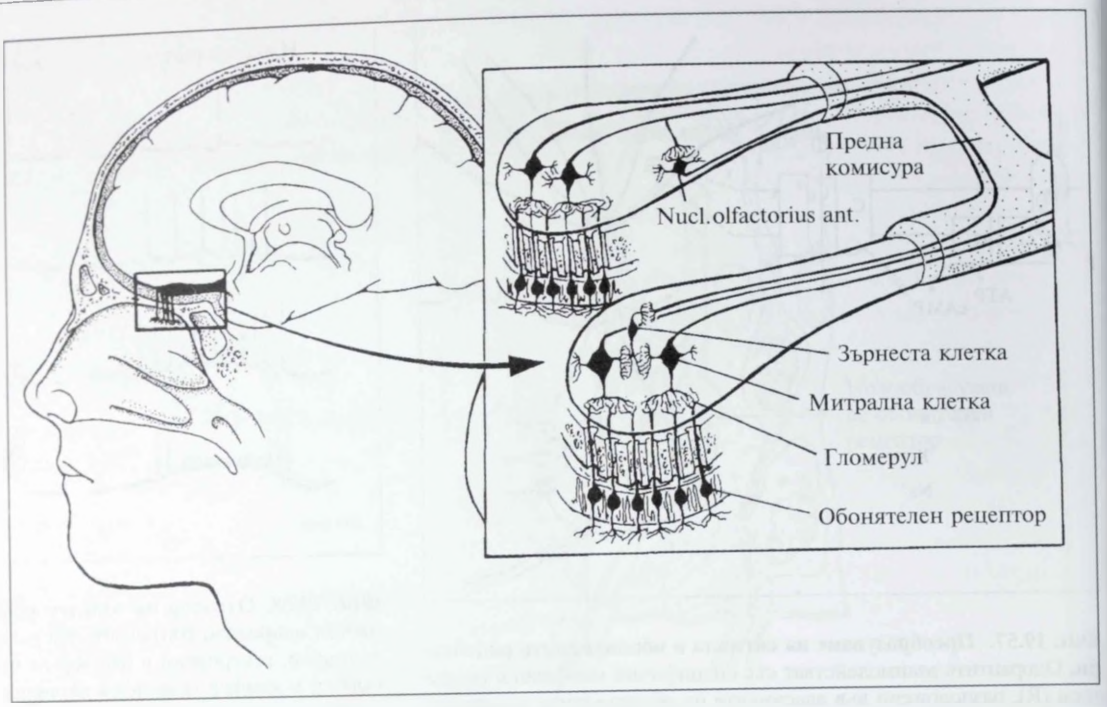
Как се стига до активиране на тези цАМФ-зависими йонни канали? Показано е, че голям брой одоранти (отнасящи се главно към групата на цветните, плодови и билкови аромати), са в състояние след свързване с рецептора да активират един специфичен за обонятелния епител *G* -протеин. Този *G* -протеин е наречен G_{olf} (*olf* – от *olfaction*, обоняние). Той има способността да активира една специфична за обонятелния епител аденилатциклаза, в резултат на което се идва до нарастване на количеството на цАМФ в обонятелния епител (Фиг. 19.57). Това води до отваряне на голям брой цАМФ-зависими катйонни канали, вследствие на което настъпва деполяризация на клетъчната мембрана. Тази начална деполяризация впоследствие се усилва, благодарение на включването на някои допълнителни механизми, активиращи се от нахлулите във вътрешността на власинките Ca^{2+} йони. Калциевите йони, например, предизвикват отваряне на Ca^{2+}-зависими Cl^- канали. Интересен е фактът, че това води до деполяризация, тъй като Cl^- йони напускат клетката, поради това, че електохимичният градиент е насочен навън.

Съществува вероятност някои от одорантните мембранни рецептори да оперират с друг «втори посредник», различен от цАМФ. Така например, в обонятелните клетки, които се намират в антенките на насекомите, се установява преходно увеличение на концентрацията на инозитол трифосфата под влиянието на точно определени феромони. Допуска се, че такъв механизъм на действие съществува и при по-висшите животински видове и в частност при човека.

Разпространяващите се пасивно по мембраната рецепторни потенциали предизвикват генериране на акционни потенциали в аксоните на обонятелните рецептори. Честотата на акционните потенциали нараства с увеличение

на концентрацията на одоранта. Често се наблюдава съответствие между честотата на акционните потенциали, възникващи в обонятелните рецептори под влиянието на различните одоранти и способността на тези одоранти да стимулират аденилатциклазата.

С помощта на електрофизиологични изследвания е показано, че един обонятелен рецептор отговаря на няколко различни одоранта (Фиг. 19.58). От това следва, че всеки неврон би трябвало да съдържа няколко типа одорантни мембранни рецептори. Предполага се, че броят и типовете одорантни рецептори, съдържащи се в един обонятелен неврон, е ограничен. При това, даден обонятелен рецептор обикновено притежава максимална чувствителност към един от няколкото одоранта, на които е в състояние да отговори. В полза на тази хипотеза говори и фактът, че електрофизиологично е показано наличието на участъци от обонятелния епител, притежаващи висока чувствителност към точно определени одоранти. Така например, бутанолът активира максимално невроните, разположени в предните части на обонятелния епител, докато лимоненът активира главно невроните, разположени в задните му части. При нарастване на интензитета на дразненето, обаче, се обхващат и области, разположени около областта с максимална чувствителност, които при по-слабо дразнене не са отговаряли на тестирания одорант. Следователно, начинът на обработка на информацията в периферните части на обонятелната система наподобява начина на обработка в другите сетивни системи, а именно: *даден рецептор отговаря на няколко вида стимули, но е максимално чувствителен обикновено към един от тях*.



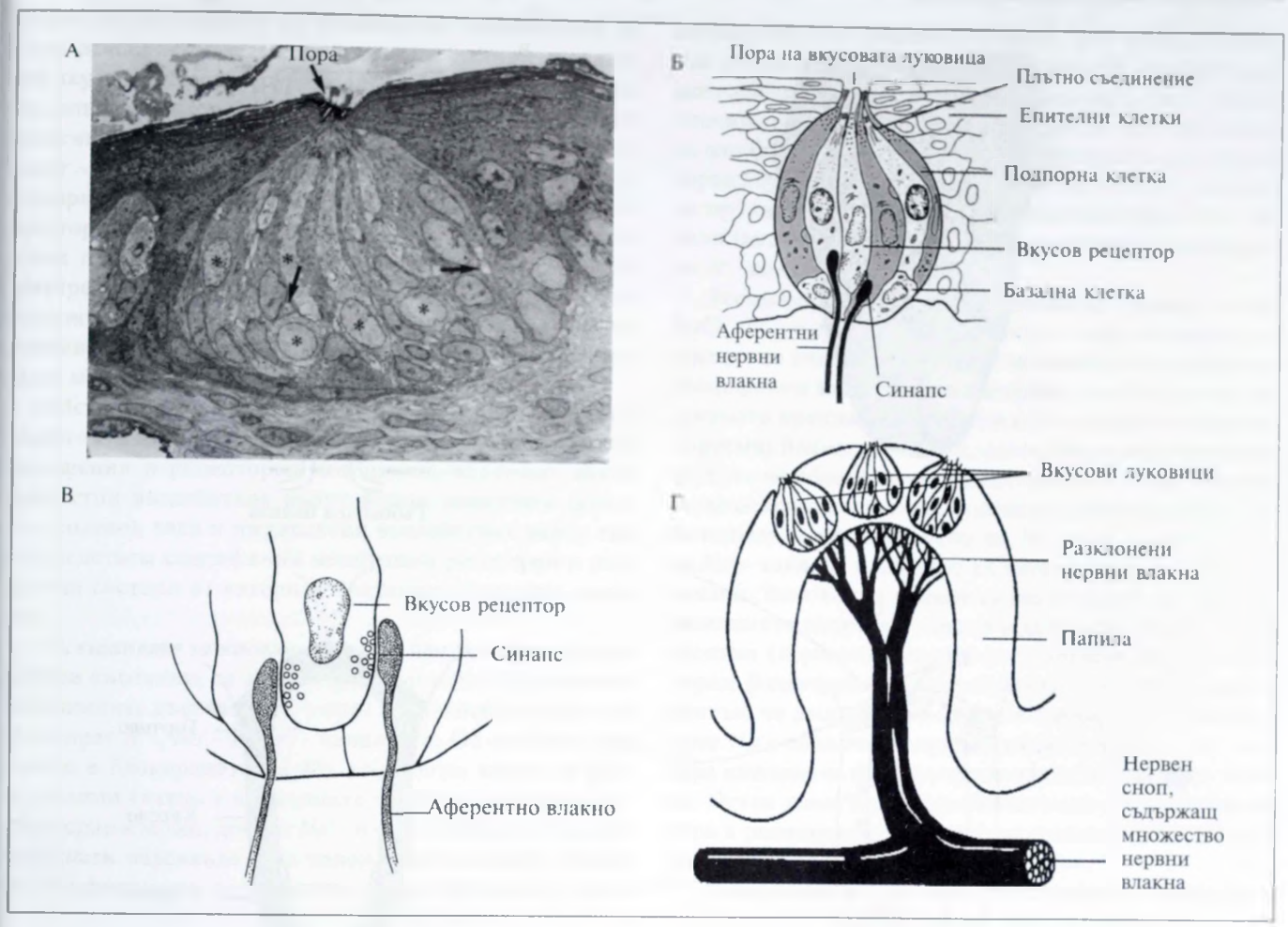
Фиг. 19.59. Организация на обонятелната луковица. Представена е част от локалната нервна мрежа на обонятелната луковица и в частност т.н. *гломерули*. Показана е връзката между двете обонятелни луковици посредством предната комисура. Невроните от *nucl. olfactorius ant.* оказват влияние върху активността на противоположната обонятелна луковица посредством зърнестите клетки.

Централна обработка на обонятелната информация. Възникналите в обонятелните рецептори акционни потенциали се предават по техните централни израстъци до *обонятелната луковица (bulbus olfactorius)* - първата релейна станция в обонятелната сетивна система. Тук централните израстъци на обонятелните рецептори навлизат в сложни синаптични образувания, наречени *гломерули* (Фиг. 19.59). При формиране на гломерулите взимат участие освен аксоните на обонятелните рецептори, също така и дендритите на големите *митрални* и на *четковидните клетки*. *Последните изследвания показват, че от аксоните на обонятелните рецептори се отделя медиаторът глутамат*. Той взаимодейства с *NMDA*- и *AMPA*- рецепторите, разположени върху гломерулните клетки. Аксоните на митралните клетки, заедно с аксоните на четковидните клетки, представляват главния изход на обонятелната луковица. Те формират *tractus olfactorius*, посредством който обонятелната информация се предава към по-централно разположените мозъчни структури.

Локалната нервна мрежа на обонятелната луковица изпълнява важна роля в първоначалната обработка на обонятелната информация. В нейното формиране участват освен митралните и четковидните клетки, също така и *зърнестите* (Фиг. 19.59) и *перигломерулните клетки*, за които електрофизиологично е установено, че са задръжни неврони. Те получават вход от хомо- и контралатералното предни обонятелни ядра, а така също и от други централни структури и оказват задръжно влияние върху активността на митралните клетки. Медиаторът на перигломерулните клетки е *GABA*.

Посредством *tractus olfactorius* обонятелната информация се насочва към определени области на *лимбичната система*: *пириформната кора*, *амигдалоидния комплекс*, *енториналната кора*. Всички тези структури се отнасят към палеокортекса и в това отношение обонятелната система е едно изключение от другите сетивни системи, които изпращат пряко информация към неокортекса. Последните изследвания, обаче, показват, че паралелно с пътя до лимбичната система в обонятелната система съществува и друг път: през таламуса към *орбито- фронталната кора* (неокортекса). Той вероятно е свързан с осъзнатото възприемане и разграничаване на отделните мирисови усещания.

Поведенчески реакции и обонятелна система. Обонятелната система има отношение към сексуалната активност. Експериментално е доказано, че при мишките миризмата на женските индивиди води до увеличаване секрецията на тестостерон при зрелите мъжки индивиди и до нарастване на половите органи при подрастващите. И аналогично: миризмата на мъжките индивиди ускорява протичането на еструса



Фиг. 19.60. Устройство на вкусовата луковица. А. Електронно-микроскопска снимка на вкусова луковица на заек - надлъжен срез. Ядрата и апикалните части на вкусовите рецептори са означени със звездичка. Нервните влакна са посочени със стрелки. **Б**. Вкусови рецептори, подпорни и базални клетки на вкусовата луковица - схематично представяне. **В**. Взаимодействие на вкусовия рецептор с аферентните нервни влакна. Мястото на контакт притежава всички белези на химически синапс. **Г**. Инервация на вкусовата луковица. Представени са няколко вкусови луковици в една гъбовидна папила. Поради силно изразената дивергенция едно и също нервно влакно инервира вкусови рецептори, разположени в различни вкусови луковици.

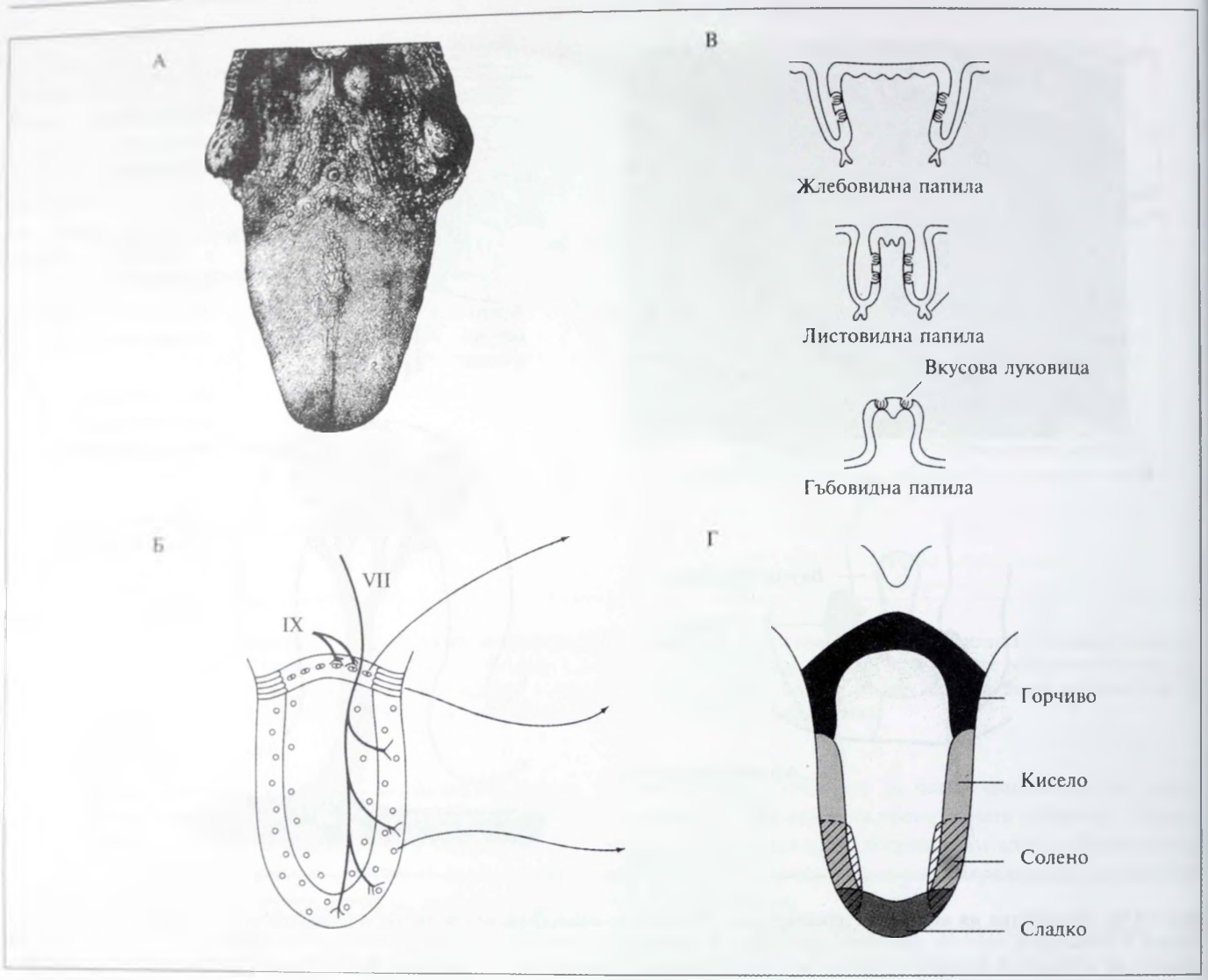
при женските. Ролята на обонятелните стимули при хората е по-малка, отколкото тази на зрителните, тактилни и слухови стимули, но те също имат своето място при реализиране на сексуалната им активност.

Вкусова система

Вкусови луковици и вкусови рецепторни клетки. Вкусовите рецепторни клетки се намират в специализирани сетивни образувания, наречени *вкусови луковици*. Вкусовите луковици имат овална форма (Фиг. 19.60А и Б). Те са пръснати свободно в лигавицата на небцето, епиглотиса, фаринкса и горната част на хранопровода или са разположени във *вкусовите брадавици (папилите)* на езика. Малките *гъбовидни папили (papillae fungiformes)*, разпръснати в предните 2/3 на езика, съдържат от 1 до 5 броя вкусови луковици, които са разположени обикновено на върха им (Фиг. 19.60 Г и 19.61 В). Големите *жлебовидни папили (papillae circumvallatae)*, подредени V-образно в задната трета на езика и *листовидните папили (papillae foliatae)*, разпръснати в задния край на езика, съдържат хиляди вкусови луковици, които са разположени по страничните им стени (Фиг. 19.61 В).

Всяка вкусова луковица съдържа от 50 до 100 вкусови рецептора, а също така подпорни и базални клетки. Обикновено вкусовата луковица е вградена под повърхността на лигавицата (Фиг. 19.60 А). В горния си край, обаче, тя притежава един отвор или пора. През тази пора разтворените в слюнката химически вещества влизат в съприкосновение с апикалните части на клетките на вкусовата луковица. Базолатералните части на клетките не контактуват със слюнката, поради наличието на *плътни съединения* между съседните клетъчни елементи във вкусовата луковица.

Вкусовите рецептори са вторични рецептори. Всеки рецептор представлява отделна клетка, която в апикалния си край притежава няколко *власинки*, насочващи се към отвора на вкусовата луковица. До основата на всяка рецепторна клетка достига нервно влакно. Мястото на контакта между вкусовия рецептор и разклонението на аферентното влакно притежава всички морфологични белези на химически синапс, предаващ в посока от рецептора към нервното влакно (Фиг. 19.60 В). Естеството на медиатора в този синапс, обаче, все още не е изяснено. Преди достигането си до вкусовия рецептор сетивните влакна се разклаят многократно. По такъв начин всяко едно влакно инервира множество вкусови рецептори, разположе-



Фиг. 19.61. Разпределение на вкусовите брадавици и на различните вкусови усещания по повърхността на езика. А. Общ вид на грубата повърхност и корена на езика при човек. **Б**. Инервация на езика. **В**. Различни видове вкусови брадавици и разположение на вкусовите луковици в тях. **Г**. Разпределение на различните вкусови усещания по повърхността на езика.

ни в различни вкусови луковици (Фиг. 19.60 Г). Поради тази причина рецептивните полета на сетивните неврони във вкусовата система притежават сложна форма и значително припокриване в пространството. *Базалните клетки* изпълняват функцията на интерневрони във вкусовата луковица. В крайния етап от своето развитие те се превръщат във вкусови рецептори, заемайки мястото на дегенерираните рецептори. *Подпорните клетки* наподобяват някои глиални елементи и изпълняват едновременно механична и трофична функция.

Вкусовите луковици в предните 2/3 на езика се инервират от *horda tympani* - сетивен клон на *n. facialis*, а тези в задната трета на езика - от клонове на *n. glossopharyngeus* (Фиг. 19.61 Б). До вкусовите луковици, разпръснати по небцето, достига клон на *n. facialis*, а до вкусовите луковици във фаринкса, епиглотиса и горната част на хранопровода - клон на *n. vagus*.

Преобразуване на сигнала във вкусовите рецепторни клетки (трансдукция на сигнала). *Вкусовите рецептори осъществяват трансформиране на енергията на химическите вещества, предизвикващи различни вкусови усещания, в биоелектричен сигнал (рецепторен потенциал).* Кои са етапите на този процес? Вкусовите дразнители, съдържащи се в храната, представляват различни химически вещества, разтворени в слюнката. В слюнката се намират специфични белтъчни молекули (подобни на тези, съдържащи се в обонятелната и други сетивни системи), които изпълняват транспортна функция. Те имат способността избирателно да се свързват с определени вкусови дразнители и да ги транспортират до вкусовите рецепторни клетки. Тук вкусовите дразнители взаимодействат с власинките и с апикалните части на вкусовите рецепторни клетки, които са изключително богати както на различни йонни каналчета, така и на специфични мембранни рецептори (виж по-долу). В резултат на това взаимодействие се променя поляризацията на клетъчната мембрана на вкусовия рецептор и възниква рецепторен потенциал. При увреждане на апикалните части на вкусовите рецепторни клетки нормалното вкусово усещане се нарушава.

През 1927 год. Ханс Хенинг постулира *съществуването на 4 основни вкусови усещания: солено, сладко, кисело и горчиво* и допусна, че по-сложните стимули

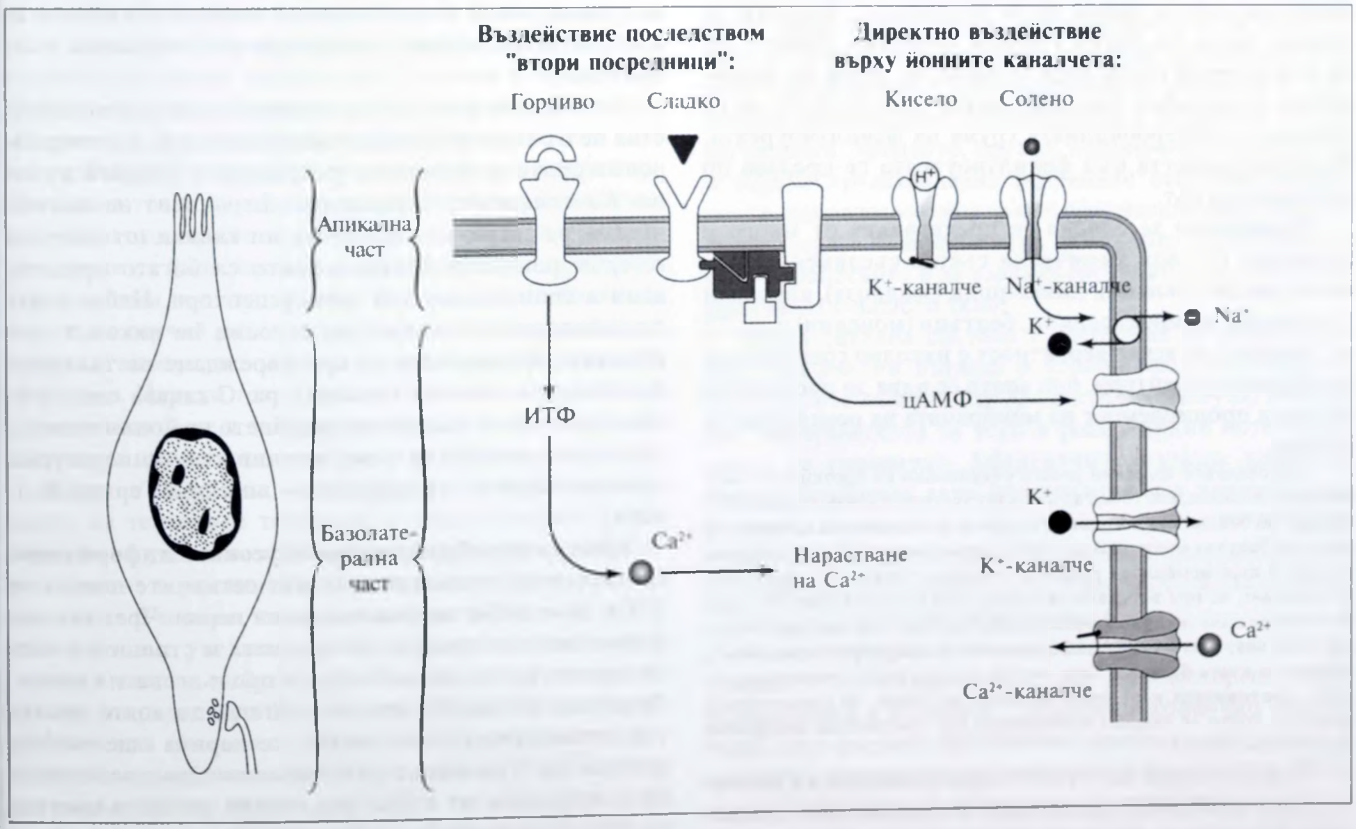
водят до създаването на специфични комбинации от тези основни усещания. Счита се, че четирите основни вкусови качества (субмодалности) се възприемат от отделни рецепторни клетки. Даден вкусов рецептор е максимално чувствителен към определена субмодалност - напр. сладко, въпреки че в по-слаба степен отговаря и на други субмодалности. Сродни вкусови рецептори се групират в една луковица, а сродните вкусови луковици притежават специфично топографско разпределение в устната кухина. Известно е, че върхът на езика е максимално чувствителен към сладко, страничните части на езика - към солено и кисело, а основата му - към горчиво (Фиг. 19.61 Г).

Механизмите, които водят до трансформиране на енергията на всяко едно от четирите основни вкусови дразнения в рецепторен потенциал, включват както директни въздействия върху йонни каналчета (кисело, солено), така и индиректни въздействия върху тях посредством специфични мембранни рецептори и различни системи от «втори посредници» (горчиво, сладко).

Усещането за кисело, което се предизвиква от различни киселини, се дължи на директното проникване на киселите съставки (H^+) през мембраната, където те блокират K^+-, Na^+- и Ca^{2+}- каналчета. От особено значение е блокирането на K^+- каналчета, които са разположени главно в апикалните части на вкусовите рецепторни клетки, докато Na^+- и Ca^{2+}- каналчета са разпръснати навсякъде и са изложени в по-слаба степен на блокиращото въздействие на проникващите през апикалната част кисели съставки. Тъй като в състояние на покой мембранният потенциал на вкусовите рецептори се обуславя главно от движението на K^+- йони, блокирането на K^+- каналчета води до деполяризация на мембраната и генериране на деполяризиращ рецепторен потенциал. Допуска се, че H^+ йони са в състояние да проникват през амилорид-чувствителните Na^+- канали (виж по-долу), както и че съществуват специфични H^+- канали.

Усещане за солено предизвикват редица соли: *NaCl*, *KCl* и др. Тук също, както и при усещането за кисело, се счита, че процесът не изисква участието на специфични мембранни рецептори, а се дължи на директното проникване на йони през пасивните (нерегулируеми) йонни каналчета, разположени в апикалната част на мембраната на рецепторните клетки. Приема се, че основния механизъм, опосредстващ усещането за солено, е проникването на Na^+ през епителиалните Na^+- канали, с каквито са богати всички епителни тъкани. Тези йонни канали са различни от потенциалзависимите натриеви канали в нервното влакно; те са пасивни (нерегулируеми) и са чувствителни към амилорид. В подкрепа на гореизложеното схващане говори фактът, че амилоридът, който е блокер на епителиалните Na^+- каналчета, предизвиква потискане на отговора на първичните аферентни вкусови влакна на солено. Освен това, в психофизиологични изследвания на хора е показано, че амилоридът потиска субективното усещане за солено.

Усещането за горчиво много често се асоциира с



Фиг. 19.62. Преобразуване на сигнала във вкусовите рецепторни клетки. Схематично са представени механизмите, опосредстващи възникването на четирите основни вкусови усещания. Усещането за солено и кисело възникват в резултат на директно въздействие на хранителните съставки върху определени йонни каналчета. Усещанията за сладко и горчиво се опосредстват от специфични мембранни рецептори, активиращи образуването на определени втори посредници (*цАМФ, ИТФ*).

увреждащо и токсично въздействие на предизвикващия го стимул. Много и различни по своя химически състав стимули предизвикват усещане за горчиво. Усещането се опосредства от специфични мембранни рецептори, разположени във власинките на вкусовите клетки. Свързването на някои химически съединения, предизвикващи усещане за горчиво, с такива мембранни рецептори, активира образуването на «втория посредник» инозитол трифосфат (Фиг. 19.62). Той от своя страна води до освобождаване на Ca^{2+} от вътреклетъчните складови депа, при което се улеснява освобождаването на медиатор от вкусовия рецептор и се идва до възбуждане на сетивните влакна (виж гл. 2 Междуклетъчна сигнализация). Други химически съединения, предизвикващи усещане за горчиво, оперират чрез втория посредник цАМФ. Техният механизъм на действие предполага участието на един специфичен за вкусовите рецептори *G*- протеин, наречен густдуцин G_{gust}. Той притежава значително сходство с трансдуцина на зрителните рецептори. Густдуцинът от своя страна активира фосфодиестеразата, при което се идва до намаление на цАМФ.

От изложеното дотук става ясно, че съществуват повече от един мембранни рецептори за горчиво. В полза на това схващане говорят редица генетични изследвания на вкусовите мембранни рецептори у хора. Съгласно тези изследвания, например, хората могат да бъдат разделени на две групи в зависимост от това дали усещат съединението *фенилтиоурея* - едно ароматно, съдържащо тиокарбонилна група, вещество като горчиво. Докато едни хора възприемат горчивия вкус на фенилтиоуреята, други не го възприемат, въпреки че усещат вкуса на други горчиви стимули. Приема се, че при втората група хора се касае за липса на специфичен рецепторен протеин, имащ способността да се свързва с тиокарбонилната група на фенилтиоуреята. Чувствителността към фенилтиоуреята се предава по доминантен път.

Усещането за сладко се предизвиква от много и различни по своя химически състав съединения: монозахариди (глюкоза), дизахариди (захароза), алкохоли (глицерин), аминокиселини, белтъци (монелин) и др. Те се свързват по всяка вероятност с няколко специфични мембранни рецептори, при което се идва до промяна на йонната проницаемост на мембраната на рецепторната клетка.

Най-сладките известни досега съединения са протеините *тауматин* и *монелин*, които могат да бъдат усетени в концентрация 10^{-8} *M* и са 100 000 пъти по-сладки от захарозата. Въпреки че съставът на тези два белтъка е напълно различен, вероятността те да се свързват с един и същ мембранен рецептор е твърде голяма. Изследванията показват, че при нагряване на молекулата на всеки един от двата белтъка се идва до приближаване един към друг на два трипептидни участъка, които, взаимодействувайки си, формират една област, обща и за двата белтъка. Тази сходна в структурно отношение област, притежавана и от двата белтъка, се счита, че представлява мястото, което се свързва избирателно със съответния мембранен рецептор за сладко.

Редица автори допускат съществуването на повече от един мембранни рецептори за сладко, като глюкозата, фруктозата и захарозата се свързват към един и същ мембранен рецептор, а изкуствените подсладители (захарин и др.) - към друг вид мембранен рецептор. Механизмите на възникване на усещането за сладко следователно също са повече от един. Един от тях предполага участието на чувствителните към амилорид Na^+- каналчета в апикалната част на мембраната на вкусовите рецептори. Показано е, че под влияние на захарозата настъпва деполяризационен процес, който се потиска от амилорид - блокаторът на епителиалните Na^+- каналчета. Друг един механизъм предполага участието на *G* - протеин, който стимулира активността на *аденилатциклазата*. Последвалото вследствие на това увеличение на *цАМФ* пряко или посредством протеинкиназа предизвиква затваряне на K^+- каналчета и деполяризация на клетъчната мембрана (Фиг. 19.62).

В последните няколко години към четирите основни вкусови усещания се добави още едно: т.н. нареченото «юмами» (*umami*). То се предизвиква от аминокиселини и на първо място от глутамата, широко използван в кулинарията. ***Umami- вкусът*** се медиира от метаботропните глутаматни рецептори от четвърти тип *mGluR4*. Вкусовият mGluR4 рецептор е вариант на аналогичния мозъчен глутаматен рецептор. Този рецептор, както и две големи фамилии от вкусови мембранни рецептори, притежаващи много подварианти: първата T1R, опосредстващи усета за сладко и втората - T2R, опосредстващи усета за горчиво, са вече клонирани.

По генетичен път е създадена също така и мишка, у която липсва генът, кодиращ белтъка *густдуцин* (G_{gust} *knockout mice*). Тази мишка е със значително занижена чувствителност към горчиво, което доказва значимостта на този G- протеин при възникване на усета за горчиво. Налице е, обаче, и известно засягане на усета за сладко, което налага по-нататъшни изследвания за изясняване ролята на густдуцина във вкусовите възприятия.

Любопитен факт е, че ***усетът за люто*** се опосредства не от специфични вкусови рецептори, а от терморецепторите и болковите рецептори в устната кухина. *Капсаицинът* – основният инградиент на лютите чушки, се свързва с т.н. *trp* йонни канали (от transient receptor potential), белтъци които са богато представени в споменатите два типа рецептори. Най-вероятно капсаицинът наподобява строежа на някои от веществата, формиращи се при увреждане на тъканите вследствие на висока температура. С такава една прилика може да се обясни активирането на йонни канали, които по същество са чувствителни към температурни промени (още за trp-каналите – виж при Терморецептори).

Централна обработка на вкусовата информация. До вкусовите луковици достигат сетивните влакна на VII-я, IX-я и X-я черепно-мозъчни нерви. Чрез тях информацията се предава до предната и странична част на ядрото на *tractus solitarius* в продълговатия мозък. Тази част от *nucleus tractus solitarii*, до която достигат сетивните вкусови влакна, се нарича още *nucleus gustatorius*. Тук аферентните влакна образуват синапси с невроните от втори ред, чиито аксони в състава на *lemniscus medialis* се насочват към вентралния таламус. Таламусните неврони, които представляват неврони от трети ред, от своя страна се насочват към кората, където в *gyrus postcentralis* се намира корово-

то представителство на вкусовата система. Отношение към обработката на вкусовата информация имат още челния оперкулум и инсулата.

Възможността за разграничаване на различните вкусови усещания може теоретично да бъде обяснена по два начина. Съгласно една от теориите (теория на маркираните линии) всеки клас от неврони отговаря на точно определен стимул, поради което импулсацията на определен клас неврони ще носи информация за точно определен вид стимул. Действително, в експеримент на маймуни е показано, че една малка група от неврони отговарят избирателно на захароза. Съгласно друга теория всеки клас от неврони е широко ориентиран към няколко вида стимули, но е максимално чувствителен към един от тях. Така например при хамстери е показано, че влакната, отговарящи най-силно на кисело, отговарят и на солено, а влакната, отговарящи максимално на горчиво, отговарят още на кисело и солено и т.н. Оттук следва, че възприемането на даден вид усещане е възможно само при сравняване на отговора на голям брой неврони. Това вероятно се осъществява в централните звена на вкусовата система. Съществуват експериментални данни, подкрепящи и двете теории едновременно. Така че, напълно е възможно при различни ситуации в отделни животински видове да се включва кодиране на вкусовата информация по всеки един от изброените начини.

Участие на вкусовата система в регулацията на приема на храна и вода. Вкусовата система се включва активно в осъществяването на хомеостатичния контрол при приемане на храна и вода. Съществува т.н. «специфичен глад» - тенденция да се подбират по техните вкусови качества такива храни, които набавят някаква липсваща хранителна съставка в организма. Най-фрапиращият пример в това отношение е силното желание да се консумира сол при хора с увредена кора на надбъбреците (поради туморен процес, например). Липсата в този случай на минералкортикоидни хормони, които поддържат нормалния солев баланс в организма, може да бъде частично компенсирана с приемането на големи количества сол. Наблюденията показват, че в този случай рецепторите за солено са с понижена чувствителност; т.е. налице е «притъпяване» на усета за солено. Поради това храната изглежда по-малко солена, отколкото е в действителност и лицето е склонно да приема значително по-големи количества от нея.

В други ситуации, съпроводени с повишен осмолалитет на телесните течности, е демонстрирано «обостряне» на усета за солено, намиращ израз електрофизиологично в увеличение на отговора на рецепторите за солено. Счита се, че това става под влияние на АДХ, който не само увеличава реабсорбцията на вода в дисталната част на нефрона, но и увеличава чувствителността на рецепторите за солено. Поради това храната изглежда по-солена, отколкото е в действителност и човек е по-малко склонен да я приема. Така се идва до намаление на приема на NaCl и до нормализиране на осмолалитета. Освен АДХ и алдостерона, ангиотензинът също е в състояние да променя чувствителността на вкусовите рецептори за солено. Показано е също така, че алдостеронът увеличава броя на амилорид-чувствителните Na^+ - каналчета на единица площ в епителната тъкан.

Отношение към поддържане на водния и солеви баланс в организма има и т.н. фаринго- хипоталамо-ренален рефлекс. В реализирането на този рефлекс участвуват хеморецепторите в областта на фаринкса, *n. glossopharyngeus*, магноцелуларните неврони на хипоталамуса, секретиращи АДХ и дисталната част на нефрона. Експериментално е показано, че разтвори, поставени в областта на фаринкса без да бъдат поглъщани, са в състояние да предизвикат диуреза, ако са хипотонични (вода) или антидиуреза, ако са хипертонични (разтвор на *NaCl*). Фаринго- хипоталамо- реналният рефлекс в отговор на хипертонични стимули се блокира от амилорид, което показва, че при реализирането му участват вкусовите рецептори за солено.

Вкусовите рецептори се включват също така и при реализирането на редица храносмилателни рефлекси, включително и тези на гадене и повръщане. Както бе отбелязано в началото, човек получава чувство на непоносимост и изпитва отвращение към храни, които преди това са предизвикали гадене, повръщане и други симптоми на хранителна интоксикация. Значимостта в еволюционен аспект на този феномен, който представлява определена форма на обучение, е очевидна. В изработването му участва освен вкусовата, така също и обонятелната система.

Обобщение

Сетивният (сензорен) дял на нервната система ни осигурява с информация за състоянието на заобикалящия ни свят и на вътрешната среда на организма. Към този дял се отнасят соматосетивната, зрителната, слуховата, равновесната, обонятелната и вкусовата сетивни системи. Зрението, слухът, осезанието, обонянието и вкусът представляват основните сензорни модалности, посредством които ние получаваме информация за качествата на предметите, за тяхното разположение в пространството и за взаимодействията, които те осъществяват с нашето тяло.

Всяка сетивна система е изградена от рецепторна част, аферентни пътища и корово представителство. Рецепторите възприемат дразнителя (стимула) и кодират информацията за него в рецепторния потенциал, който те генерират. Аферентните пътища допълнително обработват тази информация и я предават под формата на акционни потенциали до коровото представителство на съответната сетивна система. Кората е отговорна за осъзнатото възприемане на съответния стимул, т.е. за неговата перцепция.

Адекватен дразнител за зрителната система е светлината. Тя се възприема от два вида фоторецептори, разположени в ретината – пръчици и колбички (конусчета) като първите обезпечават зрението при ниски, а вторите – при високи интензитети на светлината, както и възприемането на цветовете. Генерираните от фоторецепторите рецепторни потенциали лежат в основата на сложна обработка на информацията, извършваща се в ретиналната нервна мрежа и в звената на аферентните пътища, а най-накрая и в зрителната кора. Същест-

вуват няколко функционални подсистеми, които обработват информация за различни страни на зрителния стимул: ON- и OFF- – за неговото начало и край; P- (парвоцелуларен) и M- (магноцелуларен) – за формата и цвета му, и за неговите движения съотв. и т.н.

Адекватен дразнител за слуховата система е звукът. Той се възприема от слуховите рецептори – изключително чувствителни механорецептори, разположени върху основната мембрана в Кортиевия орган. Рецепторните потенциали на вътрешните слухови рецептори са тези, който лежат в основата на последващата обработка на информацията. Те отговарят на звуци с определена честота - характерен параметър, информацията за който се прецизира в по-висшите отдели на слуховата система. Освен честотната характеристика на сигнала, в слуховата система се обработват и други негови параметри: интензитетът, посоката му на разпространение и т.н.

Соматосетивната система ни осигурява с информация, постъпваща от различни участъци на нашето тяло: кожа; стави, мускули и сужожилия; вътрешни органи. Докато рецепторите на другите сетивни системи заемат обикновено малък участък в някой специализиран орган (око, ухо и т.н.), рецепторите на соматосетивната система са разпръснати из цялото тяло - както по повърхността му, така и в по-дълбоко лежащите му структури. Те могат да бъдат разделени в четири основни групи: 1) тактилни рецептори (рецептори за допир, натиск и вибрации); 2) проприорецептори (мускулни, ставни и сухожилни рецептори); 3) терморецептори (рецептори за топло и студено) и 4) болкови рецептори (ноцицептори).

Вкусовата и обонятелната сетивни системи са свързани с вкуса и обоняението – усещания, възникнали на ранен етап от филогенетичното развитие. Както вкусовите, така и обонятелните рецептори представляват *химиорецептори* - те възприемат веществата, разтворени в тънкия слой течност, покриващ лигавиците на носната и устната кухина. Двете системи много често действат в съдружие. В централната обработка на вкусовите и обонятелни стимули взима участие и лимбичната система, което обяснява взаимодействието на този род стимули с емоционалните преживявания и с паметта.

Литература:

1. Principles of Neural Science (1998). Kandel E., Schwartz J., Jessell T. (Ed.). Elsevier Sci Publ., New York.
2. Fundamental Neuroscience (2003). Squire L., Bloom F., Connell S., Roberts J., Spitzer N. & Zigmond M. (Ed). Academic Press.
3. Neuroscience; Exploring the Brain (2001). Bear M., Connors B. & Paradiso M. (Ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
4. Fundamental Neuroscience (2012), IV ed Squire L, Bery D., Bloom F. etc. Academic press.

РЕГУЛАЦИЯ НА ДВИЖЕНИЯТА 20.

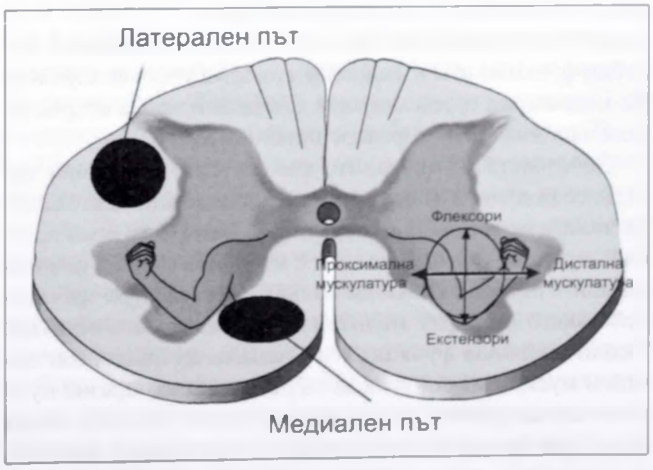
Всяко движение включва съкращение на най-малко няколко мускула или мускулни групи. Движенията най-общо могат да се разделят на три типа: придвижващи тялото в пространството (ходене), запазващи равновесието и положението на тялото в пространството (поза и позни движения) и придвижващи отделни части на тялото една спрямо друга (предимно манипулативни движения). Освен това, движенията могат да бъдат волеви или неволеви (рефлексни). Отделните мускули и мускулни групи в организма са различно пригодени да участвуват в един или друг тип движения. Така например, мускулите участвуващи предимно в запазване на позата са срединно разположени (около гръбначния стълб, раменния и тазовия пояс) и се означават като *осеви* или *проксимални*, докато тези, осъществяващи целенасочените манипулативни движения, са предимно *периферни*, известни още като *дистални*. Осевите мускули поддържат изправеното положение на тялото и противодействуват на гравитацията, като извършват предимно *тонични съкращения*. Дисталните мускули са тези на крайниците, чието съкращение води до широк диапазон от разчленени, предимно *фазични съкращения*.

При всяко едно движение, независимо от вида му, участвуват както дистални, така и проксимални мускули и по този начин съществува единство в двигателната активност по отношение на придвижване в пространството, запазване на определена поза и манипулиране на околната среда. За осъществяване на това единство е необходимо строга съгласуваност в съкращението на отделните мускули по отношение на сила, времетраене и последователност на съкращението. Съкращението на определен мускул зависи от редица фактори. Те, в своята съвкупност осъществяват *вътрешния контрол* на мускулното съкращение. Нарича се вътрешен, защото се определя от свойствата на мускулната тъкан, взаимозависимостите сила/скорост и дължина/напрежение, йонната среда (Ca^{2+} йони), местното кръвоснабдяване, гликогенните запаси и др. Поддържането на тези параметри в нормални граници прави възможно мускулното съкращение. Осъществяването на съгласувани съкращения обаче, изисква и *външен контрол*, който трябва да уточни продължителността и силата на съкращението за всеки мускул, участващ в движението. Този контрол се осъществява от различни части на нервната система, йерархично организирани като соматична двигателна система. Тя включва гръбначния мозък, части от средния мозък, малкия мозък, базалните ганглии и двигателната кора. Създадените в невроните на тези структури сигнали достигат мотоневроните на гръбначния мозък и чрез тях осъществяват своята регулаторна функция в съчетание с останалите фактори на вътрешната регулация.

Обща схема на регулацията на движенията

Мотоневроните на гръбначния мозък получават входящи сигнали или от главния мозък (*супраспинална регулация*), или от сетивните неврони на задните рога и междинните неврони в сивото вещество (*спинална регулация*). Последната включва множество двигателни рефлекси, предизвикани от дразненето на мускулните рецептори, рецепторите в ставите, сухожилията и кожата. Разположението на мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък не е случайно, а следва схема съобразно инервираните мускули. Мотоневроните, свързани с осевите мускули са разположени медиално спрямо тези, инервиращи дисталните мускулни групи (Фиг. 20.1). Съобразно с това различаваме латерална и медиална група неврони. Освен тази *медио-латерална* организация се наблюдава и топично разпределение на мотоневроните в зависимост от това дали са свързани с мускули флексори или екстензори. Тези, инервиращи екстензорите са разположени по-повърхностно, отколкото инервиращите флексорите. Това соматотопично разпределение е важно за разбиране на цялостната организация на регулацията на движенията.

Двигателните неврони на гръбначния мозък са различни по форма и функция. Повечето от тях са *α-мотоневрони*, които инервират съкратителните мускулни влакна. Друг вид, по-малки, са *γ-мотоневроните*, които са свързани с инервацията на периферната част на интрафузалните мускулни влакна. Те регулират тяхната чувствителност на разтягане. Самите α-мотоневрони имат различен размер. По-малките от тях са с по-тънки аксони и инервират малки двигателни единици, изградени от бавни мускулни влакна. Големите мотоневрони инервират големи моторни единици, които се съкращават



Фиг. 20.1. Соматотопична организация в предните рога. Схематичната проекция на тялото показва местоположението на мотоневроните, свързани с инервирането на дисталната и проксималната (осевата) мускулатура, а така също и на флексорите и на екстензорите.

бързо и се уморяват лесно. Активацията на мускула е така организирана, че малките мотоневрони са първите, които се възбуждат, като следва постепенно увличане на по-големите мотоневрони при увеличаване на усилието. Това е т. нар. *принцип за размера на Вебер*. Това осигурява плавното увеличаване на силата на съкращението, като се има предвид, че по-големите неврони имат по-големи моторни единици и съответно водят до развитието на по-голяма сила.

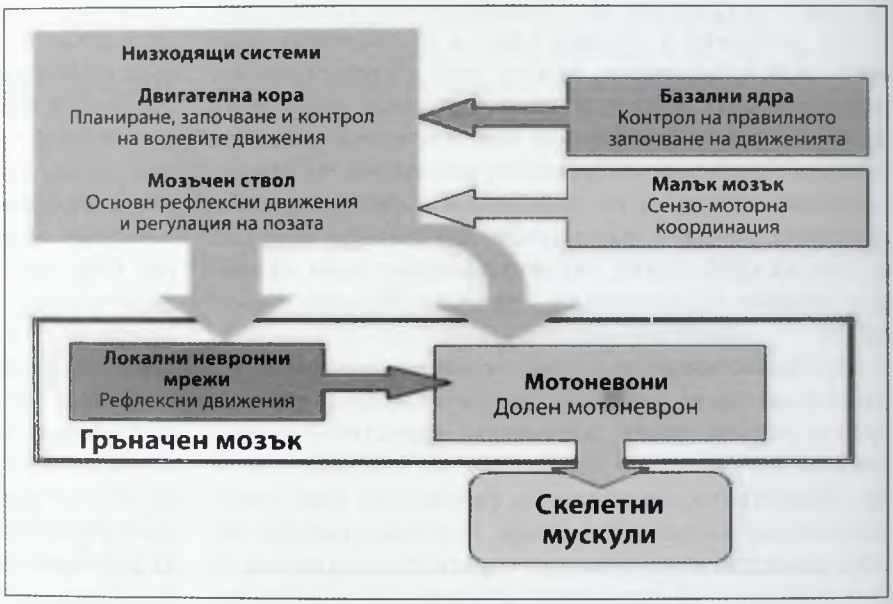
Супраспиналната регулация е организирана в няколко низходящи системи (Фиг. 20.2). Някои от тях са кръстосани, което ще рече, че влакната преминават в противоположната част на гръбначния мозък и повлияват съответно противоположната страна на тялото. В зависимост от това предимно коя група спинални неврони се повлияват от даден път, той може да се класифицира като *латерален* или *медиален* (Фиг. 20.1). *Латералната група от спиналните мотоневрони се повлиява от два кръстосани пътя - кортикоспиналния (пирамидния) и руброспиналния.* Първият започва от мозъчната кора и продължава без прекъсване до мотоневроните или до междинните неврони на гръбначния мозък. Вторият път включва червеното ядро, което получава влакна от кората и изпраща импулсите си към гръбначния мозък. И двата пътя регулират волевите движенията в дисталната мускулатура чрез латералните мотоневрони.

Медиалната група неврони на гръбначния мозък се повлиява от няколко различни низходящи пътя. Едни от най-важните са ретикулоспиналният и вестибулоспиналният. Първият започва от ретикуларната формация в средния мозък и моста, а вторият - от вестибуларните ядра. И двата пътя са свързани с регулацията на осевата мускулатура на тялото и с поддържането на позата и равновесието. Тектоспиналният път също повлиява медиалната група неврони. Той достига само до шийните и първите гръдни сегменти на гръбначния мозък и е свързан с регулиране на движението на главата в съответствие с очните движения. Подобни функции има и медиалният вестибулоспинален път. До медиалната група неврони достигат и малка некръстосана част влакна от кортикоспиналния път.

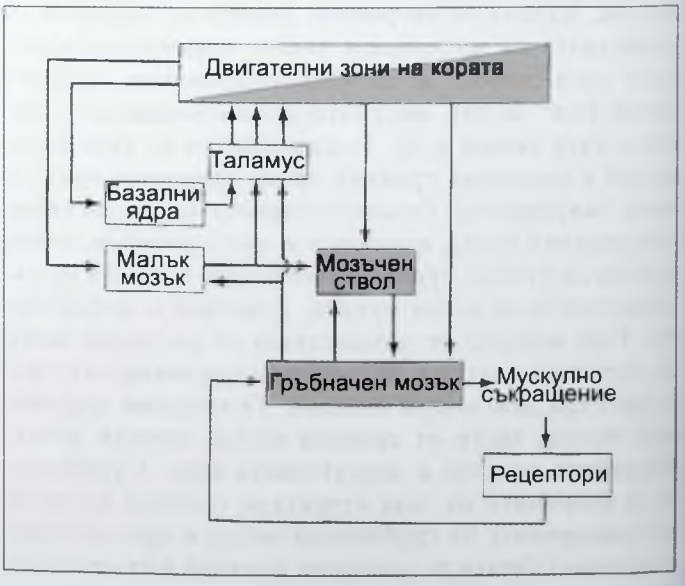
Действието на описаните две системи низходящи пътища се модулира от две допълнителни двигателни звена - базалните ядра и малкия мозък. Базалните ядра имат връзки с кората на главния мозък и с мозъчния ствол и повлияват както осевата, така и дисталната мускулатура чрез въздействието си върху медиалната и латералната системи. Тяхната основна функция е не толкова да поддържат позата и мускулния тонус, а да ги регулират съобразно нуждите за извършване на дадено движение. Малкият мозък също има връзки с латералната и с медиалната системи, но получава и обилна сетивна информация от мускулите и ставите. Така той е в състояние да интегрира и координира мускулната активност както при извършване на дискретни движения, така и при регулиране на позата.

Двете основни двигателни системи са в различна степен под волеви контрол. Медиалната е в състояние да функционира изцяло на рефлексна основа, докато движенията, регулирани от латералната се контролират в голяма степен съзнателно. Двете системи обаче действуват съвместно и всяко волево движение е съпроводено с промени в позата и мускулния тонус. Още повече, движенията в осевата мускулатура също подлежат на волеви контрол. Това подчертава основния принцип за йерархичност в двигателната регулация - мозъчната кора като най-висше ниво може да оказва влияние върху всички останали. *Мотоневроните на гръбначния мозък са общ краен път* - те са тези, които в крайна сметка интегрират всички влияния, независимо по какъв начин са дошли до тях (Фиг. 20.2).

Характерно за регулацията на движенията е йерархичната ѝ организация. Гръбначният мозък е най-ниското ниво, над него стои мозъчният ствол, а двигателните зони на мозъчната кора са най-висшето ниво. И



Фиг. 20.2. Супраспинална регулация на движенията. Мотоневроните в гръбначния мозък са общият краен път и са известни като *долен мотоневрон*, докато тези от низходящите системи (мозъчната кора) се означават като *горен мотоневрон*.



Фиг. 20.3. Обща схема на регулация на движенията. Подробностите са дадени в текста.

трите споменати нива имат пряк достъп до невроните на гръбначния мозък и поради това са свързани с непосредственото въздействие на двигателната активност, т. нар. *инициализация* на движенията (Фиг. 20.3, защрихованите структури). Връзките между различните йерархични звена в много случаи са по няколко паралелни пътя - например кортикоспиналния път и кортикоретикулоспиналния път. Изпълнението на дадено движение от своя страна, чрез сетивните системи, влияе обратно върху предизвикалите го невро-структури и това позволява по-ефективна регулация на базата на обратна връзка. Изброените звена, участвуващи в инициализацията на движенията, са свързани с две други регулаторни системи - базалните ядра и малкия мозък. Тези системи нямат пряк достъп до спиналните неврони, но чрез въздействията си върху мозъчния ствол и двигателната кора имат съществено значение за регулацията на движенията.

Фиг. 20.4. Мускулно вретено

Фиг. 20.5. Видове интрафузални влакна

Спинална регулация на движенията

Спиналната регулация на движенията е организирана на рефлексна основа. В зависимост от конкретната рефлексна дъга нервният център може да бъде локализиран само в границите на един гръбначномозъчен сегмент или да обхваща големи части от гръбначния мозък. Съответно на това и рефлексните реакции ще бъдат строго локализирани или разпростиращи се върху много мускулни групи. Въпреки рефлексния си характер, спиналната регулация търпи редица модулиращи влияния от страна на низходящите двигателни системи.

Миотатичен рефлекс

Най-простите рефлекси на гръбначния мозък са миотатичните (*МР*). Те са известни още като *рефлекси на разтягане* или като *сухожилни рефлекси*. Рефлексната дъга е проста, като включва само един синапс. Това е единственият пример за моносинаптичен рефлекс в соматичната нервна система.

Рецепторите, които се дразнят при МР са специализирани структури, намиращи се в *мускулните вретена*. Вретеното представлява снопче от 6 до 14 мускулни влакна, обвито от съединителна тъкан (Фиг. 20.4). Мускулните вретена са разпръснати из целия мускул с гъстота от 2/g до 30/g мускулна маса. Броят им е по-голям в мускули, извършващи сложни движения. Мускулните вретена са ориентирани успоредно на дължината на мускула и обвивката им е здраво прикрепена към съединителнотъканния скелет на мускула. Изграждащите мускулното вретено влакна са известни като *интрафузални*, за разлика от останалите, *екстрафузални влакна*. Интрафузалните влакна не са набраздени в централната си част и в зависимост от формата си се разделят на тип ядрена торбичка и ядрена верижка (Фиг. 20.5). При първите ядрата на клетката са струпани в средата й, а при вторите те са по-малко и са разположени последователно като верига. Вторият тип влакна са повече на брой - съотношението е 5:2 в тяхна полза. Клетките на мускулното вретено се инервират от сетивни нервни влакна тип Ia и II (Фиг. 20.5, виж Табл. 4.3). Влакната тип Ia инервират средната част на интрафузалните влакна, като се завиват спираловидно и образуват т. нар. първично окончание. Това са всъщност рецепторите в интрафузалния апарат. Те са особено чувствителни на разтягане на съответното влакно и отговарят веднага с повишаване на честотата на импулсите си. Сетивните влакна тип II образуват т. нар. вторични окончания в периферните части на интрафузалните влакна и то предимно във влакната тип ядрена верижка. Вторичните влакна не са така чувствителни, както първичните. В сравнение с другия тип влакна, те отговарят на разтягането по-бавно и отговорът е преходен главно поради разлики във вискоеластичните им свойства. Поради това се смята, че влакната тип ядрена верижка имат статичен, а влакната тип ядрена торбичка - динамичен отговор.

Рефлексната дъга на миотатичния рефлекс включва интрафузалните влакна, сетивните нервни влакна тип Ia и II, α-мотоневроните на съответния сегмент в гръбначния мозък с техните аксони и екстрафузални мускулни клет-

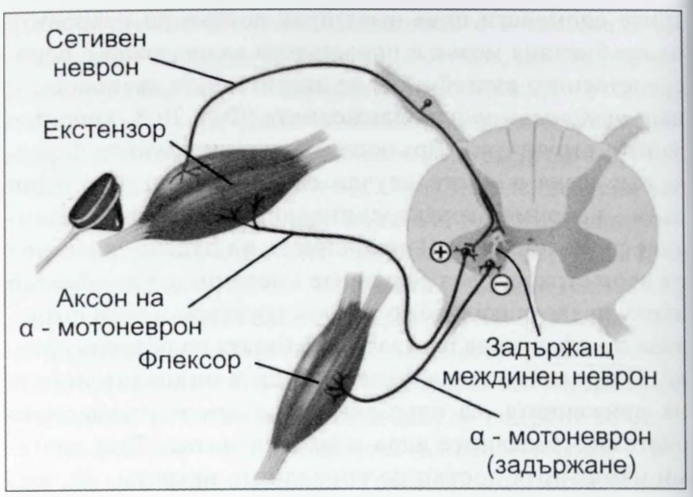
ки на съответния мускул (Фиг. 20.6). Рефлексната дъга е *моносинаптична. Рефлексът се проявява със съкращаване на мускула при неговото разтягане и основният му ефект е поддържане на дължината на мускула.* Всяка промяна в дължината се отчита от мускулните вретена с изменение в честотата на изпращаните от тях импулси (Фиг. 20.7) и това води до корекция в активността на α-мотоневроните и инервираните от тях екстрафузални влакна на същия мускул. Съкращението на последните противодействува на разтягащите мускула сили и така дължината му се запазва постоянна.

Дължината на мускула зависи от силите, които му действуват и повишаването на товара, който съкращаващият се мускул трябва да преодолее, води до неговото разтягане. Това активира миотатичния рефелкс, съкращаването на мускула се усилва и дължината остава непроменена, въпреки повишения товар. Така миотатичният рефлекс се явява и като *реакция на натоварването*. При намаляване на товара, който мускулът трябва да преодолее, настъпва неговото скъсяване, ефектът на миотатичния рефлекс отслабва и това се проявява като *реакция на разтоварването*.

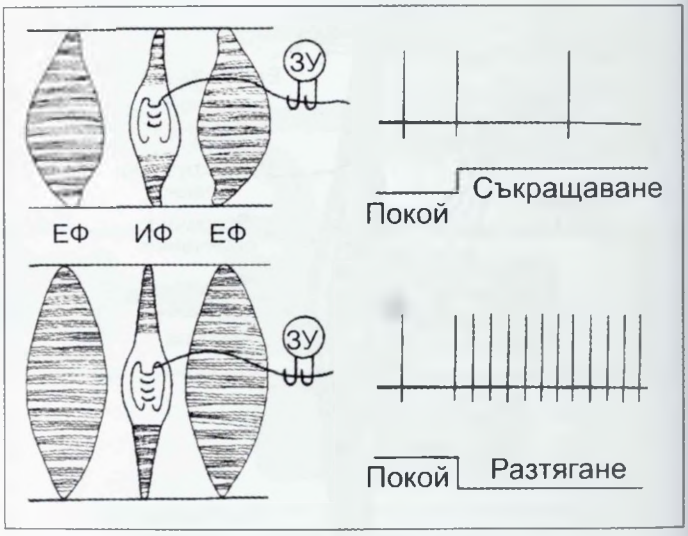
Обикновено сетивните влакна от мускулните вретена се разклоняват интензивно в гръбначния мозък и дават окончания върху всички α-мотоневрони, инервиращи двигателни единици от съответния мускул. На рефлексното съкращение на мускула противостоят мускулите антагонисти. Това обаче не пречи на МР, тъй като се включва допълнителна задържаща антагонистите рефлексна реакция (Фиг. 20.6). Сетивните влакна дават разклонения, които чрез задържащи неврони повлияват мускулите антагонисти и те се отпускат, което прави безпрепятствено извършването на МР. Това е израз на т. нар. *реципрочна инервация*. В случая тя засяга мускулите само от същата страна на тялото и затова е *ипсилатерална*.

Миотатичният рефлекс е пример за рефлекс, при който реакцията може да се регулира чрез промяна в чувствителността на рецепторите. Това става чрез γ-мотоневроните, които, действувайки върху периферните участъци на интрафузалните влакна, могат да ги направят по-опънати или по-отпуснати (Фиг. 20.5). Вследствие на това централната им част става повече или по-малко чувствителна на разтягане. Това действие на γ-мотоневроните се обуславя от факта, че в периферните си участъци интрафузалните ядра са запазили своята напречна набразденост и затова могат да се съкращават в краищата си. Поради тази организация интрафузалните влакна отговарят не само на пасивно разтягане на мускула, но и на промени в активността на γ-мотоневроните. Активността на γ-мотоневроните зависи както от локални, спинални фактори, така и от по-отдалечени, надспинални влияния. Обикновено тези неврони са леко стимулирани, поради което МР действува и без да има съществено разтягане на мускула. *Това състояние на частично съкращение на мускула се нарича мускулен тонус.* Той зависи най-много от супраспинални влияния и се променя драстично, ако някакво заболяване или травма наруши нормалните взаимодействия между гръбначния мозък и низходящите пътища.

При извършване на волеви движения едни мускулни групи се съкращават, докато други се разтягат. Това би довело до активиране на МР, който да се противопоставя на



Фиг. 20.6. Миотатичен рефлекс - рефлексна дъга (двуневронна, моносинаптична) и реципрочна инервация (задържане на мотоневроните, инервиращите мускула антагонист чрез междинни задържащи неврони).



Фиг. 20.7. Миотатичен рефлекс. Представени са две състояния на мускула – отпуснато (горе) и разтегнато (долу). Всяка промяна в дължината на мускула води до промяна в честотата на импулсите, отвеждани от сетивните влакна на интрафузалните мускулни влакна (записите вдясно). Честотата при покой е свързана с мускулния тонус и се определя от активността на γ-еферентната система. ЕФ – екстрафузално влакно, ИФ – интрафузално влакно, ЗУ – записващо устройство.

извършваното движение. Това обаче не става благодарение на едновременното повлияване активността както на α-, така и на γ–мотоневроните. Така МР не само не пречи за извършването на волевите движения, но спомага за по-ефективното им изпълнение. Това е свързано с преразпределяне на мускулния тонус и съответно повлияване на активността на γ-мотоневроните съгласно програмата на изпълняваното движение. При всяка команда за движение от мозъчната кора се активират едновременно и α-, и γ-мотоневроните. Тази *α - γ коактивация* засяга едни и същи мускули и следствието е, че успоредно със съкращаване на мускула се запазва и чувствителността на МР. По този начин всички изменения в товара, които мускулът търпи по време на съкращаването си (а такива има винаги, дори вследствие само на промяна в геометрията по време на движение), могат лесно да се преодолеят чрез включване

на реакцията на натоварване. Това става много по-бързо, отколкото ако информацията трябваше да достигне първо главния мозък и оттам да се върне обратно към мотоневроните. Рефлексната корекция се извършва за около 25 ms, докато в другия случай биха били необходими повече от 100 ms и движението би изглеждало накъсано.

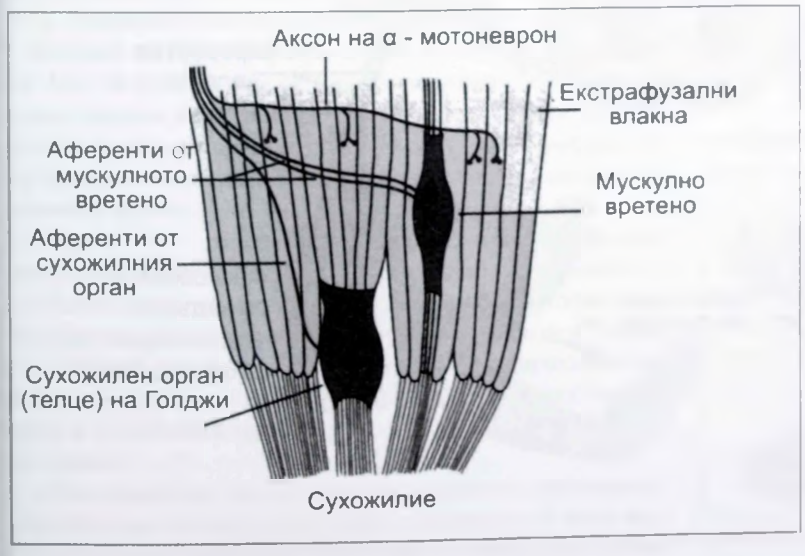
Описаната по-горе рефлексна дъга на миотатичния рефлекс показва, че нервният му център се намира най-често само в един гръбначномозъчен сегмент. Това обуславя неговото сравнително ограничено по място действие. Тъй като дъгата е моносинаптична, не е възможно протичането на рефлексната реакция по различни пътища и тя е винаги една и съща. Сегментният характер на МР намира широко приложение в клиничната практика, тъй като помага за поставянето на точно локализирана функционална диагноза.

Обратен миотатичен рефлекс

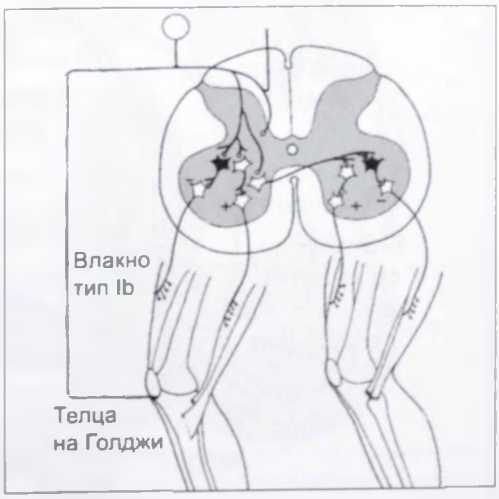
Както показва името на рефлекса (ОМР), той има противоположно действие в сравнение с МР по отношение на двигателните неврони в гръбначния мозък – крайният ефект е задържане вместо възбуждане. Разликите между двата рефлекса обаче не се изчерпват само с противоположните им ефекти върху мотоневроните. *ОМР е свързан с промени в активното разтягане на мускулното сухожилие, а не с пасивно разтягане на мускула. По този начин той е свързан с поддържане на силата на съкращението в мускула, а не на неговата дължина.* Това е основна разлика с МР. Рецепторите на ОМР се намират в сухожилието на мускула, т.е. разположени са последователно, а не успоредно на създаващите напрежение по време на съкращението мускулни влакна (Фиг.20.8). Те са нервни окончания, прикрепени към тъканта на сухожилието на мястото на врастването му с мускула и са обединени в специализиран сетивен орган - *телцето на Голджи.* Броят им е по-малък от броя на мускулните вретена за съответния мускул, като нормалното съотношение е 1:3. Тъй като телцата на Голджи са по-устойчиви на разтягане от мускулната тъкан, те се променят незначително при пасивно разтягане на мускула. По време на активно съкращение, силата, генерирана от мускула, се предава на залавното му място чрез сухожилието, в което се намират и телцата на Голджи и се получава дразнене на рецепторите. По този начин те реагират на силата на съкращението, а не на промяна в дължината на мускула. В началото отговорът е бързо покачващ се, но с продължаване на дразненето постепенно спада. Въпреки това той се задържа на ниво, пропорционално на напрежението. По този начин рецепторите в телцата на Голджи дават информация както за бързо настъпващите промени в силата на съкращението, така и за нивото му на съкращение при продължително усилие.

Влакната от рецепторите са сравнително бързо провеждащи (принадлежащи към група Ib). В гръбначния мозък те се свързват чрез междинен задържащ неврон с α-мотоневроните, инервиращи същия мускул. Тази рефлексна дъга е двусинаптична (Фиг. 20.9). *Рефлексното действие е намаляване активността на мотоневроните и следващо отпускане на мускула.* Този тип на задържане може да се определи като *автогенно.* Както при МР, така и тук сетивните влакна дават разклонения, които повлияват активността и на други мотоневрони. Тези, инервиращи мускулите синергисти се задържат, а мотоневроните на мускулите антагонистите се възбуждат. Това още веднъж показва широкото разпространение на реципрочните взаимоотношения между невроните в гръбначния мозък. При този рефлекс, реципрочните взаимоотношения могат да се разпрострят и в противоположната страна на гръбначния мозък под формата на *контралатерална реципрочна инервация* (Фиг. 20.9).

ОМР има важно значение за поддържането на напрежението в мускула и го предпазва от увреждане, което би настъпило при прекомерно усилие. Освен това той допринася за стабилизиране на частите на тялото независимо от различните сили, които им действуват. Така например, при увеличаване на товара на мускула последният се разтяга и реакцията на натоварване, осъществена чрез МР, води до съкращаване на мускула и евентуално до краткотрайна промяна в дължината на мускула. Това обаче се балансира от ОМР, който се включва при увеличаване на силата на съкращаване и така ограничава ефекта от МР. По този начин *взаимодействието между МР и ОМР* допринася за поддържане на постоянната сила и дължина на мускула *и позволява да не настъпват резки промени в положението на частите на тялото.* Това подчертава значението



Фиг. 20.8. Мускулни вретена и телца на Голджи.



Фиг. 20.9. Обратен миотатичен рефлес - рефлексна дъга и реципрочна инервация. Телата на задържащите неврони са представени е черно.

на ОМР не само като механизъм, предпазващ мускула от увреждане, но и допринасящ съществено за изглаждане на колебанията в рефлексните съкращения.

Полисинаптични рефлекси

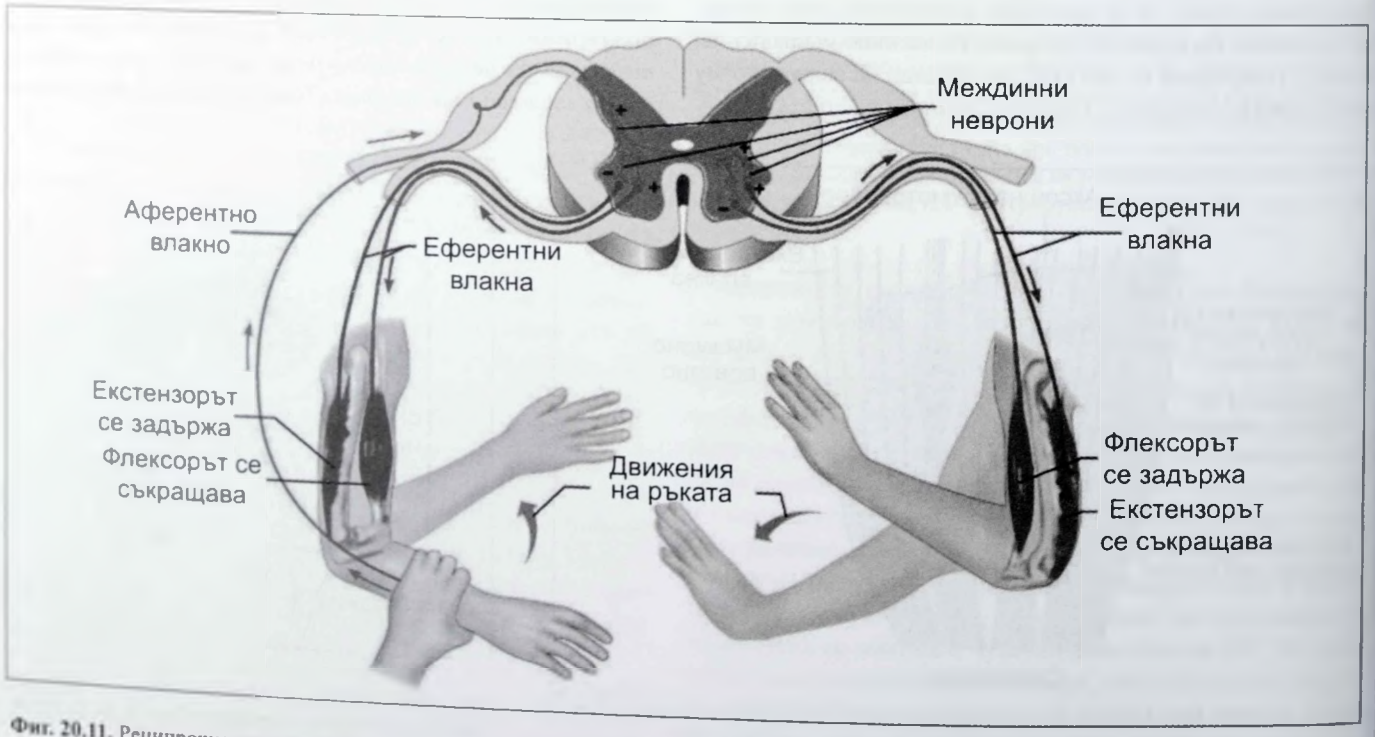
Миотатичният и обратният миотатични рефлекси са сравнително прости рефлексни реакции, включващи малки участъци от гръбначния мозък. Съществуват редица други рефлекси на гръбначния мозък, чиито реакции не са така стандартни и рефлексните им дъги включват множество междинни неврони. Типичен представител на тези *полисинаптични* рефлекси е *флексорният рефлекс (ФР)*. Той е известен още като *рефлекс на отдръпване* или *ноцицептивен рефлекс* (Фиг.20.10). Рецепторите, от които започва рефлексната дъга, са различните болкови рецептори (ноцицептори), разположени в кожата. Те се възбуждат от механични, термични или химични дразнители, увреждащи тъканите.

При дразненето си рецепторите изпращат информация освен към висшите отдели на централната нервна система и към гръбначния мозък. Там след преминаване през множество междинни неврони дразненето се предава на α-мотоневроните и рефлексната дъга се затваря. Рефлексното действие е съкращаване на мускулите сгъвачи около засегнатия участък на кожата, вследствие на което крайникът се придвижва към тялото и се отдръпва от вредния стимул.

Нервният център на флексорния рефлекс е изграден от множество неврони и не е "фиксиран" – в зависимост от преобладаващите в момента низходящи влияния и постъпващата периферна информация той може да включва различно количество неврони, организирани в съответна нервна мрежа. Поради това той може да се преустройва. Израз на това е например т. нар. "локален признак". Той се проявява в това, че рефлексната реакция зависи от мястото на дразнене: убождане в областта на дланта или в областта на гърба на ръката води до отдръпване в различна посока. Полисинаптичната организация на нервния център обуславя и наличието на значително последействие при флексорния рефлекс, което зависи и от силата на приложеното дразнене. Възможността за разширяване на нервния център с въвличането на по-голяма група неврони позволява включването на множество сегменти от гръбначния мозък, поради което при силно дразнене рефлексът може да се прояви като общо отдръпване на цялото тяло. Посочените особености отличават съществено флексорния рефлекс от миотатичния рефлекс, който е моносинаптичен и с подчертан сегментен характер.

При флексорния рефлекс също е налице реципрочна инервация – възбуждането на флексорите е съпроводено

Фиг. 20.10. Рефлекс на отдръпване.



Фиг. 20.11. Реципрочна инервация при рефлекса на отдръпване и кръстосан екстензорен рефлекс.

Фиг. 20.12. Схема на нервна мрежа, стояща в основата на ритмична активност с реципрочна инервация.

със задържане на екстензорите. За разлика от миотатичния рефлекс, обаче, в случая реципрочната инервация е не само ипси-, но и контралатерална. При последната възбуждането на флексорите от едната страна на тялото е съпроводено със задържането им от противоположната страна, като подобни съотношения има и при екстензорите. Тази организация на реципрочните отношения от двете страни на тялото се нарича *двойна реципрочна инервация* (Фиг.20.11). Поради наличието на такива взаимоотношения при флексорния рефлекс сгъването на крайника от страната на дразненето е свързано с разгъването му от противоположната страна. Това е т. нар. *кръстосан екстензорен рефлекс*. Реципрочните отношения при силен дразнител могат да обхванат всички крайници. Както се вижда, при флексорния рефлекс е трудно еднозначно да определим рефлексната дъга поради реорганизацията на нервния й център в съответствие със стимула и със състоянието на нервната система в дадения момент.

Използуваните при флексорния рефлекс нервни мрежи стоят в основата на множество двигателни прояви на гръбначния мозък като ходенето (локомоцията) например. В този случай се използуват съществуващите нервни мрежи, основаващи се на реципрочната инервация, като тяхната активност се контролира от задаващ ритъма център в гръбначния мозък, а вероятно и от невронални мрежи разположени в средния мозък („център на ходенето"). Редуването на флексия с екстензия се осъществява с помощта на нервна мрежа, модел на която е представен на Фиг. 20.12. При нея се използуват такива основни закономерности като реципрочно задържане, акомодация и усилване след задържането, които осигуряват редуването на флексия с екстензия след първоначално активиране на нервната мрежа.

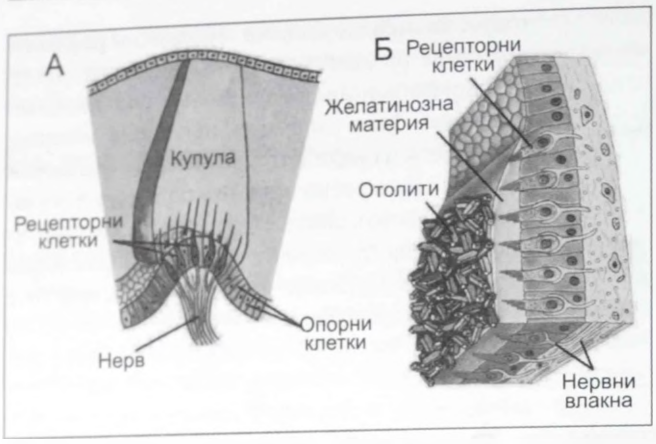
Горен и долен мотоневрон. По традиция α-мотоневроните се означават като *долен мотоневрон*, а достигащите до тях низходящите влияния се групират като изхождащи от *горния мотоневрон*. Това разделяне е удобно от клинична гледна точка, въпреки че не е физиологично добре обосновано. То се е наложило поради преобладаващите в клиничната практика увреждания на двигателната регулация.

При увреждане на долния мотоневрон се наблюдават парализа, намален мускулен тонус, намалени или отсъствуващи сухожилни рефлекси, докато при увреждане на горния мотоневрон парализата е съпроводена с повишен мускулен тонус, запазени и усилени сухожилни рефлекси и с поява на двигателни реакции, които иначе са били потиснати, т. нар. *феномен на освобождаването*. Така например, при здрав индивид дразненето на ходилото предизвиква флексорен рефлекс (флексия на пръстите и платарно сгъване на ходилото), докато при увреждане на кортикоспиналния път същото дразнене предизвиква *рефлекса на Бабински* – разперване на пръстите с екстензия на палеца.

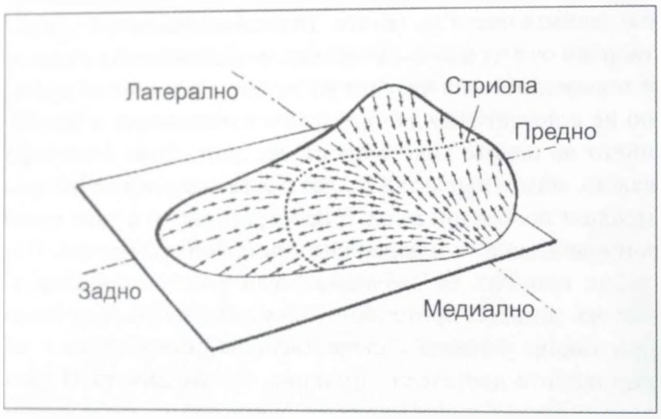
Вестибуларен апарат

Мозъкът получава непрекъснато информация от кожата, мускулите и ставите за взаимното разположение на различните части на тялото. Това позволява дори при затворени очи да можем да преценим движението в ставите и положението на частите на тялото една спрямо друга, но не е достатъчно да определим положението и движението на цялото тяло в пространството. Това е особено важно, когато върху тялото действуват външни сили, променящи положението му в пространството, а така също и привеждащи го в движение с различни ускорения. Подобни промени се наблюдават най-често под въздействие на земното притегляне. Запазване на равновесието при такива условия е съществено за осъществяване на нормалните двигателни функции. Необходимата за това допълнителна информация се осигурява от вестибуларната система, периферната част на която е вестибуларният апарат или органът на равновесието. Вестибуларната система е известна още като статокинетична, тъй като предава информация както за положението на тялото (гравитационните сили), така и за неговото движение (линейно и ъглово ускорение).

Фиг. 20.13. Устройство на вестибуларния апарат.



Фиг. 20.14. Устройство на купулите (А) и макулите (Б). Макулата на утрикулуса е ориентирана хоризонтално, а тази на сакулуса – почти вертикално.



Фиг. 20.15. Макулата на утрикулуса. Стриолата е представена с пунктир, а стрелките показват разположението на власинките на рецепторните клетки, като върховете на стрелките съответстват на положението на киноцилиите.

Информацията от вестибуларния апарат спомага не само за запазване на позата и равновесието, но и за координиране на очните движения. По такъв начин се постига стабилизация на образите върху ретината независимо от движенията на главата и тялото. В противен случай зрителните функции биха били сериозно затруднени.

Функционална анатомия

Органът на равновесието е разположен в пирамидите на слепоочната кост на черепа, във вътрешното ухо. Костта образува сложна система от взаимносвързани кухини и канали, т. нар. *костен лабиринт*. В него се намира ципесто образувание, повтарящо формата му - *ципест лабиринт* (Фиг. 20.13). Последният е изпълнен с течност - *ендолимфа*, различаваща се по състав от *перилимфата*, течността, запълваща тясното пространство между костния и ципестия лабиринт. Ципестият лабиринт е прикрепен към костния чрез сложна система от нишки и мембрани. Част от лабиринта (*кохлеята*) е свързана със слуха. Свързаните с равновесието части на лабиринта са три *полуокръжни канала* и две малки кухинки - *утрикулус* (елипсовидна торбичка) и *сакулус* (сферична торбичка). Последните са подразделения на централната част на ципестия лабиринт - преддверието (на латински vestibulum, откъдето идва и названието вестибуларна система).

Полуокръжните канали са сводести проходи, разположени в три взаимноперпендикулярни равнини. В зависимост от положението им те се наричат *горен* (още челен или преден), *заден* (още срединен или долен) и *страничен* (още външен или хоризонтален). Наличието на повече от едно име за всеки полуокръжен канал се обуславя от факта, че *системата от канали е наклонена назад 20° до 30° и е странично завъртяна на около 45°*. Поради това даден канал може да се определи както като преден, така и като горен. Всички канали започват от общата кухина на преддверието и близко до началото си имат разширение, известно като ампула. Там част от стената на канала е надигната и образува гребен, *crista ampullaris*, като върху покриващата го ципа са разположени специализирани рецепторни клетки с власинки. Последните са включени в желатинозно образувание над тях, *cupula*, което почти преграждa отвора на канала (Фиг. 20.14, А). Всяка рецепторна клетка има два вида власинки: една дълга и по-дебела - *kinocilium* и множество по-малки власинки - *stereocilia*, подредени в редица спрямо киноцилиума. Когато при движение на купулата стереоцилиите се отместват в посока към киноцилиума мембранният потенциал на рецепторната клетка намалява, настъпва деполяризация. Обратното преместване води до хиперполяризация. Рецепторните клетки имат множество синаптични контакти с крайните разклонения на вестибуларния клон на осмия черепномозъчен нерв (n. statoacusticus, слуховоравновесен нерв).

По стените на утрикулуса и сакулуса има малки надигнати образувания от струпани клетки и желатинозна материя върху тях - *макули* (Фиг. 20.14, Б). Макулата на утрикулуса е почти хоризонтално разположена, докато тази на сакулуса е ориентирана повече към вертикалната равнина. Сред клетките на макулите се намират множество рецепторни клетки, чиито власинки са включени в надлежащата желатинозна маса. Редиците на власинките им, за разлика от тези в полуокръжните канали, са разположени в различни посоки, като са перпендикулярни на крива линия, преминаваща през средата на макулите - *стриола* (Фиг. 20.15). Киноцилиите са симетрично разположени от двете страни на стриолите, така че съответните редици от рецепторни клетки при една и съща посока на отместване на стереоцилиите им ще реагират с деполяризация или хиперполяризация. По повърхността на желатинозната материя се намират малки (около 5 μm) кристали от калциев карбонат, *отоконии* или *отолити*, поради което желатинозната мембрана е известна като отолитова мембрана (Фиг. 20.14, Б). Тъй като отоконините са по-тежки от останалите компоненти на отолитовата мембрана, те оказват деформиращи влияния върху нея и заедно с това огъват власинките на рецепторните клетки в посока, зависеща от действуващите върху тях сили. Рецепторите и от макулите се свързват с крайни окончания на вестибуларния клон на слуховоравновесния нерв.

Функции на макулите

Както споменахме, двете макули - на сакулуса и на утрикулуса, имат различна ориентация и поради това имат донякъде различна функция. И в двата случая основната сила, действуваща посредством отоконините върху рецепторите, е силата на земното притегляне. Тъй като макулата

на сакулуса е разположена почти вертикално (Фиг. 20.14, Б), тя е особено чувствителна на сили, действуващи във вертикална посока (както при скачане). Това допълнително се подчертава от посоката на ориентация на власинките на рецепторните клетки и хода на стриолата. Разбира се, всяка промяна в положението на главата също ще води до възбуждане на едни или други рецепторни клетки, но в много по- слаба степен, отколкото промените във вертикална посока.

Обратно, поради почти хоризонталната ориентация на макулата на утрикулуса, там рецепторните клетки ще се възбуждат най-силно при действието на сили в хоризонталната равнина. Освен това стриолата е с по-подчертана кривина и това осигурява по-разнообразна ориентация във власинките на рецепторите и поради това утрикулуса практически предава информация за линейни ускорения във всички посоки. Наклоняване на главата в една или друга посока също ще предизвиква дразнене на рецепторите със съответна ориентация на власинките.

Рецепторите на макулите могат да се възбудят както от статично действуващи сили върху отоконките (гравитацията), така и при инерционни сили вследствие на някакво праволинейно движение. *Произтичащата от макулите информация е предимно във връзка с положението на главата в пространството и наличието на* ***линейни ускорения***. По този начин макулите предават информация както за статични, така и за динамични промени при праволинейни движения и имат съществено значение за запазване на позата и равновесието на тялото. Почти взаимноперпендикулярното ориентиране на макулите на сакулуса и утрикулуса позволява при комбиниране на информацията от тях да се получи значително по-точна информация за посоката на действуващите сили. Това допълнително се подсилва от съчетаване на информацията, постъпваща от противоположния вестибуларен апарат, тъй като двата са разположени под ъгъл един спрямо друг и така може да се постигне много по-точна пространствена информация за посоката на действие на дадена сила.

Функции на полуокръжните канали

Рецепторите на полуокръжните канали се възбуждат или задържат от движение на купулата. Власинките им са ориентирани в една и съща посока, перпендикулярна на съответния канал. Купулата от своя страна преграждa просвета на канала и ще се отмества винаги, когато ендолимфата се движи спрямо стените му. Това става под действие на инерционни сили, породени от завъртане на главата. Ефектът ще бъде най-отчетлив когато равнината на завъртане съвпада с плоскостта на разположение на съответния полуокръжен канал. По такъв начин *рецепторите в полуокръжните канали предават информация за* ***ъглово ускорение*** *и не се дразнят в зависимост от положението на главата в пространството*. Поради различната ориентация на трите полуокръжни канала се създава възможност за точно определяне на посоката на завъртане. При това чувствителността на рецепторите е твърде голяма - те се възбуждат при ъглово ускорение от порядъка на $0.1°.s^{-2}$, което съответствува на отместване на власинките с около 10 nm! Комбинирането на информацията от двата вестибуларни апарата допълнително увеличава разрешителната способност, тъй като отговорите от двете страни в хоризонталните канали са противоположни, а са приблизително еднакви в горния канал от едната страна с долния канал от другата. Поради отсъствието на постоянно действуващи сили, водещи до ъглови ускорения *полуокръжните канали предават предимно динамична информация и тяхната нормална функция е от особено значение за регулиране на очните движения при завъртане на главата в една или друга посока.*

Както беше споменато по-горе, ъгловото ускорение, което съпровожда краткотрайно завъртане на главата води до придвижване на купулата. В този случай преместването й и отговорът на съответните рецептори е пропорционален на ъгловата скорост. При продължително въртене поради триенето между стените на канала и ендолимфата, последната постепенно се увлича във въртеливото движение и купулата се връща в първоначалното си положение. Това става за около 10 до 30 секунди, след което, независимо, че въртенето продължава, няма дразнене на рецепторите. При спиране на продължителното въртене нещата протичат в обратна посока. Явно е, че полуокръжните канали са пригодени да сигнализират краткотрайно завъртане на главата или началото и края на продължително въртене.

Централна организация на вестибуларната система

Крайните нервни окончания, които влизат в контакт с рецепторите на вестибуларния апарат, са периферни израстъци на двуполюсни неврони, струпани в нервен възел - ganglion vestibulare, като централните им израстъци се отправят в състава на слуховоравновесния нерв към мозъчния ствол. Там влакната окончават в пет различни структури - четири вестибуларни ядра и малкия мозък. *Вестибуларната система е единствената сетивна система, чиито първични неврони окончават в малкия мозък.* Вестибуларната система е предимно ипсилатерална - сравнително малко са влакната, които преминават в противоположната страна на мозъка.

Вестибуларните ядра имат връзки с малкия мозък, с редица ядра в мозъчния ствол, с гръбначния мозък. Те изпращат и информация чрез таламуса към задната централна извивка на мозъчната кора. Там става преработка на информацията, свързана с равновесието и нейното осъзнаване. За разлика от другите сетивни системи коровото представителство на вестибуларната система има сравнително малко значение за важните й функции във връзка със запазване на позата и равновесието.

За рефлексната регулация на позата и равновесието особено значение имат връзките на вестибуларните ядра с гръбначния мозък. Те се осъществяват главно в два пътя - *медиален* и *латерален вестибулоспинален*. Първият започва предимно от медиалното вестибуларно ядро и окончава от същата страна на гръбначния мозък на нивото на шийните и горните гръбначномозъчни сегменти. Той е свързан с регулиране движенията на шията и горните крайници при стимулиране предимно на полуокръжните канали (ъглово ускорение). Вторият път започва от страничното вестибуларно ядро и влакната му окончават по протежението на целия гръбначен мозък върху неврони, инервиращи осевата мускулатура на тялото. Ефектът от

възбуждането на влакната в този път е улесняващ както за α-, така и за γ-мотоневроните, инервиращи екстензорните (антигравитационните) мускули.

Вестибуларните ядра (предимно горното и медиалното) са свързани и с ядрата на очедвигателните нерви. Чрез тези връзки се осъществява координирането на очните движения, така че да се компенсират промените в положението на главата и да се запази стабилността на наблюдаваните с очите предмети. В това отношение голямо значение има информацията, постъпваща от полуокръжните канали. При въртене на тялото (и главата) очите извършват компенсаторни движения в противоположна посока. При изчерпване на обхвата на движението се извършва бързо отместване на очите по посоката на въртене, последвано отново от бавно движение. Тези движения на очите, предизвикани от дразнене на вестибуларния апарат са известни като *вестибуларен нистагъм*, като посоката му се определя по тази на бързия компонент. При спиране на въртенето, поради отместване на купулите в противоположна посока от движещата се още в каналите ендолимфа, се наблюдава нистагъм в противоположна посока в продължение на 20-30 секунди - *постротаторен нистагъм*. Трябва да отбележим, че зрителната система има приоритет над вестибуларната по отношение на нистагъма. Така например, при постротаторния нистагъм, ако изследваното лице фиксира някакъв обект, нистагъм не се наблюдава, въпреки продължаващата стимулация във вестибуларната система.

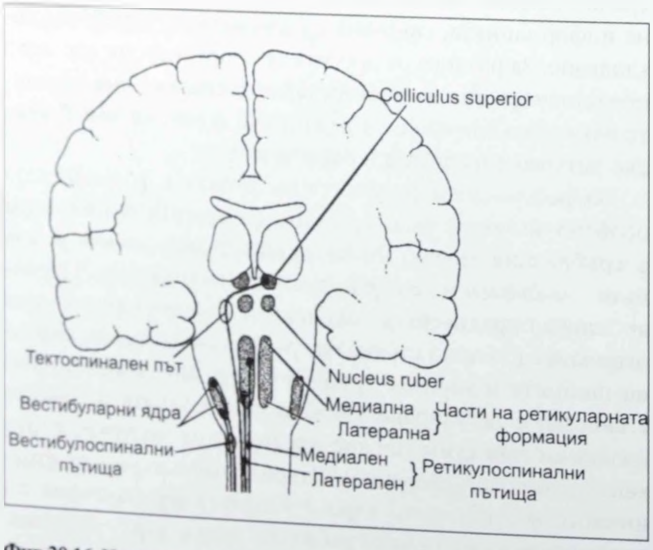
Регулация на движенията от мозъчния ствол

Функционална организация и низходящи пътища на мозъчния ствол

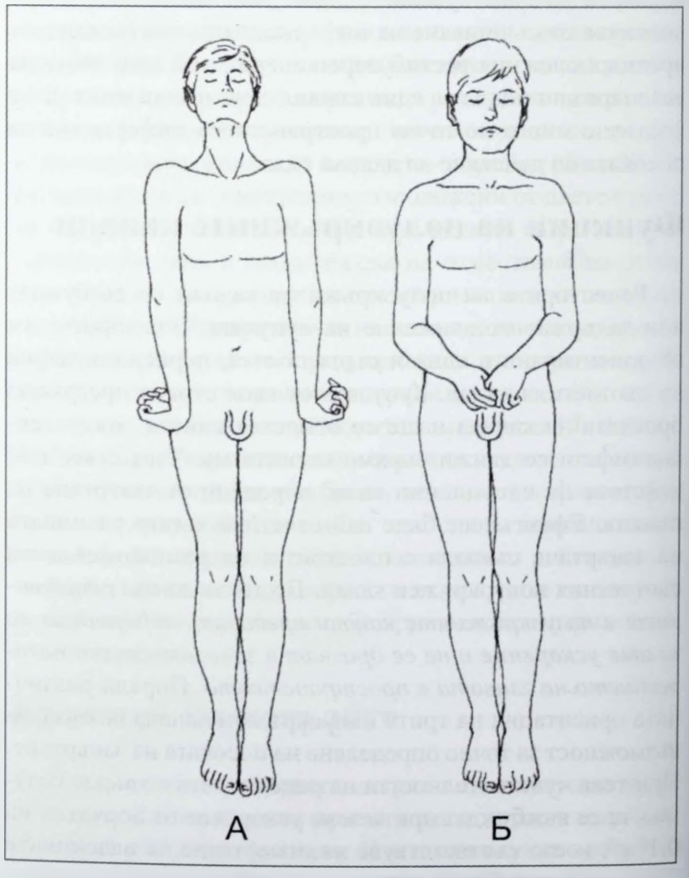
Голяма част от невроните в мозъчния ствол не са организирани в отделни ядра, а са повече или по-малко дифузно разпределени като осъществяват интензивни връзки помежду си. По този начин се оформя така наречената *ретикуларна формация*. Някои от невроните на последната участвуват предимно в обработката на сетивната информация и чрез възходящи влияния регулират състоянието на бодърствуване и сън, вниманието и постъпването на сензорна информация към специфичните зони на мозъчната кора. Други неврони са свързани предимно с двигателната регулация. Те получават информация както от гръбначния мозък, така и от по-висшестоящи мозъчни структури и в крайна сметка оказват низходящи влияния върху гръбначния мозък и намиращите се там мотоневрони. *Основните пътища, по които ретикуларната формация повлиява функциите на гръбначния мозък са медиалният (от моста) и латералният (от продълговатия мозък) ретикулоспинални пътища* (Фиг. 20.16). И двата пътя предимно чрез междинни неврони повлияват дейността на спиналните мотоневрони. Първият път е предимно ипсилатерален и с възбуждащо действие, докато вторият има значително повече двустранни окончания и оказва както възбуждащо (върху флексорите), така и задържащо (върху екстензорите) действие.

Другите основни пътища, свързани със стволовата регулация на движенията са *вестибулоспиналните* и *тектоспиналният* път (Фиг. 20.16). Последният е кръстосан и оказва контралатерални въздействия. Той е свързан предимно с шийните и горните гръдни сегменти на гръбначния мозък. По него става повлияване на движенията на главата в зависимост от посоката на погледа, а също и ориентацията й по посока на зрителни и слухови стимули, представляващи интерес за дадения момент.

Мозъчният ствол участвува преди всичко в регулация на осевата мускулатура и по този начин контролира позата и равновесието на тялото. Низходящите му пътища и съответните ядра и подразделения на ретикуларната формация



Фиг. 20.16. Низходящи пътища, свързани с регулацията на движенията.



Фиг. 20.17. Децеребрационна (А) и декортикационна (Б) ригидност.

са основните структури, изграждащи медиалната двигателна система. Двигателните въздействията на мозъчния ствол се осъществяват преди всичко на рефлексна основа. Трябва да изтъкнем обаче, че не всички двигателни въздействия на мозъчния ствол имат рефлексен характер. Повлияваната от него осева мускулатура участвува задължително и при извършването на волеви движения. В тези случаи успоредно с информацията насочена към повлияване на дисталните мускули се предава и информация до съответните стволови структури, така че позата на тялото да се промени съгласно изискванията на извършваното в момента волево движения. При това промените в позата незначително предхождат изпълнението на самото движение. Основните структури, повлияващи мозъчния ствол при изпълнението на волеви движения са малкият мозък чрез интензивните си връзки с вестибуларните ядра и двигателната зона на кората – посредством кортикоретикуларния и кортикотекталния път. Последните два пътя са илюстрация и за основната йерархична организация в регулацията на движенията. Мозъчната кора е най-висшето ниво, което от своя страна оказва контрол върху по-ниско стоящите звена - в случая мозъчния ствол и чрез него върху гръбначния мозък.

Регулация на мускулния тонус

При пасивно движение на различните части на тялото се среща известно съпротивление. Част от него се дължи на механичните и виско-еластичните свойства на мускулите и ставите, в които се извършва движението. Ако обаче поради някаква причина се увреди инервацията на съответните мускули, съпротивлението значително намалява. Това показва, че съпротивлението се обуславя и от това, че дори при спокойно състояние мускулите на тялото не са напълно отпуснати, а са леко съкратени. Това състояние се нарича *мускулен тонус*. При по-низши животни мускулният тонус може да се дължи на специален вид мускули, които имат свойството да остават дълго време съкратени и без да са стимулирани от нервната система, но при човека той се определя изключително от активността на нервната система и от постоянно достигащите до мускулите импулси по съответните двигателни нерви. Тонусът на скелетните мускули има твърде важно значение, тъй като той позволява да се поддържа нормалното положение на тялото и на различните му части, а така също движенията да се извършват по-точно и по-бързо. Ако мускулите се съкращават от напълно отпуснато състояние, първоначално силата на съкращението ще трябва да преодолее вискоеластичните свойства на мускулите и ставите и едва след това ще допринесе за изпълнение на желаното движение. От друга страна, регулирането на фините движения е по-точно и по-бързо, ако се извършва от частично напрегнато, отколкото от напълно отпуснато състояние.

Регулацията на мускулния тонус е една от съществените двигателни функции на мозъчния ствол. Правилното разпределение на мускулния тонус във всеки момент осигурява както нормална поза и запазване на равновесието, така и нормални предпоставки за изпълнение на волеви движения. Мускулният тонус може да бъде повлиян освен директно чрез въздействия върху α-мотоневроните и индиректно, чрез γ-мотоневроните. Втората възможност се среща по-често, като съответните низходящи пътища най-често въздействуват чрез междинни неврони. Най-силно улесняващо действие върху мускулния тонус имат латералният вестибулоспинален път и медиалният ретикулоспинален път. Прерязването на влакната на тези пътища води до силно намаляване на мускулния тонус. Активността и на двата пътя се модулира непрекъснато от споменатите вече влияния от мозъчната кора и малкия мозък и от съответните сетивни дразнения, включващи едни или други рефлекси.

Значението на мозъчния ствол за регулиране на мускулния тонус проличава особено при опитни животни с прерязване на мозъка над вестибуларните ядра. В такива случаи се наблюдава *децеребрационна ригидност*. При нея е увеличен значително мускулният тонус на всички екстензорни мускули и животното заема типична поза. Децеребрационната ригидност се дължи на повишената активност на латералния вестибуларен път, освободен от задържане от надлежащи структури. Ригидността се засилва, ако прерязването е по-високо, над улесняващите зони на ретикуларната формация в моста. При това те се освобождават от задържащото влияние на мозъчната кора и допълнително засилват мускулния тонус на екстензорите. Подобни промени могат да се наблюдават и у хора при някои мозъчни заболявания (Фиг. 20.17, А). Децеребрационната ригидност намалява при премахване на лабиринта или при прерязване на задните коренчета. Това показва нейната рефлексна природа и показва, че тя е предимно γ-тип ригидност.

При прерязване на мозъка над нивото на червеното ядро се наблюдава *декортикационна ригидност*. У хора тя се проявява с повишен мускулен тонус на екстензорите на краката, но ръцете са във флексия (Фиг. 20.17, Б). Освен това положението им зависи от положението на главата, т. е. налице са шийните рефлекси (виж по-долу). Разликата по отношение на децеребрационната ригидност се дължи преди всичко на обстоятелството, че червеното ядро противодействува на засилената активност в стволовата ретикуларна формация и вестибуларните ядра. Тъй като при хората и приматите то, чрез руброспиналния път, оказва въздействие само върху шийните и горните гръдни сегменти на гръбначния мозък, промяната засяга само горните крайници.

Регулация на позата

Регулацията на мускулния тонус е пряко свързана с позата, като последната най-общо може да се определи като

Фиг. 20.18. Сетивна информация и мозъчни структури, участвуващи в регулация на позата.

активно мускулно противодействие на отместването на тялото вследствие на земното притегляне и различни ускорения. Всяко волево движение е свързано със съответни промени в позата и преразпределяне на мускулния тонус. В този случай регулацията е по типа на правата връзка, като промените в мускулния тонус изпреварват очакваните промени в позата вследствие на изпълняваното движение. Това обаче не винаги е достатъчно и точната регулация е възможна при допълнителното включване на обратна връзка, така че да се отчете и ефектът от движението. Това става по рефлексен път и съответните рефлекси са известни като *постурални рефлекси*. Организацията на тези рефлекси е значително по-сложна от тази на описаните вече спинални рефлекси. Нервният им център включва обширни области от мозъчния ствол, което обуславя и разнообразната аферентна информация, свързана с тези рефлекси. *Сетивната информация за изпълнението на тези рефлекси постъпва по три пътя - от вестибуларния апарат, от зрителната система и от соматичната сетивна система* (Фиг. 20.18). При последната съществена роля играят проприорецепторите, разположени в мускулите и сухожилията, а също и рецепторите за натиск, особено тези от областта на стъпалата и долните крайници. Разнообразието в постъпващата сетивна информация позволява ефективно изпълнение на постуралните рефлекси дори при увреждане на някои от споменатите сетивни системи. Еферентната част на рефлексната дъга започва от вестибуларните ядра и ретикуларната формация в моста и продълговатия мозък. Като резултат се повлияват едновременно различни мускулни групи, като рефлексният отговор се модулира както от по-висши в йерархията на регулацията на движенията структури, така и от спецификата на постъпващата аферентна информация.

Постуралните рефлекси са *статични* и *статокинетични* в зависимост от това дали се предизвикват от действието на земното притегляне или са резултат от действието на линейни или ъглови ускорения. От друга страна в зависимост от ефекта им те могат да се разделят на такива, свързани с поддържане на тялото в изправено положение (реакция на опора, реакция на поставяне, реакция на приземяване) и такива, осигуряващи нормалното разположение на главата спрямо тялото (вестибуларни и шийни рефлекси). Някои постурални рефлекси се проявяват още на спинално ниво, но пълната им интеграция е на нивото на мозъчния ствол.

Рефлексите, свързани с положението на тялото в пространството са особено важни за придвижване в пространството и за нормалната походка. Те до голяма степен представляват модулиране на мускулния тонус в съответствие с разположението на частите на тялото и фазите на походката. Пример за такъв постурален рефлекс е *реакцията на опора*, която е статичен рефлекс, изразяващ се с повишаване на мускулния тонус на екстензорите и задържане на тялото в изправено положение. Тази реакция може да се получи при дразнене на стъпалата, което нормално се дължи на ефекта от гравитацията. Друг постурален рефлекс е *реакцията на приземяване* (*поставяне*). Тя е пример за статокинетичен рефлекс и се проявява с повишение на мускулния тонус на крайниците (особено на екстензорите) при свободно падане. Това осигурява успешно приземяване при стабилна опора на крайниците. В случая се дразнят рецепторите в макулите на вестибуларния апарат от линейното ускорение при падането. Интересно е да отбележим, че същата реакция може да се наблюдава и при разрушен лабиринт, но запазено зрение - *зрителна реакция на приземяване* (*поставяне*). Това още веднъж подчертава сложната организация на постуралните реакции.

Вестибуларни и шийни рефлекси. Важна група рефлекси, свързани с регулация на позата, са тези, които поддържат *нормалното ориентиране на тялото спрямо главата*. Едни от тях са статокинетични и произхождат от дразнене на вестибуларния апарат, а други са статични и са свързани с дразнене на мускулните рецептори в шията. Тези рефлекси са твърде важни и са особено добре проявени при животните. При падане например, най-напред, в съответствие с информацията, постъпваща от вестибуларния апарат, главата се ориентира към хоризонталната плоскост, след което тялото се завърта така, че животното да падне на крайниците си. Също така, при определени условия изправянето на главата постепенно води до изправяне на цялото животно - *реакция на изправяне*.

В зависимост от това дали споменатите рефлекси засягат само шийната мускулатура или цялото тяло, те се делят съответно на *шийни* и *спинални* И двата вида рефлекси могат да произхождат от дразнене на вестибуларния апарат или разтягане на шийната мускулатура. Поради това те се подразделят допълнително на *вестибулошийни* и *вестибулоспинални* и *шийношийни* и *шийноспинални* (Фиг. 20.19). Последните две групи са известни още и като *тонични шийни рефлекси*. При шийношийните рефлекси наклоняването или завъртането на главата води до разтягане на мускулите от съответната страна и последващото им съкращаване, така че да се възстанови нормалното положение на главата спрямо тялото. При това тези рефлекси не са само миотатични, както би могло да се очаква, тъй като преките моносинаптични връзки между влакната от мускулните рецептори и мотоневроните са сравнително малко в сравнение с броя на мускулните вретена. Получената от последните информация постъпва в мозъчния ствол и там повлиява ретикуларната формация и вестибуларните ядра, като резултатът е съответното преразпределяне на мускулния тонус и завъртане на главата. По подобен начин се повлияват и крайниците при шийноспиналните рефлекси. При навеждане на главата напред горните крайници се свиват към тялото (повишава се тонусът на флексорите), а

Фиг 20.19. Шийноспинални рефлекси

при движение назад се активират повече ектензорите.

При вестибуларните рефлекси се дразни вестибуларния апарат. Реакцията в шийната мускулатура е както при шийношийните рефлекси - завъртане на главата в една посока увеличава мускулния тонус от противоположната страна. По отношение на вестибулоспиналните рефлекси, обаче, ефектите са противоположни на тези на шийноспиналните. Наклоняването на главата напред води до екстензия на горните крайници и флексия на долните и така тялото се подготвя да поеме удара от евентуално падане напред. При нормални условия вестибулоспиналните и шийноспиналните рефлекси до голяма степен се балансират взаимно и се проявяват само при някои положения, при които съответните мускулни групи са допълнително стимулирани, както при танцуване или изпълнение на физически упражнения.

Дразненето на вестибуларния апарат и на шийните рецептори е свързано и с редица рефлексни очни движения. Споменатият преди нистагъм е типичен пример в това отношение. Движението на шията назад предизвиква преместване на погледа надолу, а напред - нагоре. Тези рефлекси са интегрирани на нивото на мозъчния ствол и са налице и при болни в безсъзнание, ако мозъчният ствол не е засегнат от съответния болестен процес. Поради характерното движение на очите в зависимост от движението на главата в тези случаи рефлексът е известен като *феномен на спящата кукла*.

Участие на мозъчния ствол в регулацията на фините дистални движения

Двигателните функции на мозъчния ствол не се ограничават само чрез въздействия върху осевата мускулатура, а са свързани и с регулацията на по-фините, дистални движения. Това става посредством руброспиналния път, водещ началото си от най-голямото ядро на средния мозък, червеното ядро (n. ruber), от неговите големи клетки. Както вече беше отбелязано в общата схема на регулация на движенията, този път е представител на латералната двигателна система и от своя страна се повлиява от корови пътища, достигащи до част от клетките на n. ruber. У човека пътят е сравнително слабо проявен и ядрото има значение главно като релейна станция за осъществяване на връзките на кората с малкия мозък. В случаите обаче, когато другите коровите пътища са увредени, двигателният контрол, осъществяван от руброспиналния път, може до голяма степен да компенсира настъпилия дефицит в двигателната регулация.

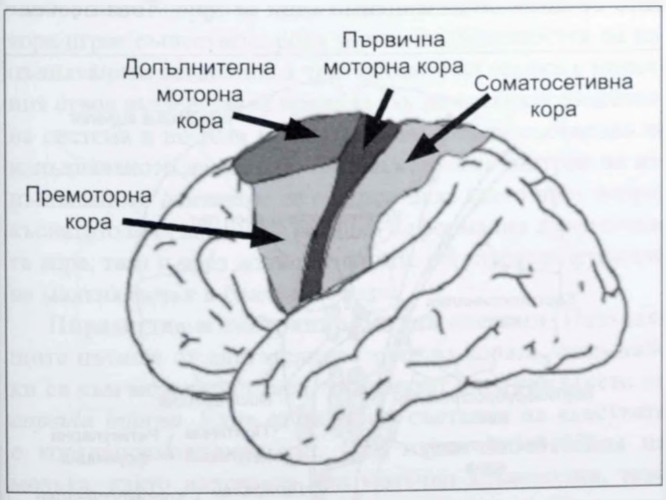
Двигателни функции на мозъчната кора

Функционална организация на двигателната кора

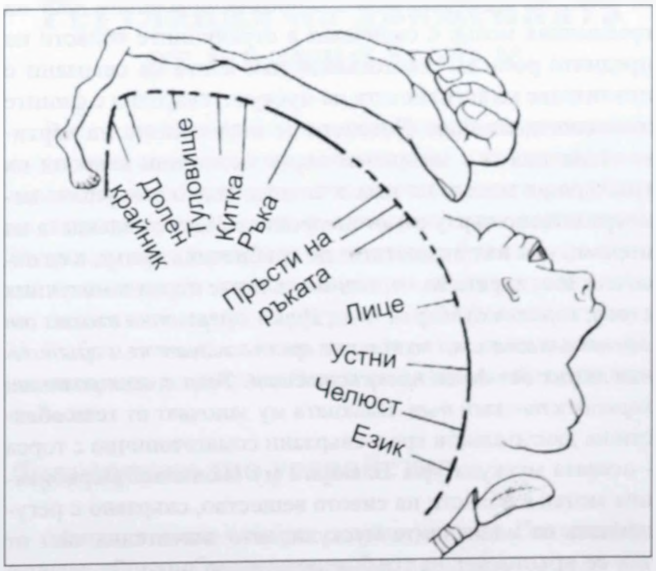
Мозъчната кора е висшето звено в регулация както на латералната (латералния пирамиден път и кортикоруброспиналния път), така и на медиалната мускулатура (кортикоретикуларния и вентралния пирамиден път). Споменатите пътища водят началото си от функционално специализирани области на кората, известни като двигателни зони - *първична, допълнителна, премоторна* (Фиг. 20.20), *а така също и предното очно поле (регулация на очната мускулатура) и полето на Брока (регулация на говора)*.

Първичната двигателна зона на кората (*МI*) се намира в челния й дял, в извивката непосредствено пред централната бразда. Това съответствува на поле 4 по класификацията на Бродман. В цитоархитектониката на това поле е особено характерно наличието на *пирамидните клетки на Бец*. Това са най-големите клетки в нервната система. Предполагало се е, че те са клетките, които дават началото на кортикоспиналния път, започващ от двигателната кора, но това схващане вече е отхвърлено. Броят на клетките на Бец в едната хемисфера не надхвърля 40000, докато този на влакната в съответния път е над 1000000.

Двигателната кора е соматотопично организирана, като върху повърхността й могат да се проектират



Фиг. 20.20. Двигателни зони на кората: премоторна зона, допълнителна двигателна кора (МII), първична двигателна кора (МI). Соматосетивната зона на кората е тясно свързана с регулацията на движенията чрез осигуряване на необходимата сетивна информация.



Фиг. 20.21. Соматотопична организация на двигателната кора.

частите на тялото, чиито мускули се повлияват при стимулиране на съответното място. Така се получава схема на човешкото тяло с изменени пропорции (Фиг. 20.21). Относително най-голяма повърхност заемат пръстите на ръцете, устните, лицето, а мускулатурата на туловището е несъразмерно малка. При това главата е представена в долната странична част на мозъчната извивка, а краката - в горната й част. Соматотопичната организация е добре изразена и по отношение на медиална - латерална мускулатура. Дисталните мускули са представени повече в областта близо до централната бразда, докато осевата мускулатура заема по-челно разположените части от предната централна извивка.

Освен споменатата зона, двигателни функции имат и други две съседни на нея зони - *премоторната* и *допълнителната (MII) двигателна зона*, които са също соматотопично организирани. Първата е разположена непосредствено пред първичната (част от поле 6 по Бродман), а втората е разположена по медиалната страна на мозъчната хемисфера (останалата част на поле 6). И двете зони изпращат множество връзки към първичната двигателна кора. Всички зони получават информация от подкоровите структури чрез таламуса. Първичната двигателна кора и премоторната зона получават такава информация предимно от малкия мозък, а допълнителната двигателна зона - от базалните ядра. Двигателните зони са свързани интензивно и с различни области на кората, като първичната двигателна кора получава влакна преди всичко от соматосетивните области на кората (свързани с кожната и кинестезичната сетивност). Множество кортикокортикални връзки осигуряват предаване на информация от сетивните и асоциативните зони на кората към вторичните двигателни зони. Всички споменати връзки позволяват обработването на най-разнообразна сетивна информация и повлияване в крайна сметка на невроните в първичната двигателна кора.

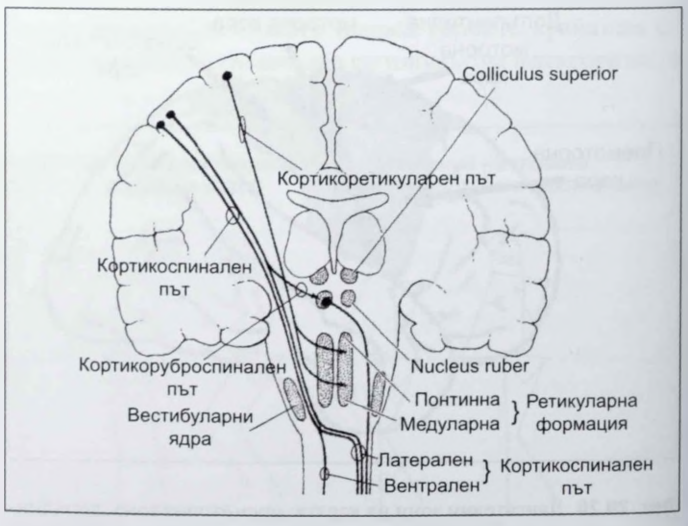
Еферентните пътища, изхождащи от двигателните зони на кората са няколко (Фиг. 20.22), от които *най-важен е латералният кортикоспинален път. Той е кръстосан път и е известен още като пирамиден път*, тъй като влакната му преди кръстосването в продълговатия мозък се събират в удебеление подобно на пирамида. По-голямата част от влакната му продължават в противоположната част на гръбначния мозък и окончават в страничните области на предните рога на сивото вещество, които са свързани с повлияване на активността на мускули, свързани с фините дистални движения. Повечето от окончанията на кортикоспиналния път завършват върху междинни неврони на гръбначния мозък, но има и такива, които завършват непосредствено върху α-мотоневроните. Част от влакната на пирамидния път не достигат до гръбначния мозък, а се насочват към ядрата на черепномозъчните нерви в мозъчния ствол, *кортикобулбарен път. Други еферентни влакна от двигателната зона на кората продължават към гръбначния мозък без да се прекръстосват. Това е вентралният кортикоспинален път.* Влакната му започват от тези области на двигателната кора, свързани соматотопично с торса - осевата мускулатура. Влакната му окончават в гръбначния мозък в области на сивото вещество, свързано с регулацията на медиалните мускули, като значителна част от тях се кръстосват на гръбначномозъчно ниво. За разлика от споменатите два пътя, водещи началото си от първичната и допълнителната зони на мозъчната кора, премоторната област дава начало предимно на кортикоретикуларния път, като по този начин оказва непряко въздействие върху гръбначния мозък посредством съответните ретикулоспинални пътища. Влиянията на двигателната кора върху двигателните ядра на черепномозъчните нерви се осъществяват предимно чрез *кортикобулбарния път*. Важно е да се отбележи, че десцендентните влакна от мозъчната кора върху булбарните двигателни ядра завършват билатерално или контралатерално в зависимост от съответното ядро. В това отношение най-типичен пример е лицевата мускулатура, инервирана от *n. facialis - коровият контрол на горната част на мускулатурата е билатерален, а на долната част е контралатерален*.

Коровите въздействия върху външните очни мускули се осъществяват от *предното очно поле* (поле 8 по Бродман) и от *окципитопариеталната област*. Първата област е свързан предимно със *сакадичните очни движения*, а втората с *проследяващите очни движения*. Повлияването не става пряко, а след прекъсване на десцендентните пътища в *colliculi superiores* и области от ретикуларната формация.

Коровите двигателни зони са свързани и с n. ruber и по този начин оказват влияние върху цялостната латерална двигателна система. Тези кортикални влияния са топографски организирани във връзките си с невроните на n. ruber и са предимно възбуждащи, но относително слаби. Повечето кортикални влакна дават дистални синапси по дендритите на невроните на n. ruber.

Обща схема на регулацията на движенията от мозъчната кора

Регулиране на волевите движения. *Основната функция на двигателните зони на мозъчната кора е регулирането на волевите движения*. За разлика от позните движения, които се извършват предимно по рефлексен път и обхващат осевата мускулатура, волевите движения са предимно манипулативни, извършвани от дисталната мускулатура. Те са целенасочени и това предполага висока степен на разчленяване и дискретизация на движението, т. е. отделните мускули трябва да се съкращават колкото се може по-независимо един от друг. Това особено



Фиг. 20.22. Еферентни двигателни пътища, изхождащи от мозъчната кора.

добре проличава при такива движения като хващане, писане и т. н. Поради това коровата регулация на движенията е свързана особено с въздействието върху сравнително малки групи мускули по отношение на силата и посоката на движението. Соматотопичността в двигателните зони на кората и наличието на преки връзки кора-гръбначен мозък, осъществени от пирамидния път допринасят значително за възможността за фина дискретизация на волевите движения. Едновременно с извършването на всяко манипулативно движение е необходимо и съответно коригиране на позата и запазване на равновесието. Поради това волевите движения винаги са свързани и с корова регулация в активността на осевата мускулатура, което е възможно благодарение на връзките на кората с мозъчния ствол и директно с гръбначния мозък чрез вентралния пирамиден път.

Ролята на коровата регулация на движенията проличава добре при изучаване активността на пирамидните неврони по време на волеви движения. При такива проучвания се оказва, че по време на дадено движение се активизират тези неврони в първичната двигателна кора, които са в съответната зона, свързана с участвуващата в движението мускулатура, като невроналната активност предхожда изпълнението на самото движение. По характера на съпровождащата активност пирамидните неврони биват динамични и статични. Първите са активни за кратко време в началото на движението, а вторите дават продължителен отговор през цялото време на извършваното движение. Честотата на генерираните импулси от пирамидните неврони е в пряка зависимост от силата на движението, докато посоката на последното се определя от специфичната група активни в момента неврони.

При изпълнението на волевите движения от една страна е необходимо изработването на план за съответното движение, а от друга - непрекъснат контрол за хода на изпълнението му. За планиране на движението съществена роля играе премоторната кора, която получава богата сетивна информация. Това е особено важно при изпълнението на движения, свързани с достигане на определена цел. Самата двигателна програма се осъществява при участието на първичната мозъчна кора, която повлиява директно съответните мускулни групи. Допълнителната двигателна кора играе съществена роля за последователността на изпълняваните движения, а чрез преките си връзки с мозъчния ствол въздействува пряко върху медиалната двигателна система и по този мачин променя позата съответно на изпълняваното движение. Непрекъснатият контрол на изпълняваното движение се осъществява както чрез непрекъснатото постъпване на сетивна информация до мозъчната кора, така и чрез допълнителните регулиращи функции на малкия мозък и базалните ядра.

Пирамидна и екстрапирамидна системи. Низходящите пътища от двигателните зони на кората, отправяйки се към мозъчния ствол, участвуват в изграждането на *capsula interna*. Една от важните съставки на капсулата е кортикоспиналният път. При някои заболявания на мозъка, както например при мозъчен кръвоизлив, тази област често се засяга, вследствие на което се увреждат и съответните пътища. По отношение на двигателната активност се е смятало, че промените, които настъпват се дължат преди всичко на засягане на пирамидния път и затова са известни като *пирамиден синдром*, съответно дължащ се на пирамидната система. По тази логика двигателната система е била разделена на пирамидна и екстрапирамидна. Самият пирамиден синдром се състои от няколко характерни прояви - усилени сухожилни рефлекси, повишен мускулен тонус, парализа, отслабени флексорни рефлекси и *рефлекс на Бабински*. Всички тези промени са на противоположната на увреждането страна на тялото. При експериментално прекъсване на пирамидния път обаче, най-характерните прояви са загубата на дискретните движения в пръстите и наличието на рефлекса на Бабински. Последният се изразява в промяна в нормалния флексорен рефлекс при дразнене на ходилото, като вместо флексия се наблюдава екстензия на големия пръст на крака. Останалите прояви на пирамидния синдром всъщност се дължат на засягане на други пътища, влизащи в състава на *capsula interna*. Такива са например влакната на кортикоретикуларния път. По тях достигат задържащи влияния до ретикуларната формация в моста и възбуждащи до тази в продълговатия мозък. Прекъсването на тези пътища може лесно да обясни промените в мускулния тонус и сухожилните рефлекси, като се има предвид влиянието на споменатите области на ретикуларната формация върху гръбначния мозък.

Подобни разлики между експериментални и клинични наблюдения са показали, че разделянето на двигателната регулация на пирамидна и екстрапирамидна е необосновано както от морфологична, така и от функционална гледна точка. Все пак терминът екстрапирамидна система е влязъл широко в употреба и под него се разбират тези мозъчни структури, участвуващи в двигателната регулация на волевите движения, които са извън кортикоспиналния път. Тук се включват базалните ядра, малкият мозък и области от мозъчната кора и мозъчния ствол (n. ruber). В клиничната практика термините пирамидна и екстрапирамидна система са особено подходящи при описване на характерна двигателна симптоматика и се използват твърде често и ефективно.

Регулация на движенията от малкия мозък

Ролята на малкия мозък в регулацията на движенията е свързана повече с координацията им и осигуряване на плавното им изпълнение, отколкото с пряката регулация на тяхната посока, сила и непосредствено изпълнение. Например при увреждане на неговите функции не отпада възможността за извършване на волевите движения, но последните стават несигурни и губят своята точност. Най-общо може да се каже, че малкият мозък заедно с базалните ядра регулира дейността на низходящите моторни пътища.

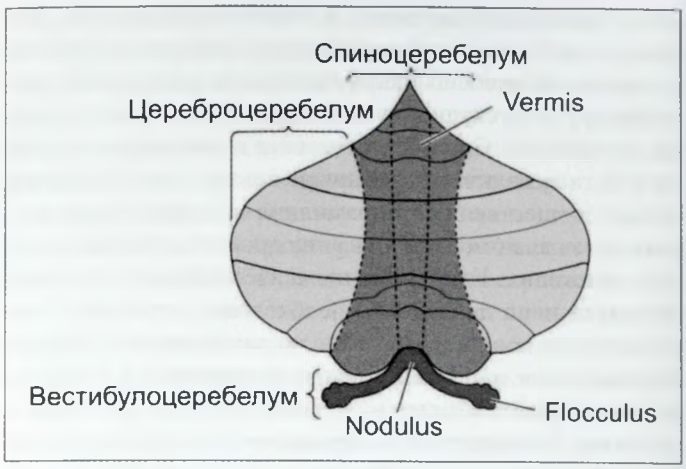
Функционално устройство

Малкият мозък е твърде сложно устроен. Повърхността му е силно набраздена и нагъната подобно на мозъчната кора. Две по-дълбоки цепки го разделят в предно-задна

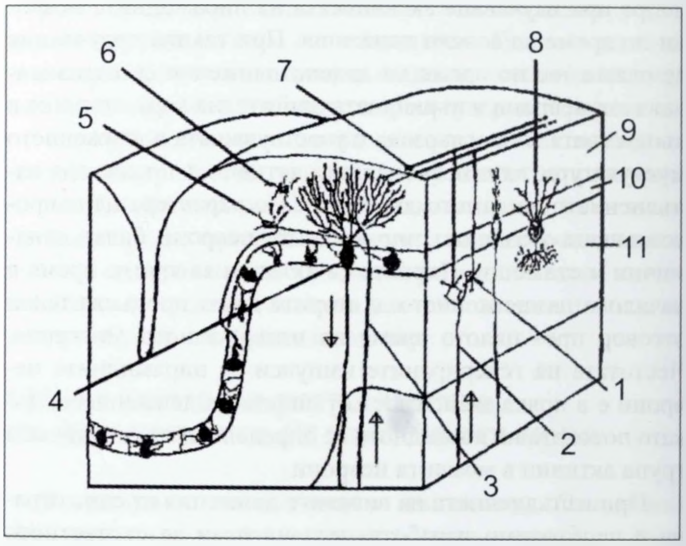
посока на *преден дял*, *заден дял* и *флокулонодуларен дял*. Всеки от тях е разделен допълнително на множество по-малки делчета. В средната част на малкия мозък се намира *червеят*, а встрани от него са разположени двете *малкомозъчни полукълба*. Сивото вещество на малкия мозък е разположено по повърхността и образува *малкомозъчната кора*. Поради дълбоките й гънки и намиращото се в дълбочина бяло вещество при напречен срез малкият мозък има вид на широко разклонено дърво, *arbor vitae*. В бялото вещество се намират *дълбоките малкомозъчни ядра* - по четири от всяка страна (Фиг. 20.23). Отвътре навън те са *шатровото* (*n. fastigii*), *вмъкнатото* (*n. interpositus*, съставено от две ядра - *запушалковидно*, *emboliformis* и *ябълковидно*, *globosus*) и *зъбчатото* (*n. dentatus*). Характерно за малкия мозък е, че влиянията от кората му към другите мозъчни структури се предават посредством споменатите дълбоки ядра. При това определени части на кората са свързани с определено ядро. Този начин на взаимодействие е свързан и с характерни връзки и определени функционални особености в работата на различните части на малкия мозък и поради това той допълнително се разделя на *медиална* (червей, vermis), *междинна* (най-вътрешната част на полукълбата) и *латерална* (по-голямата, външна част на полукълбата) части (Фиг. 20.24). Поради преобладаващите връзки с гръбначния мозък или с мозъчната кора първите две части са известни още като *спиноцеребелум*, а третата като *цереброцеребелум*. Флокулонодуларната част е свързана предимно с вестибуларния апарат и регулацията на равновесието и е известна като *вестибулоцеребелум*. Влакната, които постъпват или напускат малкия мозък преминават през трите чифта малкомозъчни крачета.

Малкомозъчна кора. Независимо за коя част на малкия мозък става дума, кората му е устроена по един и същ начин. Тя е изградена от три слоя клетки - молекулярен, слой на клетките на Пуркиние и зърнест слой. В строежа й участвуват 5 вида неврони (Фиг. 20.25). От тях *клетките на Пуркиние* са едни от най-големите по размери неврони с много добре изразено дендритно

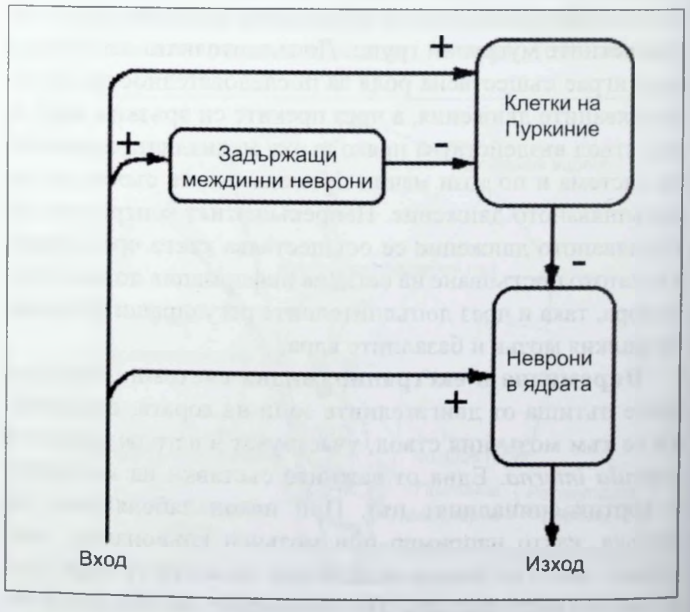
Фиг. 20.23. Малкомозъчни ядра; аферентни и еферентни връзки на малкия мозък.



Фиг. 20.24. Функционална организация на малкия мозък.



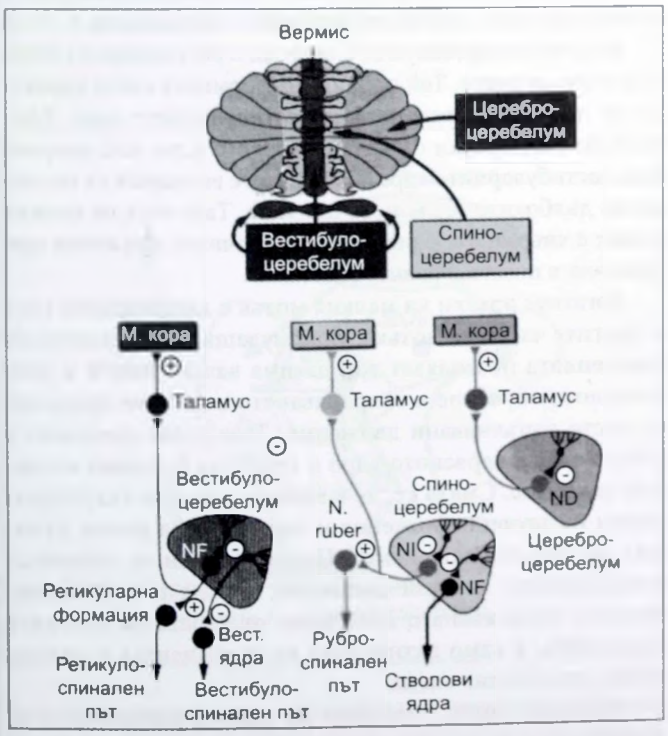
Фиг. 20.25. Организация на малко-мозъчната кора. 1-зърнести клетки, 2-мъхести влакна, 3-катерещи се влакна, 4-клетки на Пуркиние, 5-кошчеви клетки, 6-звездовидни клетки, 7-успоредни влакна, 8-клетки на Голджи, 9-молекулярен слой, 10-слой на клетките на Пуркиние, 11-зърнест слой.



Фиг. 20.26. Обща схема за организацията на малкия мозък.

дърво, разположено в молекулярния слой перпендикулярно на хода на съответната гънка. *Те са единствените клетки на малкомозъчната кора, които пращат влакна към дълбоките ядра или направо към мозъчния ствол.* Те оказват задържащо действие върху повлияваните от тях неврони. *Зърнестите клетки* са повече от всички останали клетки на нервната система и са разположени в зърнестия слой на кората. Те оказват възбуждащо действие върху останалите четири вида неврони на малкия мозък. В същия слой са разположени и *клетките на Голджи*, задържащи зърнестите клетки. В молекулярния слой се намират *звездовидни* и *кошчеви клетки*. Те се възбуждат от зърнестите клетки и на свой ред задържат клетките на Пуркиние. Ефектът на вторите е значително по-силен тъй като синапсите им са разположени много близо до тялото и аксонното хълмче на клетките на Пуркиние. В действителност тези синапси са с най-силно проявено задържащо действие в централната нервна ситема. Зърнестите клетки дават така наречените успоредни влакна, които преминават през дендритните разклонения на клетките на Пуркиние и установяват множество синаптични контакти с тях. Една клетка на Пуркиние се свързва с хиляди (до 200000) успоредни влакна. Чрез успоредните влакна зърнестите клетки се свързват и с невроните на молекулярния слой.

Горната организация на малкомозъчната кора се повтаря навсякъде като разликите в различните области на кората не са свързани с различната й организация, а с произхода на достигащите до нея аферентни влакна и съответните й връзки с другите мозъчни структури. От петте вида неврони само един е с възбуждащо въздействие (зърнестите клетки). Влиянията, достигащи до малкомозъчната кора също са възбуждащи. Те произлизат от различни структури и постъпват по два вида влакна



Фиг. 20.27 Функционална специализация на различните части на малкия мозък. ND - зъбчато ядро, NI - вмъкнато ядро, NF - шатрово ядро.

- катерещи и мъхести (Фиг. 20.23). *Катерещите влакна водят началото си от долния оливарен комплекс в мозъчния ствол и се свързват с клетките на Пуркиние и дълбоките ядра.* Синапсите им върху клетките на Пуркиние са едни от най-силно проявяващите възбуждащо действие в централната нерна система. *Мъхестите влакна водят началото си от неврони в гръбначния мозък и мозъчния ствол.* Те се свързват предимно със зърнестите клетки на малкомозъчната кора, където оказват възбуждащо действие.

От описаната дотук организация на малкомозъчната кора може да се заключи, че постъпващите по аферентните влакна влияния чрез сложна невронална мрежа модулират задържащото влияние на клетките на Пуркиние върху дълбоките ядра или върху вестибуларните ядра на мозъчния ствол (Фиг. 20.26). От своя страна те въздействуват на други мозъчни структури, участвуващи в регулацията на движенията. Кои ще са тези структури ще зависи от съответната част на малкия мозък. Неговите разнообразни връзки и организацията на невроните в кората му позволяват сравнително точна локализация и функционална специализация.

Аферентни и еферентни връзки на малкия мозък. Чрез малкомозъчните крачета малкият мозък е свързан с различни участъци на мозъка (Фиг. 20.23). Посредством аферентните си връзки той получава обилна сетивна информация от почти всички сетивни системи, но преди всичко от вестибуларната и от соматосетивната система. В последния случай това е предимно информация от ставите и мускулите, поради което той е наричан "*ганглий на проприоцептивността*". Слуховата и зрителната сетивна система също изпращат информация към малкия мозък чрез подкоровите си звена. По този начин в малкия мозък постъпва непрекъснато най-разнообразна информация, свързана с движенията и положението на тялото в пространството. Чрез ядрата на мозъчния ствол малкият мозък е свързан и с кората на големите полукълба. По този начин той получава значително количество информация и за изпращаните от кората еферентни сигнали.

Еферентните връзки на малкия мозък също са разнообразни. Той е свързан интензивно с кората на главния мозък, с червеното ядро, с различни участъци на мозъчния ствол, включително и вестибуларните ядра. Малкият мозък обаче не изпраща дирекни еферентни връзки към α–мотоневроните, както е при други низходящи двигателни пътища (кортикоспиналния или ретикулоспиналния път). Връзките на малкия мозък с гръбначния мозък са предимно от същата страна на тялото, а тези с двигателнните зони на кората на големите полукълба са кръстосани (двойно кръстосване, като се има предвид, че еферентните корови пътища също се кръстосват). Поради тази причина *малкият мозък оказва въздействията си ипсилатерално.*

Функции на малкия мозък

Основните функции на малкия мозък са свързани с регулацията на равновесието и мускулния тонус и със съгласуване на движенията по отношение на обхват, скорост и подреждане във времето. Това става въз основа на бо-

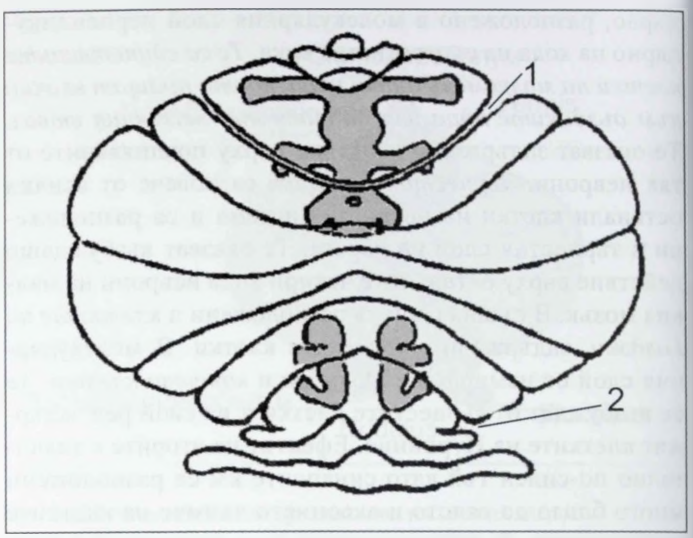
гатите му връзки, които позволяват да се осъществят две основни обратни връзки. Едната е външна и сравнява състоянието на двигателната система с постъпващата към нея информация за съответно движение и така отчита ефекта от низходящите двигателни въздействия и внася съответни корекции. Другата е вътрешна и сравнява самите команди за движение помежду им и с наличната сетивна информация. По този начин въздействията на низходящите пътища стават по-ефективни. От тези връзки се обуславя и една от важните функции на малкия мозък като *сравняващо устройство* при двигателната регулация.

Отделните части на малкомозъчната кора и дълбоките ядра показват ясно изразена функционалната специализация. Цереброцеребелумът заедно с прилежащото му зъбчато ядро участвува в организацията и изпълнението на движенията, като регулира активността на α- и γ-мотоневроните. Спиноцеребелумът чрез вмъкнатото ядро регулира главно активността на γ-мотоневроните, като по този начин модулира спиналните рефлекси и притъпява осцилациите на миотатичните рефлекси. Вестибулоцеребелумът чрез шатровото ядро оказва главно влияние върху позата, като въздействува върху структури, свързани с осевата мускулатура (Фиг. 20.27).

За регулиране съгласуваността на движенията особено значение имат спино- и цереброцеребелумът (Фиг. 20.24). Вермисът чрез спиноцеребеларните пътища получава информация, произлизаща от осевата мускулатура и ставите на трупа, а също и от лабиринта, зрителната и слуховата системи. Междинната зона е свързана предимно с аферентни пътища от крайниците. По този начин в спиноцеребелума се набелязва същата медиолатерална организация, както и в гръбначния мозък - осевата мускулатура е по-срединно представена, а встрани са невроните, свързани с крайниците (дисталните мускули). При това връзките са строго соматотопично организирани, така че върху малкомозъчната кора тялото се проектира веднъж в предния й дял, и веднъж в задния (Фиг. 20.28). Еферентните въздействия на червея стават чрез шатровото ядро, изпращащо влакна към мозъчния ствол и намиращите се там двигателни пътища. Междинната зона чрез вмъкнатото ядро въздействува на червеното ядро, а също и през таламуса на двигателната зона на кората. Така тази зона е свързана с латералната система, докато червеят – повече с медиалната.

Аферентните влакна на цереброцеребелума са предимно от мозъчната кора, а еферентните влияния се осъществяват чрез зъбчатото ядро като една част от влакната му окончават в таламуса и чрез него въздействуват обратно на кората, а друга част окончават в тази област на червеното ядро, свързана с долния оливарен комплекс (от където започват катерещите се влакна). По този начин малкият мозък става важно звено в обратни връзки, свързани с регулацията на волевите движения.

При изпълнение на волеви заучени движения е установено, че клетките на зъбчатото ядро са активни преди тези на първичната мозъчна кора. По-подробните изследвания са показали, че последователността на включване на невроналните структури в регулацията на подобни движения е следната. Планирането на движението става в премоторната област, откъдето информацията се изпраща към малкия мозък (цереброцеребелум). След съответна обра-



Фиг. 20.28. Соматотопична организация на спиноцеребелума. 1- първична бразда, 2- заднолатерална бразда

ботка там, информацията чрез зъбчатото ядро се връща обратно към кората, но вече в двигателната й зона. Оттам по кортикоспиналния път се изпращат команди към участващите в движението мускулни групи. Информацията от тяхното действие се предава по спиноцеребеларните пътища на спинорецеребелума и чрез вмъкнатото ядро и съответните ядра в мозъчния ствол обратно към мускулите. По този начин се осъществява плавно и добре координирано движение, като малкият мозък участвува както във фазата на планиране, така и във фазата на изпълнение на движението. Премахване на малкия мозък няма да попречи на кортикоспиналния път да прати информация за изпълнение на дадено движение, нито на премоторната кора да прехвърли плана за движението към двигателната зона. Но самото движение ще се забави, организацията му ще е неточна, то ще е несигурно и недобре съгласувано.

Вестибулоцеребелумът е свързан с регулиране на позата и равновесието. Той получва информация както директно от лабиринта, така и чрез вестибуларните ядра. Еферентните му връзки са чрез шатровото ядро или направо към вестибуларните ядра. Последните всъщност са подобни на дълбоките малкомозъчни ядра. Тази част на малкия мозък е свързана и с регулиране на очните движения при промяна в позата и равновесието.

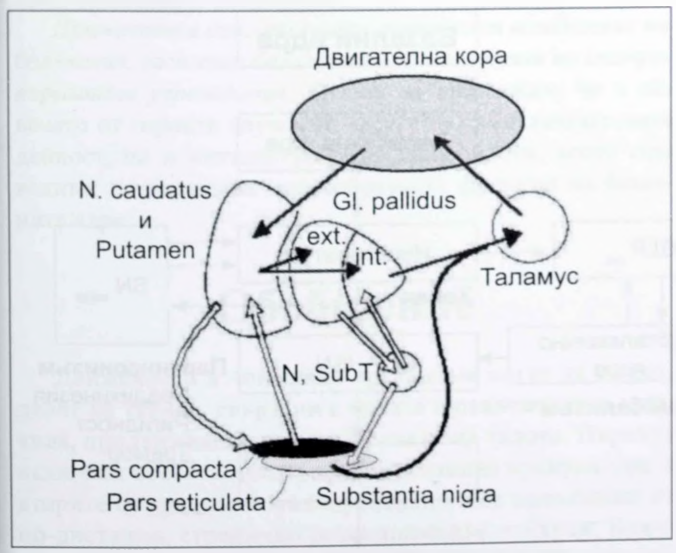
Богатите връзки на малкия мозък с двигателната кора и другите части на мозъка, участвуващи в регулацията на движенията позволяват той да има важна роля и в двигателното обучение и съхраняването на готови програми за често изпълнявани движения. Това става предимно с участието на червеното ядро и връзките с долния оливарен комплекс. Смята се, че в малкия мозък се съхраняват схеми на заучени движения и така той има важна функция за двигателната памет. По този начин се облекчава изпълнението на тези движения, без да е необходимо тяхното непрекъснато планиране от кората на големите полукълба, а само активиране на съхранената в малкия мозък двигателна схема.

Малкият мозък участвува не само в регулацията на движенията, но и в изпълнението на някои висши функции на нервната система. За това спомагат и богатите връзки на малкия мозък с мозъчната кора. Смята се за

доказана неговата роля при намирането на правилни решения на интелектуални задачи, а също и при *вътрешната (негласна) реч*.

Промени в регулацията на движенията при увреждане на малкия мозък

Функциите на малкия мозък най-често се увреждат от смущения в кръвоснабдяването или от туморен растеж. Както споменахме, при такива увреждания не настъпва парализа, а се нарушава съгласуваността в движенията. *Промените в двигателната активност при увреждане на малкия мозък са главно в три насоки - атаксия и тремор, хипотония и разстройство в равновесието. Атаксията (от гръцки, безредие) се изразява в разстройство в скоростта, силата и обхвата на движенията, т. е. представлява нарушение на нормалната синергия на движенията.* Конкретните прояви зависят от засегнатата област на малкия мозък. При срединно разположен процес са засегнати предимно равновесието и походката. Последната става нестабилна, с широко разтворени крака. При по-странично разположен процес се увреждa съгласуваността в заучените движения. Обемът на движенията става несъразмерен, надхвърлящ или недостигащ целта, *дизметрия. Треморът при малкомозъчните увреждания също е израз на нарушената синергия и по вид е интенционен, проявява се с колебливи движения при доближаване на целта на движението*. Разстройва се и възможността за извършване на бързо редуващи се движения. Това е особено добре подчертано при невъзможността за бързото редуване на пронация и супинация на ръката - *адиадохокинезия*. При нарушена функция на малкия мозък се наблюдава хипотония, която се проявява в намалено съпротивление при пасивно преместване и в забавяне на реакцията при бърза промяна в положението. Това е свързано с промяна в оптималната чувствителност на миотатичните рефлексни дъги. Разстройва се и равновесието, като тялото залита към страната на увреждането. Характерните прояви на увреждане на малкия мозък могат лесно да се предскажат въз основа на мястото на засягане и положението му по отношение на медиално-латералната организация на регулаторните влияния.



Фиг. 20.29. Базални ядра - функционална организация. Светлите стрелки показват вътрешни връзки между отделните части на базалните ядра, а плътните стрелки показват входните и изходни връзки. N. SubT – n. subthalamicus, int. – pars interna на gl. pallidus, ext. – pars externa на gl. pallidus.

Регулация на движенията от базалните ядра

Базалните ганглии са група подкорови ядра, произлизащи от крайния и междинния мозък. По традиция те се разглеждат като главни компоненти в двигателната регулация, които подобно на малкия мозък нямат собствени низходящи пътища, но повлияват съществено функцията на наличните такива. Те се смятат за основната съставка на екстрапирамидната система. По-нови изследвания показват, че те участвуват не само в регулацията на движенията, но и в редица други дейности като организация и планиране на целенасочено поведение и сложни мисловни процеси. Тук ще се запознаем накратко само с тяхната роля в регулацията на движенията.

Функционално устройство

Базалните ганглии включват групата подкорови ядра, известни като *стриатум - опашатото ядро, путамен* и *палидум* (Фиг. 20.29). Във функционално отношение те са обединени с някои други ядра, които не принадлежат на крайния мозък, но са тясно свързани със стриатума. Това са *субталамичното ядро, substantia nigra* и някои други ядра. Палидумът от своя страна не е хомогенно ядро и се разделя на външна и вътрешна част. Подобно на него и substantia nigra се състои от два компонента - мрежеста и плътна част. Опашатото ядро и путамен се обединяват често като *неостриатум*, а палидумът се означава като *палеостриатум*.

Отделните компоненти на базалните ганглии са твърде сложно свързани както помежду си, така и с другите части на мозъка. За улеснение е удобно съставящите ядра да се разглеждат по отношение на потока на протичащата през тях информация (Фиг. 20.29). Така *предимно входни ядра са опашатото и путамена*. Повечето нервни влакна, достигащи до базалните ганглии окончават в тях. *Изходни ядра пък са вътрешната част на палидума и мрежестата част на substantia nigra*, докато плътната част на последното ядро, външната част на палидума и субталамичното ядро са вътрешни, т. е. те осъществят връзки между самите ядра на базалните ганглии, без да участвуват съществено в свързването им с външни структури.

Базалните ядра са сравнително добре проучени по отношение на медиаторите, които участвуват в синаптичното предаване. В опашатото ядро и путамена редица неврони са свързани с локални, вътрестриарни връзки и тези неврони са предимно холинергични. Невроните, които се свързват с другите ядра отделят енкефалин, веществото P и γ-аминомаслена киселина (ГАМК). Изходните ядра използват също ГАМК и това показва, че те имат задържащо действие. Плътната част на substantia nigra съдържа допаминергични неврони, които оказват

възбуждащо или задържащо действие върху невроните на стриатума.

Аферентни и еферентни връзки. Невронални кръгове. Базалните ядра получават аферентна информация предимно от кората на големите полукълба. При това за разлика от малкия мозък, който получава такава информация предимно от моторните зони и соматосензорната област на кората, базалните ядра са свързани с много по-широки области от нея. Повечето от влакната, които напускат базалните ядра окончават в таламуса и чрез него повлияват кората на големите полукълба. При това тези влияния се разпростират върху целия челен лоб. В зависимост от това коя част на кората се повлиява могат да се различат пет отделни бримки кора-базални ядра-таламус-кора: *сензомоторна, окуломоторна, дорзолатерално префронтална, орбитофронтална* и *лимбична*. Орбитофронталната и дорзолатерално префронталната бримка често се обединяват като *асоциативна бримка*. Сензомоторната и окуломоторната бримка са свързани с регулацията на движенията, докато асоциативната и лимбичната са свързани с мотивацията, емоциите, целенасоченото поведение.

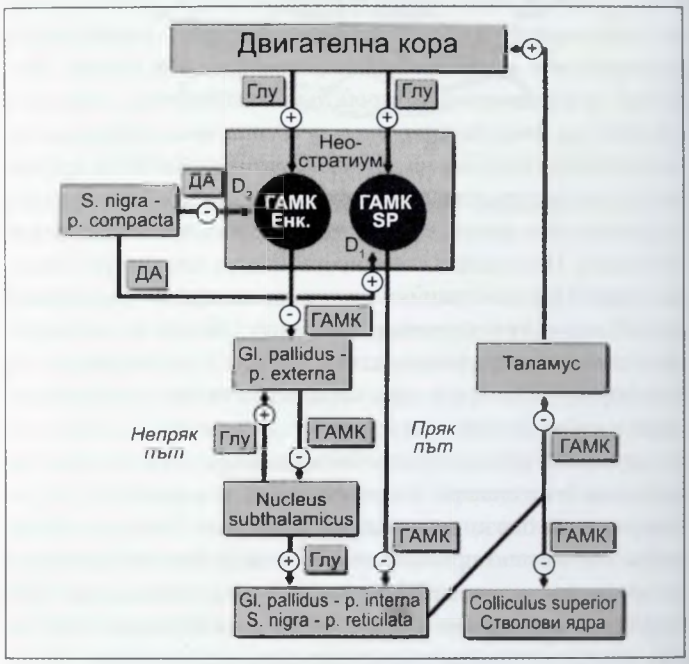
Базалните ядра са свързани непряко и с вестибуларните и ретикуларните ядра на мозъчния ствол. Характерно за връзките на базалните ядра е, че те са топично организирани - определени части на кората се свързват с определени части на базалните ядра, като между последните се запазват също топичните взаимоотношения.

Предаването на информацията между базалните ядра и мозъчната кората посредством таламуса е организирано главно в няколко невронални вериги (Фиг. 20.30). Едната е пряка: опашато ядро - путамен - изходни ядра - таламус. Другата е допълнителна, като включва неостриатум - външна част на палидум - субталамично ядро - изходни ядра. При това палидумът и субталамичното ядро си взаимодействуват като имат и възвратни връзки. Плътната част на substantia nigra въздействува в трета невронална верига като предимно задържа невроните на неостриатума и възбужда тези на палеостриатума.

Функции на базалните ядра

Двигателните функции на базалните ядра са предимно свързани с латералната система. Най-общо те се изразяват в задържане на едни движения и улесняване на други. По този начин движенията стават по-точни и по-бързи.

При изпълнение на волеви движения се оказва, че невроните на неостриатума са активни няколко милисекунди преди изпълнението на самото движение. Тяхното активиране е свързано със задържане на невроните на изходните ядра, които са активни при спокойно състояние и потискат съответните таламични неврони. По този начин активирането на неостриарните неврони има за краен ефект облекчаване на таламичните неврони и изпращането на повече възбудни импулси от тях към двигателната кора. Така съответните корови области се освобождават от задържащи въздействия и се улеснява изпълнението на даденото движение. Това действие се оприличава на потегляне с кола по нагорнище и ръчна спирачка. Спирачката трябва да се отпусне едва когато известна сила е приложена върху колелата. Основната функция на базалните ядра е да осигуряват нормален мускулен тонус, необходим за запазване на стабилното положение на тялото и да го модифицират съответно с изпълняваните в момента движения. Невроните на плътната част на substantia nigra, за разлика от тези на неостриатума, са постоянно активни и оказват модулиращо влияние върху тях. Спо-



Фиг. 20.30. Организация на базалните адра. Показани са прекия и непряк път на връзка кора-базални ядра-кора и съответните медиаторни системи. Глу- глутамат, ГАМК – γ-аминомаслена киселина, ДА – допамин, Енк. – енкефалин, SP – субстанция П, D_1, D_2 – допаминови рецептори. На схемата не е означен медиаторът вътре между невроните в неостриатума, който е предимно ацетилхолин.

Фиг. 20.31. Разстройства в двигателните функции (хемибализъм, хорея, паркинсонизъм) при увреждане на базалните ядра.

менатата по-горе допълнителна верига (външна част на палидум - субталамично ядро) дава възможност за допълнително прецизиране на изходните въздействия на базалните ядра.

Чрез връзките си с мозъчния ствол базалните ядра могат да оказват влияние и върху медиалната двигателна система и по този начин да повлияват допълнително позата и осевата мускулатура на тялото.

Промени в двигателната регулация при увреждане на базалните ядра

Сложната организация на връзките на базалните ядра предполага, че при болестно увреждане на една или друга тяхна част ще се наблюдават различни отклонения в регулацията на движенията (Фиг. 20.31). Тези отклонения до голяма част са свързани и с определени медиаторни системи, така че ако е увредена синтезата на даден медиатор, както е при *паркинсоновата болест*, можем да говорим за "молекулярно заболяване". При тази болест се засяга плътната част на substantia nigra, вследствие на което отпадат допаминергичните влияния върху неостриатума. Като резултат на това се наблюдава забавяне на двигателната активност (*брадикинезия*), повишаване на мускулния тонус (*ригидност*) и *тремор*. Последният се наблюдава при покой и изчезва при движение.

При увреждане на субталамичното ядро се наблюдава *хемибализъм - извършване на балистични безцелни движения в противоположната на увреждането част на тялото*. Поради соматотопичната организация на ядрото, хемабализъм може да има само в ръцете или краката в зависимост от това коя част на ядрото е засегната.

Загуба на неврони в неостриатума води до *хорея – подобни на танц непроизволни движения*. Те засягат предимно мускулни групи на лицето и на горните крайници. Загубата на неврони може да се дължи или на възпалително заболяване, или да бъде наследствено обусловена (както е при хореята на Хънтингтон).

Промените в двигателната активност вследствие заболявания, засягащи базалните ядра са прояви на екстрапирамидни увреждания. Трябва да отбележим, че в повечето от горните случаи се засяга не само двигателната дейност, но и интелектуалните способности, което още веднъж потвърждава многообразните функции на базалните ядра.

Обобщение

Движенията в човешкия организъм могат да се разделят на такива, свързани с позата и равновесието и такива, придвижващи отделните части на тялото. Първите включват осевата, срединно разположена мускулатура, а вторите са предимно манипулативни и се изпълняват от по-дистално, странично разположените мускули. Всички скелетни мускули се инервират от α-мотоневрони, които се явяват общ краен път за всички регулаторни въздействията и са известни още като долен мотоневрон. Нервната регулацията на движенията се осъществява на спинално и надспинално ниво с подчертан йерархичен принцип на организация, при който най-висшето звено е двигателната зона на мозъчната кора. Друга характерна особеност в регулацията на движенията е соматотопичният принцип – движенията на определени части на тялото са свързани с определени зони на съответните регулаторни звена. Според видовете движения нервната регулация може да се обособи в медиална, свързана с осевата, и латерална, повлияваща дисталната мускулатура, системи. Някои от регулаторните системи са инициализиращи и повлияват директно активността на α-мотоневроните, докато други съгласуват и координират функциите на отделните звена. Нервната регулация е организирана също в паралени, частично припокриващи се системи, което повишава значително надеждността и ефективността на регулацията.

Спиналната регулация е организирана предимно на рефлексно ниво. Най-простият рефлекс е миотатичният, който се включва при разтягане на мускулите и е свързан с поддържане на дължината на мускулите. Този рефлекс е двуневронен, моносинаптичен, с изразен сегментен характер. Той има основно значение и за поддържане на мускулния тонус. Обратният миотатичен рефлекс е свързан с поддържане силата на съкращението и заедно с миотатичния рефлекс допринася за стабилизиране на позата и плавността на движенията. Той има също и защитен характер, като предпазва двигателния апарат от извънредно мощни и силни съкращения. Флексорният рефлекс е полисинаптичен защитен рефлекс и се изразява с отдръпване на съответната част на тялото при дразнещ и увреждащ стимул. Рефлексните дъги на спиналните рефлекси заедно с междинните неврони на гръбначния мозък осигуряват готови нервни мрежи за изпълнението на различни движения, като например ходене, тичане и т.н. При увреждане на α-мотоневроните се наблюдава парализа с отпадане както на волевите, така и на рефлексните движения на засегнатите мускули.

Спиналната регулация на движенията е под контрола на низходящи влияния от мозъчния ствол и мозъчната кора. Мозъчният ствол контролира предимно съкращенията на осевата мускулатура и има основно значение за регулиране на позата, равновесието и мускулния тонус. Неговата дейност е организирана също на рефлексна основа и се проявява най-вече в позните рефлекси. Последните са свързани със запазване на положението на тялото в пространството и на нормалното положение на главата спрямо тялото. Основната сетивна информация за позните рефлекси постъпва от вестибуларния апарат, който чрез рецепторите си в макулите и полуокръжните канали дава информация съответно за наличието на линейни (включително от земното притегляне) и ъглови ускорения. Тази информация, заедно с постъпващата от зрителната и соматосетивната системи, се използува за преразпределение на мускулния тонус, така че да се запази положението на тялото, а също така и при извършването на редица позни рефлекси (реакция на приземяване, реакция на поставяне, вестибулошийни и вестибулоспинални рефлекси), както и при очните движения.

Регулацията на движенията от мозъчния ствол е под контрола и на мозъчната кора, така че позата съответствува на извършваните в момента волеви движения. Двига-

телната зона на мозъчната кора е соматотопично организирана. Тя е свързана както с осевата, така и с дисталната мускулатура. Нейната основна функция е планирането и изпълнението на волевите движения, а също двигателното обучение и памет. Влиянията на двигателната кора се осъществяват предимно чрез пирамидния път, като коровите неврони имат преки връзки с α-мотоневроните на гръбначния мозък и могат непосредствено да влияят на тяхната активност. Поради това тези неврони са известни още като горен мотоневрон. При увреждане на регулацията на движенията от мозъчната кора (пирамидната система) се получава невъзможност за изпълняване на волеви движения, но спиналните рефлекси са запазени.

Гръбначният мозък, мозъчният ствол и двигателната кора са свързани с пряко повлияване на двигателната активност (инициализиращи движенията), докато малкият мозък и базалните ядра са свързани с координацията и правилното съгласуване на движенията. Малкият мозък е свързан основно с регулиране на обхвата, скоростта и последователността на извършваните движения. Той получава информация както от мускулите и ставите, така и от мозъчната кора и поради това е в състояние да сравнява изпълнението на желаното движение и да внася нужните корекции чрез обратните си връзки с мозъчната кора и мозъчния ствол. Освен това той служи и за съхранение на готови заучени двигателни програми. При увреждане на малкия мозък движенията са възможни, но тяхната последователност, размер и обхват са нарушени. Базалните ядра са свързани с регулацията на сложните движения, като основната им функция е свързана с преразпределяне на мускулния тонус така, че желаното движение да може да се изпълни със съответните скорост и размах. Базалните ядра са основната структура, влизаща в състава на екстрапирамидната система. При увреждане на базалните ядра (екстрапирамидната система) движенията стават забавени, сковани, появяват се нови, непроизволни движения.

Литература

1. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessel, T.M. (Eds.) Principles of Neural Science, 54th ed., New York, McGraw-Hill, 2013.
2. Pierrot-Deseilligny, E., Burke, D., The circuitry of the human spinal cord. Spinal and corticospinal mechanisms of movement. Cambridge University Press, Cambridge, 2012.
3. Iosa, M., Dominici, N., Tamburella, F., Gizzi, L. Neuro-motor control and feed-forward models of locomotion in humans. Front. Hum. Neurosci. 2015
4. Lawrenson, C., Bares, M., Kamondi, A., Kovács, A., Lumb, B., Apps, R., Filip, P.,Manto, M.. The mystery of the cerebellum: clues from experimental and clinical observations. Cerebellum and ataxias, 5:8, 2018.
5. Turner, R. S., Desmurget, M. Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. Current Opinion in Neurobiology, 20:1–13, 2010
6. Lemon R. Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system [version 1; referees: 2 approved] F1000Research, 8(F1000 Faculty Rev):274, 2019.

БОДЪРСТВУВАНЕ И СЪН 21.

Възможността за активно взаимодействие с околния свят се обуславя от способността за осъзнаване на постъпващата чрез сетивните системи информация и като резултат от това - извършването на съответни действия. Тази възможност зависи съществено от състоянието на нервната система и се обуславя от такива сложни процеси като вниманието и съзнанието. В този смисъл може да разграничим две основни състояния на нервната система – *бодрост* и *сън*. Състоянието на сън се характеризира с физически и психически покой на организма, безсъзнание и намалена способност за реагиране на дразнене. Обратно, състоянието на проявено внимание, осъзнаване и възможност за активно поведение се означава като бодрост. И двете състояния се определят от активността на нервната система и поради това може да различим активност по време на сън и активност по време на бодърствуване. Между тези две състояния съществуват редица преходни състояния на активност и яснота/замъгленост на съзнанието. Способността за осъзнаване и активно поведение е променена и при някои патологични състояния. Така например при *кома* са загубени способността за движение, възприятие и осъзнаване. За разлика от естествения сън обаче, при комата няма периодична смяна със състояние на бодрост и не е възможно излизане от кома дори и при прилагане на силни сетивни дразнения, докато естественото състояние на сън е спонтанно обратимо и периодично се сменя със състояние на бодрост.

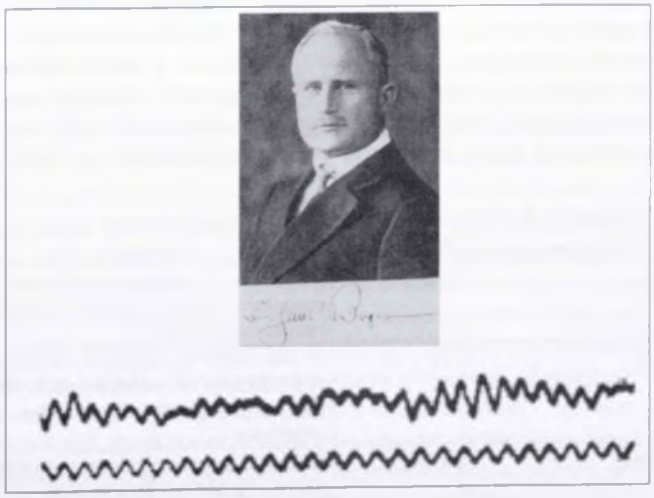
Основен критерий за активността на нервната система е способността за взаимодействие с външния свят. В този смисъл основни се явяват редица поведенчески характеристики – невъзприемчивост към външни дразнения, двигателна активност, характерна поза и т. н. Дълго време се е смятало, че състоянието на сън е състояние на задържане и поради това на съня се е гледало като на пасивен процес, който, както физическият покой при скелетните мускули, позволява възстановяване работоспособността на нервната система. В действителност *сънят не е задържане, а активен процес* и в този смисъл *нервната система, подобно на отделителната, сърдечносъдовата, дихателната и други системи функционира без почивка.*

В регулирането на състоянието на бодрост и сън участвуват различни мозъчни структури. Определени части от мозъчната кора повлияват предимно преработката и осъзнаването на сигналите от околния свят и така определят *съдържанието на съзнанието*. Редица подкорови структури са свързани с регулирането на активността на мозъчната кора и поради това определят *яснотата на съзнанието*. В състояние на бодрост съдържанието на съзнанието съответствува на получената чрез сетивните системи информация и яснотата на съзнанието позволява активно отношение към тази информация. В състояние на сън тези взаимодействия са променени, активното отношение към външния свят е намалено, а в зависимост от съдържанието на съзнанието може да имаме две основни разновидности на съня – *сън със сънуване* и *сън без сънуване*.

За успешното изучаването на състоянието на съня в двете му разновидности и смяната му със състоянието на бодрост е необходимо да се използват методи, които от една страна да отразяват активността на мозъчната кора, а от друга страна да могат да отчитат и взаимодействието между корови и подкорови структури. В това отношение особено значение имат методите, основаващи се на биоелектричната активност на мозъка, тъй като тя отразява обективно дейността на различни отдели от централната нервна система и техните взаимни влияния.

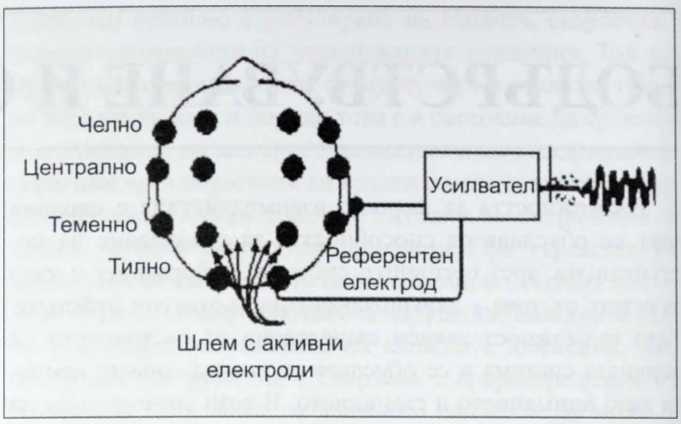
Биоелектрична активност на мозъка

Опити за регистриране на биоелектричната активност на мозъка са правени още през 19-и век, но едва във втората четвърт на миналото столетие Ханс Бергер успява да запише тази активност с поставени на скалпа електроди и така полага началото на клиничната електрофизиология (Фиг. 21.1). Бергер нарича метода *електроенцефалография*, а самия запис - *електроенцефалограма* (*ЕЕГ*). За регистриране на електроенцефалограмата се използват множество електроди, обикновено 8 -16, поставени на различна места на скалпа по определена схема (*монтаж*, Фиг. 21.2). Полученият запис отразява спонтанната биоелектрична активност на мозъка и се регистрира като вълнообразни колебания в биопотенциала с малка амплитуда (10 - 100 μV). Тези колебания, в зависимост от честотата си биват *алфа (α), бета (β), тета (θ) и делта (δ) вълни* (Таблица 21.1). Обикновено, колкото честотата на вълните е по-висока, толкова амплитудата им е по-малка. Какви



Фиг. 21.1. Ханс Бергер записва за пръв път биоелектрична активност от мозъка с електроди, поставени на скалпа. Показан е оригиналният запис, като горната крива е самата ЕЕГ, а долната крива е синусоида, която се е използувала за отчитане на времето.

вълни преобладават в ЕЕГ на израсналия индивид зависи от мястото на записващите електроди и от състоянието на нервната система. Така например α-вълните се наблюдават в спокойно будно състояние и при затворени очи, като са най-добре изразени при отвеждания от тилната и теменната област. При отваряне на очите α-вълните се заместват с β-вълни, което се означава като "*десинхронизация*", тъй като последните са с по-голяма честота и записът изглежда по-малко ритмичен (Фиг. 21.3). Обратно, при затваряне на очите, отново се появява α-ритъм ("*синхронизация*"). β-вълните се наблюдават в будно състояние, но когато лицето е с отворени очи или изпълнява някаква мисловна или друга задача. Вълните с ниска честота у възрастен индивид обикновено се наблюдават по време на сън. Тъй като ЕЕГ отразява мозъчната активност, можем да говорим за α-активност, когато в записа преобладават α-вълните, за β-активност, при преобладаване на β-вълните и т. н. Зависимостта на отразената в ЕЕГ биоелектрична активност от състоянието на мозъка се проявява и в характерни особености на записа във връзка с *възрастта, степента на активност, фазите на съня, патологични състояния*.



Фиг. 21.2. За отвеждане на ЕЕГ се използват електроди, разположени по определена схема върху скалпа. Отвежданията могат да бъдат между два активни електрода (биполярни) или между един активен и един референтен електрод (монополярни), както е показано на схемата.

Фиг. 21.3. Видове вълни в електроенцефалограмата. Ефект от затваряне и отваряне на очите. За повече подробности в текста.

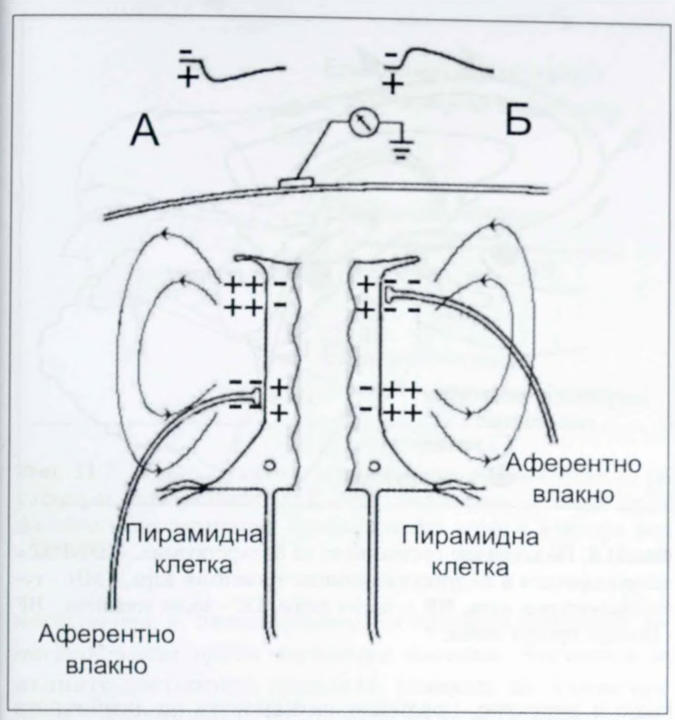
Трябва да се изтъкне, че отделният запис е комбинация от няколко различни вълни, като точното им разпределение може да се получи чрез спектрален анализ. Освен споменатите вълни в електроенцефалографския запис могат да се наблюдават подобни на акционни потенциали колебания (*спайкове*), участъци с увеличаваща се и намаляваща амплитуда (*вретена*), комбинация от *остра и заоблена вълна*, двуфазни остри колебания (*К-комплекси*) и т. н.

Произход на електроенцефалограмата. ЕЕГ се генерира в мозъчната кора и представлява сумарен отговор от електрични явления, съпровождащи дейността едновременно на множество неврони. От различните видове неврони пирамидните клетки са с най-голямо значение за генерирането на ЕЕГ. Техните дендрити са ориентирани перпендикулярно към повърхността на мозъчната кора. Това позволява генерирането на променлив дипол в зависимост от мястото на активните в даден момент синапси - близо до сомата или към периферията на пирамидните клетки (Фиг. 21.4). До пирамидните неврони непрекъснато достигат ритмични импулси от различни участъци на централната нервна система и това определя честотата на записваните колебания в потенциала. Особено голямо значение в това отношение имат импулсите, идващи от таламуса.

Таблица 21.1 Основни вълни в електроенцефалограмата

Вълни/активност	Честота, Hz	Топичност	Характеристика
α	8 -12	Най-добре се отвеждат от тилната и от теменната област; по-добре изразени в дясната хемисфера	Амплитудата е в границите на 20 – 60 μV. Напълно проявена при буден индивид със затворени очи. Прекъсва се при ангажиране на вниманието, почти напълно изчезва при отваряне на очите
β	13 - 30*	В зависимост от мястото на регистриране се подразделя на челна активност, обширна (разпространена) активност и тилна активност	Челно регистрираните β -вълни се блокират при извършване на движения; тилните се активират при отваряне на очите
θ	4 -7	Записват се от челните и слепоочните области в началните фази на съня	Рядко се наблюдават при възрастни в будно състояние; появата им е свързана с локални или общи патологични процеси
δ	> 4	Записват се от различни области; локалната им поява е най-често патологична	Наблюдават се у деца и по време на дълбоките фази на съня при възрастни

*Обхватът на β-вълните според някои класификации е по-широк (до 120 Hz) и се дели на нискочестотен (σ), средночестотен (β) и високочестотен (γ). Последните се смята, че отразяват предимно процесите на осъзнаване и когнитивните функции.



Фиг. 21.4. Произход на електроенцефалограмата. Показана е една и съща пирамидна клетка, която в зависимост от условията е активирана повече в основата (А) или в периферията (Б) на дендритното си разклонение. Това създава условия за генериране на променлив дипол. Тези промени се разпространяват и достигат, макар и твърде отслабени до кожата на скалпа, от където могат да се регистрират с макроелектроди.

ЕЕГ намира широко приложение при изследване на мозъка, както за клинични, така и за научни цели. В началото тя се е използувала особено много като средство, позволяващо локализацията на съответни патологични процеси. Понастоящем, с въвеждането на по-точни методи (ядрено-магнитен резонанс, компютърна томография и др.), ЕЕГ се използува много по-ограничено за тази цел. *Нейното значение обаче е незаменимо при изследване на епилепсията във всичките й форми.* ЕЕГ се прилага особено много и за изследване на състоянията с променено съзнание, а също и за различните фази и форми на съня. Тя се използува също и за проследяване на мозъчните функции при отравяния, черепно-мозъчни травми, фармакологични повлиявания, в психологията и психиатрията.

С електроди, поставени на скалпа, могат да се регистрират и биопотенциали от мозъка, свързани с определени събития. Тяхната амплитуда, в сравнение със спонтанната биоелектрична активност на мозъка, отразена в ЕЕГ, е много по-малка (от порядъка на няколко микроволта) и поради това трябва да се използуват специални методи за сумиране и осредняване. Такива потенциали могат да се регистрират след определено сетивно дразнене - т. н. *предизвикани потенциали*, или при осъществяването на някаква двигателна или друга задача: *събитийно свързани потенциали*. Записването и анализът на подобни биопотенциали дават възможност за обективно изучаване на сетивните, двигателните и когнитивните функции на централната нервна система.

Ретикуларна формация – възходящи и низходящи влияния

Зависимостта на ЕЕГ от нивото на активност на мозъка е дало възможност за обективно изследване на ролята на различни части от централната нервна система за съня и нивото на внимание и съзнание. Първоначални изследвания са показали, че прекъсване на потока на сетивната информация на нивото на мозъчния ствол у животни води до състояние, сходно до съня по електроенцефалографски критерии. По-късни изследвания са показали, че от значение е прекъсването както на сетивната информация, така и на активността на определени участъци от мозъчния ствол. Тези участъци влизат в състава на ретикуларната формация и стимулирането им води до преминаване от състояние на сън в бодрост, поради което се обединяват в *ретикуларна активираща система* (*РАС*). *Ретикуларната формация* включва множество невронални общности, които *не са свързани със специфичните сетивни или двигателни ядра на черепномозъчните нерви и са сравнително дифузно разпределени по продължение на мозъчния ствол* от продълговатия мозък до междинния мозък. Тъй като тези неврони не образуват ясно ограничени ядра, по традиция те се разделят на *срединна* (n. raphe), *медиална* и *латерална група*. Латералната група е изградена от по-малки неврони и е свързана предимно с аферентни (сетивни) функции, докато медиалната е с по-големи неврони и участвува предимно в регулацията на движенията. Така влиянията на ретикуларната формация могат да се разделят на *възходящи* (сетивните) и *низходящи* (двигателните). Съществена особеност в невроните на ретикуларната формация е наличието на силно разклонени аксони (откъдето идва и наименованието й), често изпращащи възходящи и низходящи разклонения. Харктерно за невроните с аферентни функции е, че те не участвуват в предаването на точно определен вид сетивна информация, а са *полимодални*. Това означава, че те получават информация от различни сетивни системи и по този начин *дават информация не за вида на сетивното дразнене, а за степента на сетивна стимулация*.

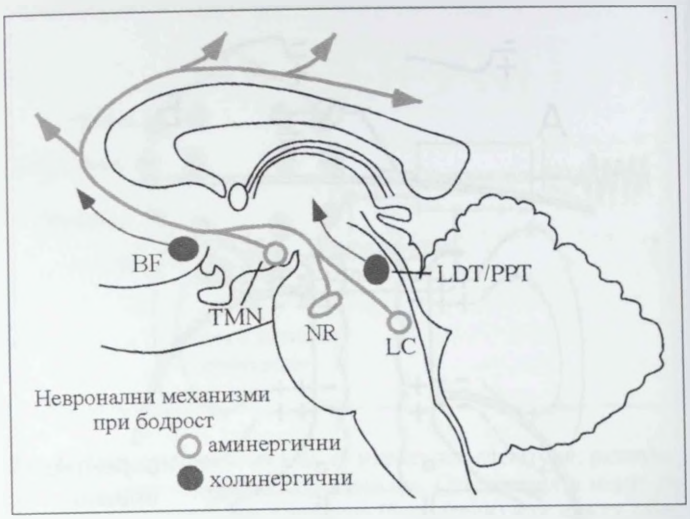
Класическото разделяне на функциите на ретикуларната формация на възходящи и низходящи влияния е твърде елементарно. От една страна невроните, участвуващи в регулиране на движенията оказват влияния върху дейността не само на гръбначния мозък, но и на малкия мозък, базалните ядра, а също и на определени зони от кората на големите полукълба. От друга страна сетивните неврони не само предават информация към висшестоящи отдели на нервната система, но могат да повлияват и функциите на гръбначния мозък. Типичен пример в това отношение е еферентният контрол на болката. Поради това в много случаи невроните на ретикуларната формация се разделят в зависимост от невромедиатора, който отделят - допаминергични, норадренергични (групирани предимно в *locus coeruleus*), серотонинергични (основно в *nuclei raphe*), холинергични.

Голяма част от невроните на ретикуларната формация изпращат импулси към таламуса и чрез влиянието на таламокортикалните неврони върху възбудимостта на мо-

Фиг. 21.5. Механизъм на действие на ретикуларната активираща система за поддържане на будно състояние. За повече обяснения виж текста.

ръчната кора повлияват състоянието на съзнанието, включително на бодрост и сън. Това означава, че РАС изпълнява своите функции заедно с определени структури на таламуса като една обща *разширена ретикуло-таламична активираща система*. Таламокортикалните неврони оказват възбуждащо действие върху мозъчната кора. Те обаче от своя страна са подложени на задържащи влияния от n. reticularis на таламуса и на възбудни влияния от холинергични неврони на ретикуларната формация. Последните от своя страна задържат невроните на n. reticularis. По този начин холинергичните неврони участвуват в своеобразен контролиращ възбудимостта кръг тип "врата" (Фиг. 21.5). При това трябва да се отбележи, че когато таламокортикалните неврони са хиперполяризирани, те проявяват ритмична активност със сравнително бавна честота.

Описаните взаимодействия стоят в основата на регулиране състоянето на съзнанието и определят до голяма степен преобладаващите ритми в ЕЕГ при различни състояния на съзнание, бодрост и сън. Предполага се, че при нормално будно състояние специфичните сетивни пътища активират неспецифичните латерално разположени невронални групи на ретикуларната формация. Те от своя страна въздействуват върху срединно разположените неврони на РАС и посредством съответните неврони на таламуса оказват възбуждащото си въздействие върху кората. Аминергичната и холинергичната са основните медиаторни системи, участвуващи в поддържане на състоянието на бодърствуване (Фиг. 21.6). Аминергичната система включва няколко различни медиаторни системи – хистаминергична, допаминергична, норадренергична, серотонинергична. Те заедно с холинергичната система стимулират таламокортикалните неврони, а чрез тях, а



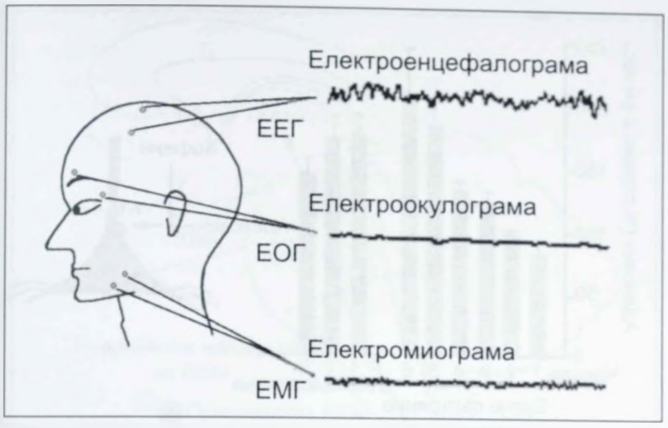
Фиг.21.6. Поддържане състоянието на бодърствуване. LDT/PPT - латеродорзални и педункулопонтинни тегментни ядра, TMN - туберомамиларни ядра, NR – nuclei raphe, LC - locus coeruleus, BF - базален преден мозък.

също и директно, повлияват активността на лимбичната система, амигдалата и мозъчната кора. Аминергичната система допълнително потиска ГАМК-ергичните и галанинергичните неврони във вентролатералната преоптична област на хипоталамуса. Състоянието на бодърствуване допълнително се повлиява и от невропептид S. Последният се отделя от група неврони в близост до locus coeruleus и въздействува върху неврони в различни части на мозъка, като повишава състоянието на бодрост, потиска съня и намалява състоянието на тревожност.

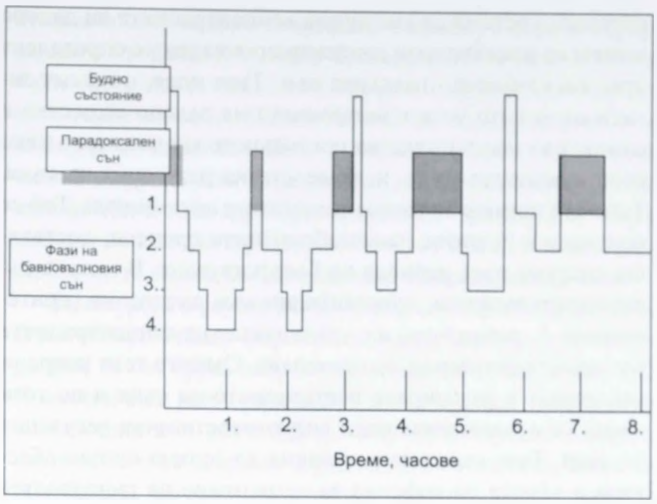
Състояние на сън

Изучаване състоянието на сън дълго време е било затруднено поради липсата на обективни методи за изследване и е било предмет главно на философията и психологията. С въвеждането на електроенцефалографията започва нов етап в изследването на съня и особено на физиологичните му прояви и механизми. За обективно изследване се използва не само запис на ЕЕГ, но и едновременното регистриране на очните движения, ЕМГ, ЕКГ, дишане (Фиг. 21.7). По този начин могат да се проследят и съпоставят промените в редица органи и системи по време на съня заедно с промените в съзнанието. Промените в ЕЕГ са дали основание за разделянето на съня на два основни вида и подразделянето му на съответни фази. За единият вид сън е характерно преобладаването на бавни вълни в ЕЕГ (*бавновълнов сън*), докато електрическата активност на мозъка при другия вид сън е близка до тази при будно състояние, поради което той е известен като *бързовълнов сън* или "*парадоксален сън*". При този вид сън се наблюдават бързи очни движения и поради това той се означава и като REM (Rapid Eye Movements), а бавновълновият сън – като NREM (Non-REM).

Проследяването на настъпващите по време на сън промени в ЕЕГ показват, че сънят започва като бавновълнов сън. В началото се наблюдава *намаляване на*



Фиг. 21.7. За проследяване състоянието на сън най-често се регистрират едновременно ЕЕГ, ЕМГ, окулограма и някои други физиологични параметри. Комбинираният запис е известен като *сомнограма*.



Фиг. 21.8. Фази на съня; подробности в текста.

честотата и амплитудата на преобладаващите непосредствено преди заспиване α-вълни. Честотата на вълните постепенно намалява, появяват се "*сънни вретена*", *К-комплекси.* Въз основа на тези промени в ЕЕГ бавновълновият сън се разделя на 4 фази, като "сънните вретена" и К-комплексите преобладават в различни съотношения във втората и третата фаза, а в четвъртата фаза преобладават бавните *δ-вълни.* Дълбочината на съня се преценява по силата на съответен дразнител, предизвикваща събуждане - *праг за събуждане.* Прагът за събуждане е най-висок през четвъртата фаза на бавновълновия сън, т. е. колкото сънят е по-дълбок, толкова честотата на преобладаващите в ЕЕГ вълни е по-ниска.

В началото на нощния сън спящият преминава през изброените фази сравнително бързо до достигане на четвъртата фаза (Фиг. 21.8). Освен характерната ЕЕГ се наблюдават промени и в редица физиологични показатели - дишането и сърдечната дейност се забавят, мускулният тонус намалява, кръвното налягане спада (Таблица 21.2). Около 90 минути след началото на съня ЕЕГ се променя отново като преминава обратно през споменатите фази на бавновълновия сън и става подобна на тази при будно състояние. Заедно с това се наблюдава и появата на бързи очни движения. Това показва преминаване от бавновълнов в парадоксален сън. Дишането и сърдечната честота стават променливи и наподобяват промените при будно състояние, при мъжете се наблюдава ерекция. Мускулният тонус обаче намалява още повече. Терморегулаторните механизми стават неефективни (Таблица 21.2). Периферните прояви до голяма степен съответствуват на симпатикова, докато при бавновълновия сън те са по-близки до парасимпатикова стимулация. Прагът за събуждане е още по-висок, ако се използуват индиферентни стимули, но за стимули с важно за лицето значение е понижен. Този вид сън продължава около 20-25 минути, след което целият цикъл се повтаря. В хода на нощта се наблюдават около 4-5 такива цикъла, като в началото се преминава през всички фази на бавновълнов сън, но към края на нощта може да се премине към парадоксален сън още от трета или втора фаза. При събуждане на спящия по време на бавновълновия сън състоянието на съзнанието обикновено се описва като мислене, докато при парадоксалния сън в по-голямия брой случаи се описва като *сънуване.* Голяма част от кошмарните сънища обаче са по време на бавновълновия сън. Характерно е, че споменът за съответния сън е сравнително кратък (обикновено около 10 минути), поради което голяма част от сънищата по време на нощта не могат да се припомнят след ставане от сън. Събуждането от бавновълнов сън често е свързано с краткотрайна (до няколко секунди) объркаността за време и място, докато от парадоксалния сън човек се пробужда с напълно ясно съзнание.

Регулиране на състоянието на бодърствуване и сън

Може да се предположи, че при нормална активност на

Таблица 21.2. Характерни особености на бавновълновия и парадоксалния сън

Показател	Бавновълнов сън, NREM	Парадоксален сън, REM
Преобладаващи вълни в ЕЕГ	Бавни, сънни вретена, К-комплекси	Бързи, подобни на будно състояние
Сърдечна честота	Забавена	Ускорена, неправилна
Дишане	Ритмично	Неправилно
Терморегулация	Ефективна	Неефективна
Кръвно налягане	Понижено	Повишено, нестабилно
Мускулен тонус	Намален	Силно намален
Очни движения	Бавни, "търкалящи се"	Бързи, чести
Описание при събуждане	Мислене	Сънуване
Състояние при събуждане	Неориентирано	Напълно ориентирано

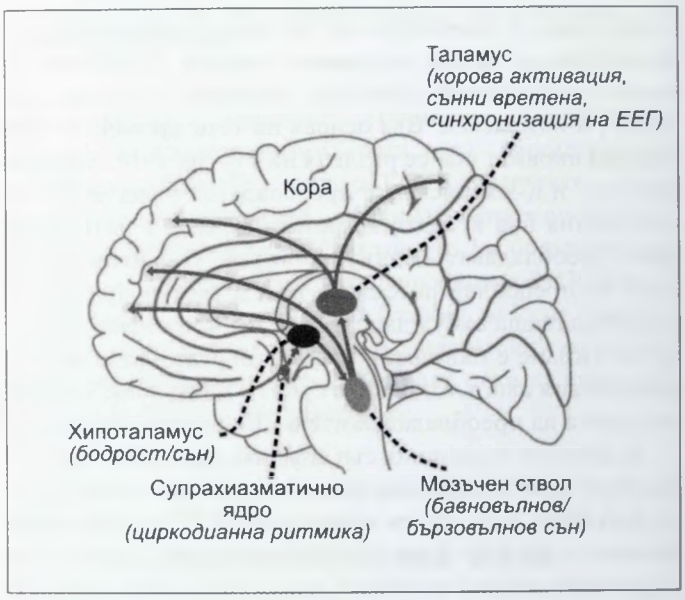
нервната система се увеличава концентрацията на дадено вещество и когато тази концентрация надмине определена прагова стойност, настъпва сън. Тази идея, че сънят зависи от нивото на концентрацията на дадено вещество и спомага за поддържане на постоянното му плазмено ниво стои в основата на т. н. хомеостазна регулация на съня. Типичен пример за такова вещество е *аденозинът*. Той се получава в резултат на метаболитните процеси, доставящи енергия през периода на бодърствуване. В мозъка съществуват неврони, чувствителни към аденозина (притежаващи A_1 рецептори) и с увеличаване на концентрацията му тяхната активност се повишава. Същите тези неврони участвуват в регулиране настъпването на съня и по този начин се осъществява един вид хомеостатична регулация на съня. Тази схема на регулация до голяма степен обяснява и ефекта на кофеина за намаляване на сънливостта (Фиг. 21.9).

Освен аденозина съществуват и други вещества, които са свързани с настъпването на съня - невропептиди, интерлевкини, липополизахариди, серотонин. Някои от тези вещества участвуват и в имунната защита на организма и това показва, че сънят вероятно има значение и за поддържане нормалното функциониране на тази система. Независимо от дългогодишните изследвания досега не е намерено веществото, за което със сигурност да се твърди, че е регулаторът за съня. Освен по споменатия хомеостатичен механизъм сънят се регулира и в зависимост от периодичните промени във функциите на организма. Това е т. н. *циркадианна регулация*, която ще бъде разгледана по-нататък.

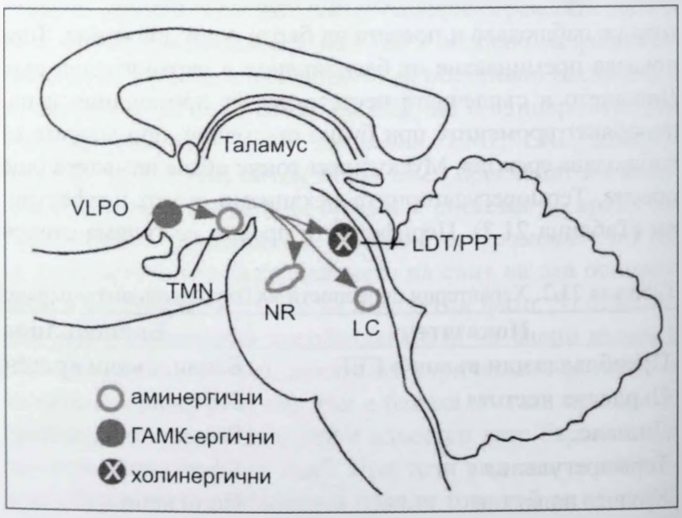
Независимо дали регулацията на съня е по хомеостатичен или циркадианен начин, тя става чрез едни и същи невронални механизми и се осъществява от взаимодействието между неврони на ретикуларната формация (РАС), хипоталамуса и мозъчната кора (Фиг. 21.10). Настъпването на съня, като промяна в състоянието на съзнанието, също зависи от тези взаимодействия и съответно от активността на части от нервната система, които могат да ги променят. За определяне на частите от централната нервна система, които имат значение за възникването, поддържането и смяната на видовете сън са правени редица опити при животни с прерязване на определени участъци на мозъка и съответно прекъсване на връзките им с други участъци, дразнене на определени области, локално прилагане на дадени вещества. Оказало се е, че за настъпване и регулиране на състоянието на сън основна роля играят определени области от ретикуларната формация в мозъчния ствол, участъци от междинния мозък и лимбичната система. В последно време все повече данни сочат, че основна роля в регулирането на състоянието бодърствуване/сън играе хипоталамусът и особено вентро-латералната преоптична област в предния хипоталамус и туберомамиларното ядро и областта около форникса в задния хипоталамус.

За настъпването на бавновълновия сън особено значение имат предният хипоталамус със съседните му области и медуларната ретикуларна формация (Фиг. 21.11). Вентролатералната преоптична област е активна по време на съня, като осъществява моносинаптично ГАМК-ергично потискане на активността на аминергичното туберомамиларно ядро (хистаминергично, активиращо), а също и на моноаминергичните центрове на ретикуларната формация (l. coeruleus, n. raphe). Предполага се, че ядрото на tr. solitarius също до-

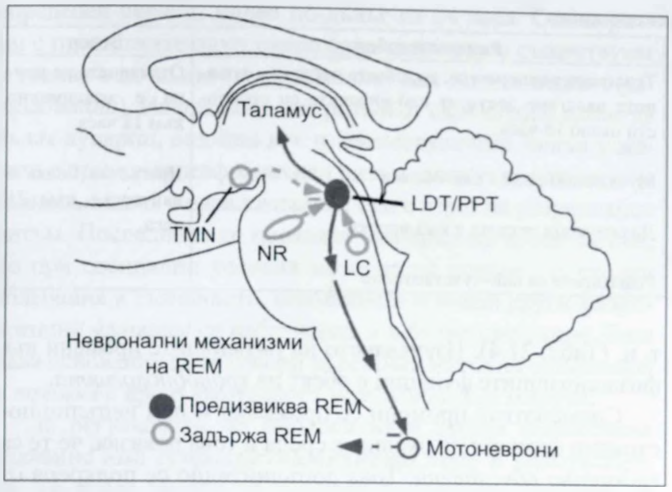
Фиг. 21.9. Промяна в концентрацията на аденозина в кръвта в зависимост от състоянието бодърствуване и сън. Кофеинът блокира действието на аденозина върху невроните, притежаващи A_1 рецептори.



Фиг. 21.10. Структури (показани с пунктир), участвуващи в регулацията на бавновълновия и парадоксалния сън.



Фиг. 21.11. Структури, участвуващи в регулацията на бавновълновия сън.LDT/PPT - латеродорзални и педункулопонтинни тегментни ядра, TMN - туберомамиларни ядра, NR – nuclei raphe, LC - locus coeruleus, BF - базален преден мозък., VLPO - вентролатерална преоптична област



Фиг. 21.12. Регулиране на съня с бързи очни движения (REM). LDT/PPT - латеродорзални и педункулопонтинни тегментни ядра, TMN - туберомамиларни ядра, NR – nuclei raphe, LC - locus coeruleus, VLPO - вентролатерална преоптична област.

принася за потискане активността на РАС и за настъпването на съня. Това ядро и съседните му области от ретикуларната формация са свързани чрез области в средния мозък с таламуса, хипоталамуса, орбитофронталната кора и лимбичната система. Наличието едновременно на няколко "центрове на съня" показва, че между тях трябва да съществува добра координация. Предполага се например, че при разстройство на съня променените въздействия от ядрото на tr. solitarius върху лимбичната система могат да доведат до промени във вегетативните функции. Също така, при неправилно съгласуване в работата на различните центрове може да настъпят бързи смени в състояние на бодрост и сън, което да стои в основата на сомнамбулизма и кошмарите.

За регулиране на парадоксалния сън главна роля играе ретикуларната формация в областта на моста. Намиращите се там неврони (т. нар. педункулопонтинно ядро) са холинергични и чрез въздействието си върху таламуса активират мозъчната кора (Фиг. 21.12). Тази зона е известна като "включваща" парадоксалния сън. Едновременно с това тя задържа норадренергичните неврони на locus coeruleus и двигателните ретикулоспинални пътища. Последното стои в основата на потиснатия мускулен тонус по време на парадоксалния сън. В ЕЕГ се наблюдават и характерни понто-геникуло-окципитални вълни. Смята се, че те отразяват активирането на зрителната кора, което съпровожда обработката на образите по време на сънуване. Подобни вълни се получават и при стимулиране на амигдалата, което е свързано с емоционалната окраска на сънищата. Постепенно активността на невроните на педункулопонтинното ядро намалява, а заедно с това и задържащото им действие върху аминергичните невроните на *locus coeruleus* (а също и на серотонинергичните неврони на *n. raphe dorsalis*). Повишаването на норадренергичните влияния от *locus coeruleus* потиска активността на понтинните ядра, което води до преустановяване на парадоксалния сън и това ядро се схваща като "изключващ" парадоксалния сън център. По описания начин се осъществява цикличната смяна на бавновълнов с парадоксален сън.

Важна роля в реулиране на състоянието на бодрост и сън играе областта около форникса в задния хипоталамус. Намиращите се там група неврони произвеждат *хипокретин* I и II (известни още като орексин А и В) и изпращат възбуждащи въздействия към различни области на централната нервна система като са свързани с регулиране на апетита, енергийния баланс, вегетативната нервна система, регулацията на състоянието на бодърствуване и сън, двигателната активност. Хипокретинергичните неврони стабилизират аминергичните и холинергичните невронални кръгове, допринасящи за поддържане на състоянието на бодрост. От своя страна, хипокретинергичните неврони получават задържащи въздействия от страна на вентролатералните ядра в предния хипоталамус и възбуждащи въздействия от страна на лимбичната система, базалната част на предния мозък, супрахиазматичното ядро. Намаляване на стимулиращите въздействия от страна на супрахиазматичното ядро (основен регулатор на циркадианната ритмика) и базалната част на предния мозък (натрупване на аденозин) води до намаляване активността на хипокретинергичните неврони и заедно с повишената активност на вентролатералните преоптични ядра в предния хипоталамус води до настъпване на съня. Намалената хипокретинергична активност също допринася и за регулиране на съня с бързи очни движения, тъй като влияе върху активността на понтинните ядра и аминергичната им регулация от ядрата на ретикуларната формация.

Ясно е, че състоянието на сън и бодърствуване и различните фази на съня се определят от баланса в активността на различни невронални системи и съответните медиаторни системи, като "ключът" за превключване между състоянието на бодрост и сън се намира в хипоталамуса. По време на бодрост преобладава аминергичната и холинергична активност, по време на бавновълнов сън аминергичната ситема е потисната, докато ГАМК-ергичната система е активна, а по време на сън с бързи очни движения холинергичната система се активира при почти пълно потискане на аминергичната система (Табл. 21.3). Основен регулатор се явява хипокретинергичната система, която е активна по време на бодърствуване и потисната по време на сън. Разстройството в баланса на тези взаимодействия води до съответни промени в регулацията сън/бодърствуване. Това може да се прояви с трудно заспиване и поддържане на съня (ГАМК-ергичната система). В други случаи, при нарушаване на хипокретинергичната система може да се наблюдава дневна сънливост (*нарколепсия*) и намален мускулен тонус (*катаплексия*). Смята се, че серотониновата система участвува в поддържане тонуса на горните дихателни пътища и при разстройство на тази система може да се получи

Таблица 21.3. Медиаторни системи, участвуващи в регулацията на сън и бодърствуване

Медиатори	Бодрост	NREM	REM
Амини (LC, NR, TMN)	++	+	0
Ацетилхолин (LDT/PPT, VLPO, подкорие)	++	0	+
Орексин/хипокретин (хипоталамус)	+	0	±
ГАМК (VLPO)	0	+	+

LDT/PPT - латеродорзални и педункулопонтинни тегментни ядра, TMN - туберомамиларни ядра, NR – nuclei raphe, LC - locus coeruleus, VLPO - вентролатерална преоптична област, ГАМК – γ-амино-маслена киселина, REM – сън с бързи очни движения, NREM – бавновълнов сън.

Таблица 21.4. Някои характерни промени в зависимост от времето в денонощието

Втора половина на нощта	Сутрин – 6 часа	Ранен следобед	Вечер
Нивото на соматотропния хормон е най-високо около 1 часа сутринта	Нивото на инсулина е най-ниско	Телесната температура, пулсовата честота и кръвното налягане достигат най-високите си стойности около 16 часа.	Отделянето на урина е максимално към 18 часа
T_4 лимфоцитите са с най-висока стойност около 2 часа сутринта	Кръвното налягане и сърдечната честота започват да се покачват	Мускулната сила е най-голяма	Прагът за болка е най-нисък към 21 часа
	Нивото на мелатонина започва да спада, нивото на кортизола се покачва	Дихателната честота е най-висока	
		Рефлексите са най-чувствителни	

обструктивна сънна апнея (запушване на горните дихателни пътища вследствие колапс на меките тъкани поради намален мускулен тонус). При недостатъчност на допаминергичната система може да се наблюдава т.н. *синдром на неспокойните крака* (парестезии, последвани от желание за движение на крайниците) и т.н.

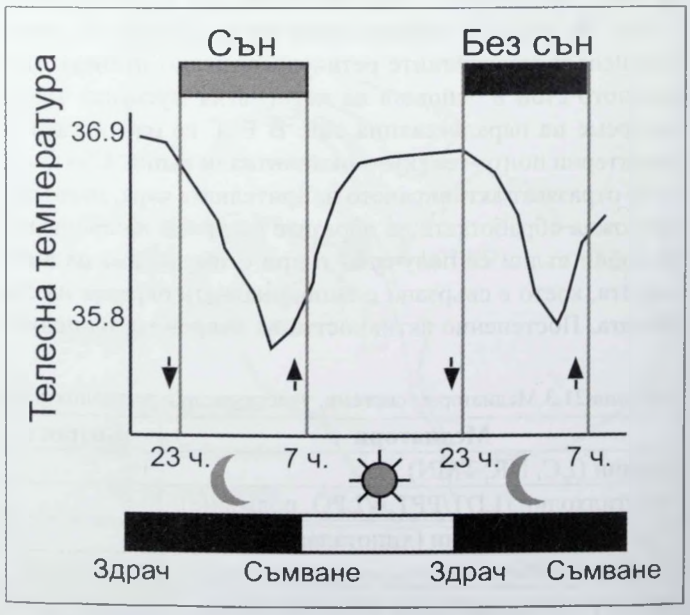
Функции на съня. Независимо от многообразните прояви, сложните механизми и сравнително големия период от време, което прекарваме в сън, функциите и физиологичното значение на съня не са изяснени. Най-общо предполагаемите функции могат да се обединят в няколко групи: а) възстановяване работоспособността на организма (особено на двигателната и нервната система), б) възстановяване на метаболитните ресурси, в) предотвратяване на излишен енергоразход по време, когато външните условия налагат покой, г) допълнителна обработка на постъпилата при будно състояние информация и консолидиране на паметта, д) подобряване защитните (имунни) реакции. При това тези функции не се поемат еднакво от двата вида сън. Смята се, че бавновълновият сън е свързан предимно с възстановяване и съхранение на енергийните ресурси на организма, докато парадоксалният сън е особено важен за работата на нервната система. Предполага се, че последният е важен не само за затвърдяване на паметта, но чрез активността по време на сънуване се спомага за изработване на готови програми за действие спрямо ситуации, които още организмът не е срещал. В този смисъл е особено показателно съотношението на бавновълновия спрямо парадоксалния сън в хода на индивидуалното развитие. Новороденото прекарва повече от 2/3 от времето в сън, като над 50 % от това време е парадоксален сън. При израстналия индивид общото време на съня е около 6 - 8 часа в денонощие, като дялът на парадоксалния сън е около 20 %. Значението на парадоксалния сън се проявява особено добре при селективно лишаване от него. Това може да стане ако спящото лице се буди винаги, когато (по електроенцефалографски данни) преминава в парадоксален сън. В такива случаи при даване на възможност за необезпокояван сън, по-голямата част от времето на спане се прекарва в състояние на парадоксален сън.

Биологични ритми

Като периодично повтарящо се явление сънят е типичен пример за биологичен ритъм, който се изразява в промяна на степента на съзнанието в хода на денонощието. Много други функции търпят подобни колебания - телесната температура, отделянето на кортизол, екскрецията на калий и т. н. (Табл. 21.4). Изучаването на ритмичните промени във физиологичните функции е обект на *хронобиологията*.

Споменатите промени се проявяват и при напълно постоянни фактори на околната среда и това показва, че те са *ендогенно обусловени*. Това допълнително се подкрепя от факта, че някои от тях се проявяват на определени етапи от развитието на организма. Така например, при новороденото редуването на сън и бодърствуване е хаотично и едва след 6-тата седмица започва да следва някаква периодичност, която напълно се проявява към 4-ия месец. Менструалният цикъл при жената се проявява само през активния репродуктивен период от живота. Независимо от ендогенната си природа биологичните ритми допълнително могат да се видоизменят от факторите на околната среда, които играят ролята на *синхронизатори* (Фиг 21.13). В това отношение най-голямо значение имат промените в светлината, околната температура, а за човека и социалните фактори. Светлината е най-мощният синхронизатор и нейното влияние бърху биоритмите се осъществява както по нервен път чрез съответни нервни пътища от ретината, така и по хуморален път чрез отделянето на хормони (*мелатонин*) и въздействието върху фоторецепторни протеини (*криптохроми*), намиращи се в тъканите.

При липса на външни синхронизатори съответният ритъм се извършва с присъщата му ендогенна честота. За много функции ритъмът е с продължителност около едно денонощие, поради което говорим за *циркадианни ритми*. При повечето лица циркадианните ритми са с ендогенно



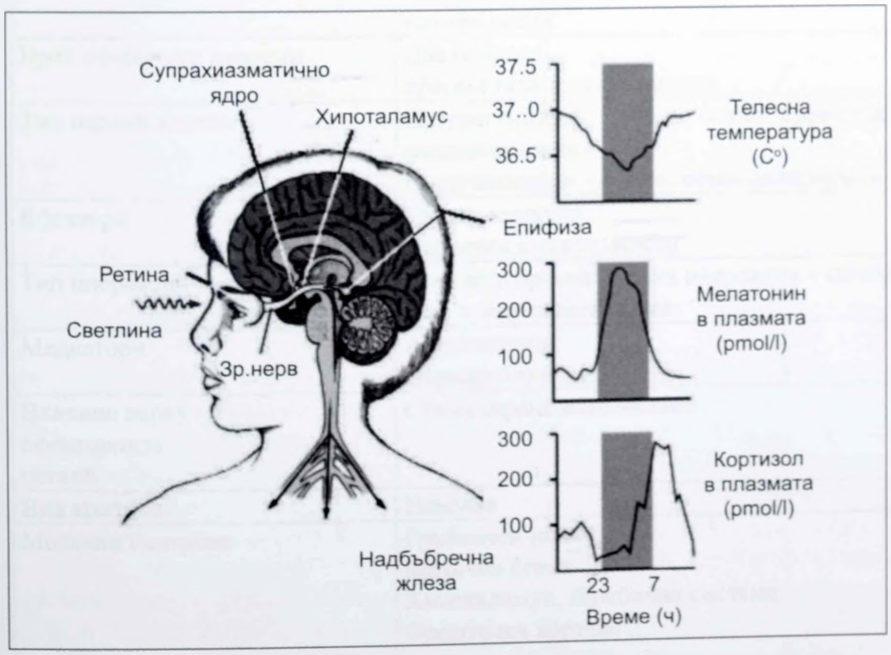
Фиг. 21.13. Циркадианен ритъм на телесната температура. Ритъмът съществува независимо от съня и е синхронизиран с фазите ден/нощ

определен период, малко по-дълъг от 24 часа. Освен ритми с продължителност около едно денонощие съществуват и такива с по-дълъг (*инфрадианни*) или по-къс период (*ултрадианни*). Инфрадианните ритми от своя страна могат да бъдат лунарни, сезонни и т. н. Менструалният цикъл у жената е пример за инфрадианен ритъм, докато редуването на бавновълновия с парадоксалния сън е израз на ултрадианен ритъм. Последният се проявява най-ярко по време на сън, но при специални условия може да се покаже, че сходни колебания в съзнанието, вниманието и някои други физиологични функции се наблюдават и в будно състояние. Това дава основание да се говори за *основен цикъл на активност и почивка* с продължителност между 90 и 120 минути.

За регулацията на биологичните ритми съществено значение има ***супрахиазматичното ядро*** в хипоталамуса. То играе ролята на основен *биологичен часовник* за организма (Фиг. 21.14). Чрез невроналните си връзки с други регулаторни центрове (*вторични осцилатори*) и ретинохипоталамичния тракт супрахиазматичното ядро синхронизира различните биологични ритми в зависимост от периода светло/тъмно. Ретинохипоталамичният път е свързан с ганглийни клетки, които са различни от тези, участвуващи в другите зрителни пътища. Предполага се, че те съдържат *меланопсин*, което ги прави пряко чувствителни към нивото на осветеност. Точният механизъм, по който става "измерване" на времето от супрахиазматичното ядро не е напълно изяснен, но се предполага, че е свързан със синтезирането на два белтъка, които при определена концентрация образуват комплекс. Последният преминава в клетъчното ядро и потиска гените, отговорни за синтезирането им като по този начин се осъществява своеобразна обратна връзка. Последва ензимно разграждане на тези два белтъка, намаляване на концентацията им и възобновяване на синтезирането им. Целият този процес продължава около 24 часа като допълнително се модулира и контролира от няколко други белтъка.

Супрахиазматичното ядро е свързано и с епифизата и контролира отделянето на *мелатонин*. Последният се отделя повече на тъмно и се смята, че е основен хуморален фактор за регулирането на ритмиката на редица функции в организма. Мелатонинът осъществява функциите си чрез няколко мелатонинови рецептора – MT_1, MT_2 и MT_3. Като основен хуморален регулатор на биологичните ритми мелатонинът може да предизвика настъпването на сън, или да измести фазово денонощния ритъм сън/бодрост. Последното му качество се използува за преодоляване на десинхронизацията на циркадианните ритми при трансконтинентални полети с пресичане на няколко часови зони.

Наличието на добре изразени биологични ритми при някои физиологични процеси определя различната им чувствителност към регулаторни и терапевтични въздействия в зависимост от времето в денонощието. Така например кортикостероидите имат най-добър ефект и най-слабо потискат отделянето на АКТХ от хипофизната жлеза ако се дават еднократно сутрин (виж Фиг. 21.14 за денонощните колебания в нивото на кортизола). Други примери са теофилиновите производни, антихистаминните и противовъзпалителните лекарства, противораковите средства. Редица заболявания имат подчертана циркадианна ритмика и съответно лечението им е по-успешно при съобразяване е нея. Пример в това отношение са астмата, епилепсията, сърдечно-съдовите, раковите и алергичните заболявания.



Фиг. 21.14. Циркадианни ритми и тяхната регулация. Супрахиазматичното ядро заема централно място в регулацията на биологичните ритми.

Обобщение

В зависимост от способността за взаимодействие с околната среда различаваме състояния на бодрост и сън. Наред с редица поведенчески критерии тези две състояния могат да бъдат определени и чрез спонтанната биоелектрична активност на мозъка. Тя може да се регистрира с електроди, поставени на скалпа и полученият запис е известен като електроенцефалограма, ЕЕГ. Колебанията в записания биопотенциал могат да се класифицират в зависимост от честотата им като α-, β-, θ- и δ-вълни. Преобладаването на един или друг вид вълни зависи от функционалното състояние на мозъка, включително от състоянието на бодрост или сън. ЕЕГ намира широко приложение както в неврофизиологията, така и в клиничната практика.

Състоянието на бодрост се характеризира с проявяване на внимание към дразнителите от околната среда, повишена активност на мозъка, преобладаване на β-вълните в ЕЕГ. То зависи от определени области в мозъка, изпращащи възбудни влияния към кората на големите полукълба. Тези зони са предимно в областта на ретикуларната формация и се обединяват в т.нар. ретикуларна активираща система. Повечето неврони, участвуващи в ак-

тивирането на мозъчната кора, са аминергични или холинергични. Активността на тези неврони зависи от редица фактори. В това отношение особена роля играят определена група хипокретинергични неврони в задния хипоталамуса, които ги стимулират и така допринасят за проявата на състоянието на бодрост. Едновременно с поддържане състоянието на бодърствуване активиращата система потиска развитието на състоянието на сън.

Сънят се проявява като особено състояние на мозъка, при което са нарушени взаимодействията с околната среда. Различават се два основни вида сън. *Бавновълновият сън* се характеризира с ниска честота на вълните в ЕЕГ и се развива в четири фази. Предполага се, че този вид сън е свързан в възстановяване енергийните ресурси на организма и на мозъка в частност. При *бързовълновия сън се* наблюдават бързи очни движения и биоелектричната активност на мозъка наподобява състоянието на бодрост, въпреки че всички останали критерии показват състояние на сън. Сънуването обикновено става по време на този вид сън. Периодите на бързовълнов и бавновълнов сън се редуват периодично в хода на нощта по време на сън. За настъпване на състоянието на бавновълнов сън особено значение има активирането на ГАМК-ергични неврони в областта на хипоталамуса, а за развитието на бързовълнов сън – холинергични неврони в областта на моста. Редуването на състоянията бодрост/сън се регулира чрез два основни механизма. Единият е хомеостатичен и зависи от концентрацията на определени вещества, натрупвани по време на бодърствуване (аденозин, серотонин, интерлевкини и др.). Другият, циркадианен механизъм, е свързан с периодичните колебания в редица физиологични функции в зависимост от цикъла ден/нощ.

Цикълът бодрост/сън е една от най-типичните прояви на биоритми с денонощно колебание. Подобна циркадианна ритмика проявяват също телесната температура, отделянето на редица хормони, сетивните прагове, физическата работоспособност и др. За регулацията на циркадианните ритми основно значение има супрахиазматичното ядро. Независимо, че тези ритми са ендогенни, тяхната честота може да се променя в зависимост от факторите на околната среда, като светлината е един от основните им синхронизатори. В това отношение особена роля се приписва на епифизата и отделяния от нея мелатонин. Освен циркадианни съществуват и ритми с по-къс или по-продължителен цикъл.

Литература

1. Стойнев, А. , Икономов, О., Врабчев, Н., Куртев, А. Биоритми. Медицина и физкултура, София, 1982.
2. Richter, C., Woods, I. Schier, A. Neuropeptidergic Control of Sleep and Wakefulness. Annual Review of Neuroscience, 37:503-53, 2014
3. Borbély, A., Daan, S., Wirz-Justice, A., Deboer, T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res. 25, 131–143, 2016
4. Monti, J., Pandi-Perumal,S., Sinton, C.Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Cambridge University Press, 2008.
5. Czeisler, C., Gooley, J. Sleep and Circadian Rhythms in Humans. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.
6. Valdez, P. Circadian Rhythms in Attention. Yale J Biol Med. 92, 2019.
7. Van Gelder, R., Buhr, E. Ocular Photoreception for Circadian Rhythm Entrainment in Mammals. Annual Review of Vision Science Volume 2, 2016
8. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., McCarley, R. W. Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev 92: 1087–1187, 2012.

ВЕГЕТАТИВНИ ФУНКЦИИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА 22.

Вегетативна нервна система

Вегетативната нервна система (ВНС) участва в регулацията на дейността на вътрешните органи без участието на съзнанието. Функциите на ВНС могат да се обобщат в три основни направления: **1**. Поддържане на хомеостазата в организма. **2**. Координиране на реакциите на организма при стрес и физическа работа. **3**. Подпомагане дейноста на ендокринната система в осъщесвяване на репродукцията.

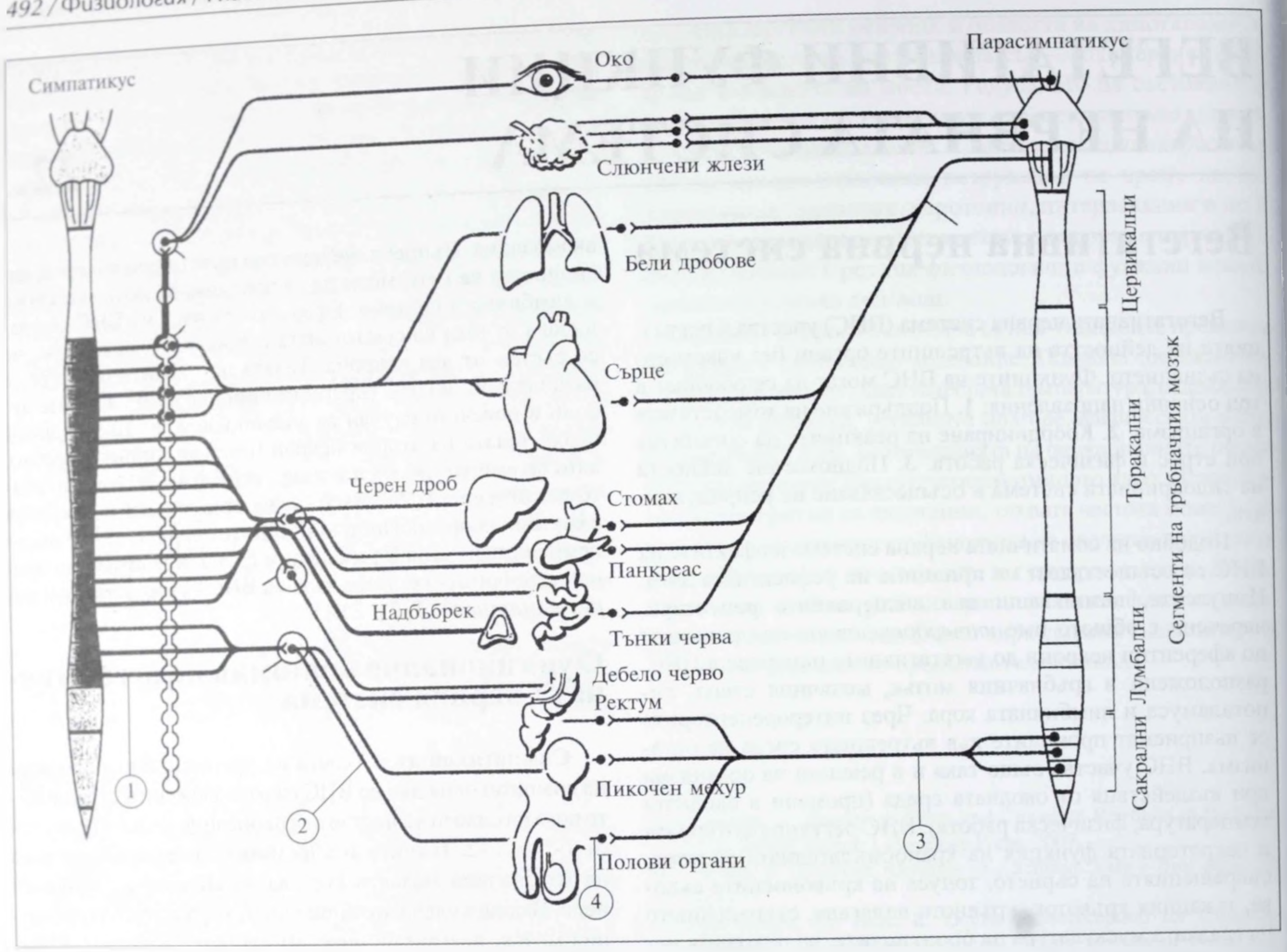
Подобно на соматичната нервна система и ефектите на ВНС се осъществяват на принципа на рефлексната дъга. Импулсите, възникващи във висцералните рецептори, наречени с общото име *интерорецептори* се провеждат по аферентни неврони до вегетативните центрове в ЦНС, разположени в гръбначния мозък, мозъчния ствол, хипоталамуса и лимбичната кора. Чрез интерорецепторите се възприемат промените във вътрешната среда на организма. ВНС участва също така и в реакции на организма при въздействия от околната среда (промени в околната температура, физическа работа). ВНС регулира моторната и секреторната функция на храносмилателната система, съкращенията на сърцето, тонуса на кръвоносните съдове, тъканния кръвоток, кръвното налягане, съкращението на гладката мускулатура на бронхиолите, на пикочния мехур, терморегулацията, диаметъра на зеницата, зрителната акомодация. Въпреки, че не е под съзнателен контрол, активността на ВНС може да се повлиява от мозъчната кора и лимбичната система. Еферентната част на ВНС се различава от тази на соматичната нервна система по това, че се състои от два неврона. Телата на първите неврони са разположени в ЦНС (преганглийни неврони). Техните аксони в повечето случаи са миелинизирани. Те завършват върху телата на втория неврон (постганглийни неврони), като формират синапси в т.нар. вегетативни ганглии, които лежат извън ЦНС. Аксонът на втория неврон инервира ефекторния орган. Постганглийните неврони са предимно немиелинизирани. Еферентните сигнали достигат до прицелните органи по двата дяла на ВНС - ***симпатиков*** и ***парасимпатиков*** (Табл. 22.1).

Функционална анатомия на вегетативната нервна система

Симпатиков дял. Телата на преганглийните неврони на симпатиковия дял на ВНС са разположени в страничните рога на сивото вещество на гръбначния мозък в сегменти от Т-1 до L-2. Техните аксони излизат през предните рога на гръбначния мозък в състава на съответния спинален нерв. Веднага след като спиналният нерв напусне гръбначния мозък, преганглийните симпатикови влакна напускат нерва и преминават през rami albicans в един от ганглиите

Таблица 22.1 Сравнение между ВНС и соматична нервна система

	ВНС	Соматична нервна система
Начало на еферентните неврони	Мозъчен ствол, Латерални рога на сивото вещество на гръбначния мозък	Предни рога на сивото вещество на гръбначния мозък
Брой еферентни неврони	Два неврона – преганглиен и постганглиен	Един неврон (мотоневрон)
Тип нервни влакна	Преганглийни – тънки, бавно провеждащи, миелинизирани Постганглийни – тънки, немиелинизирани	Бързо провеждащи, дебели, миелинизирани
Ефектори	Гладки мускули Сърдечен мускул, жлези	Скелетни мускули
Тип инервация	Повечето органи двойна инервация – симпатикова и парасимпатикова	Само от мотоневрони
Медиатори	Ацетилхолин Норадреалин	Само ацетилхолин
Влияние върху ефекторните органи	Стимулиране и потискане	Само стимулиране Потискане е възможно само централно
Вид контрол	Неволев	Волев
Мозъчни центрове	Гръбначен мозък Мозъчен ствол Хипоталамус, Лимбична система Фронтален кортекс	Гръбначен мозък Мозъчен ствол Малък мозък Базални ганглии Моторна кора
Ефекти след денервация	Мускулен тонус и фунция запазени. Денервационна свръхчувствителност	Парализа и атрофия



Фиг. 22.1. Вегетативна инервация. 1 - симпатикови преганглийни влакна; 2 - симпатикови постганглийни влакна; 3 - парасимпатикови преганглийни влакна; 4 - парасимпатикови постганглийни влакна

на симпатиковата верига. Паравертебралната симпатикова верига от ганглии лежи от двете страни на гръбначния мозък. Аксоните на преганглийните неврони завършват със синаптична връзка с постганглийните неврони в ганглия, в който са влезли или преминават през тези ганглии и окончават в друг ганглий от веригата. Нервните влакна напускат паравертебралните ганглии в състава на: **1.** *Симпатикови нерви.* Те достигат до сърцето, белите дробове, хранопровода, торакалните кръвоносни съдове. Тези нерви оформят плексус около каротидните артерии, от където влакна достигат до слюнчените и носните жлези, потни жлези в областта на главата, m.dilatator pupillae. **2.** *Спинални нерви.* Част от постганглийните неврони се придвижват от паравертебралната симпатикова верига чрез (rami communicantes grisei) обратно към спиналните нерви. Това са влакна от тип С, които достигат до кръвоносните съдове на кожата и мускулите, потните жлези и гладките мускули на космените фоликули – пилоеректорните мускули. **3.** *Спланхникови нерви.* В тях се намират влакна започващи предимно от спинални нерви Т5-Т12, които преминават без прекъсване през паравертебралните ганглии и след тях формират спланхниковите нерви. Те формират ganglium celiacum, ganglion mesentericum superius, ganglion mesentericum inferius. От последните или от един от паравертебралните ганглии започват постганглийните неврони на симпатиковия дял на ВНС, които достигат до ефекторните органи. Следователно, ефекторите по повърхността на тялото се инервират главно от симпатиковите влакна на спиналните нерви, ефекторите в главата и гръдната кухина от симпатиковите нерви и ефекторите в коремната кухина от спланхниковите нерви (Фиг. 22.1).

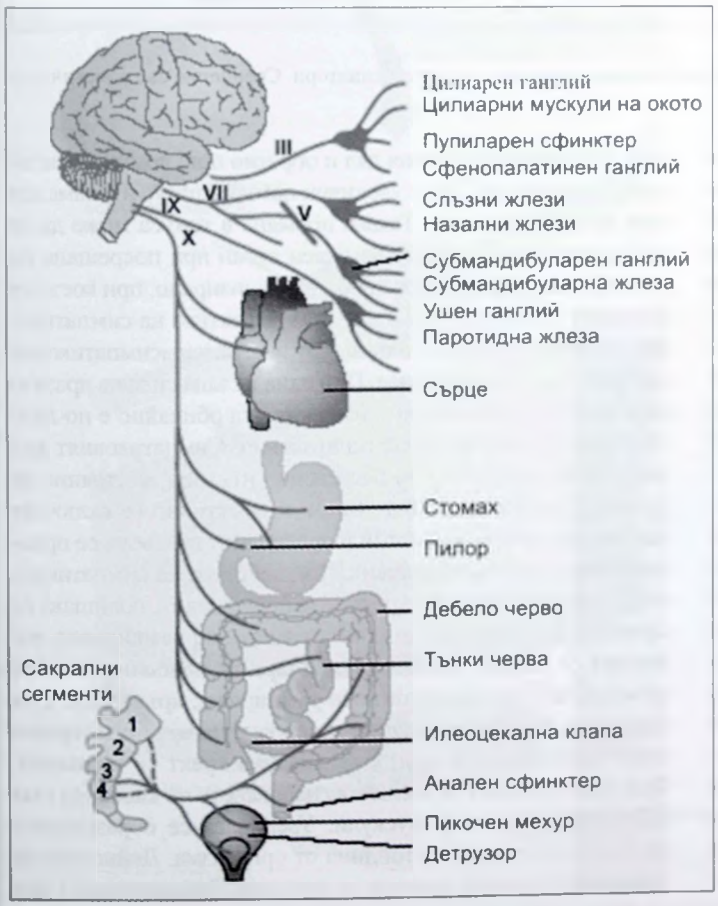
Всеки преганглиен неврон окончава върху 20 и повече постганглийни неврони. Симпатиковите влакна от различните сегменти на гръбначния мозък не се разпределят задължително до същите части на тялото, до които достигат спиналните нерви от същите сегменти. Поради припокриване в инервацията на отделните сегменти приблизителното разпределение е следното. Симпатиковите влакна от гръбначно-мозъчните сегменти Т-1 инервират главата, от Т-2 - шията; от Т-3, Т-4, Т-5 и Т-6 - торакса; от Т-7, Т-8, Т-9, Т-10 и Т-11 - абдоменалната област; и от Т-12, L-1 и L-2 долните крайници.

Преганглийните симпатикови влакна към надбъбречната медула преминават през паравертебралната симпатикова верига, без да образуват синаптични окончания, и завършват директно върху видоизменени невронни клетки в медулата на надбъбрека, секретиращи адреналин и норадреналин в кръвното русло. Тези клетки ембриологично са аналози на постганглийните неврони.

Парасимпатиков дял. Преганглийните неврони започват от моста и продълговатия мозък и от сегментите S2-S4 на гръбначния мозък. Парасимпатиковите влакна напускат ЦНС по хода на III, VII, IX и X черепномозъчни нерви, 2 и 3 сакрални гръбначно-мозъчни нерви и понякога по хода на

1 и 4 сакрални нерви. Около 75% от всички парасимпатикови влакна са разположени в n.vagus. Парасимпатиковите влакна на III черепно-мозъчен нерв (n.oculomotorius) инервират m. sphincter pupillae и цилиарния мускул на окото, на VII черепно-мозъчен нерв (n.facialis) слъзните и носните жлези, субмандибуларните и подезичните слюнчени жлези и жлезите в устната кухина и фарингса, на IX черепномозъчен нерв (n.glossopharyngeus) - gl. parotis. Парасимпатиковите влакна на X черепно-мозъчен нерв (n. vagus) инервират сърцето, бронхите, кръвоносните съдове в белите дробове, храносмилателния тракт, стомаха, тънките черва, colon ascendens и colon transversum, черния дроб, жлъчния мехур, панкреаса и горната част на уретерите. Парасимпатиковите влакна в сакралната област от сегментите S2-S4 на гръбначния мозък се придвижват по n. pelvicus и инервират colon descendens, ректума, пикочния мехур, долната част на уретерите и външните полови органи. Пасимпатиковият дял не инервира ефектори на повърхността на тялото – потни жлези, кожни кръвоносни съдове, пилоеректорни мускули (Фиг. 22.2).

Преганглийните парасимпатикови влакна, с малки изключения, преминават целия път до органа, който инервират без да се прекъсват. В стената на органа са локализирани постганглийните неврони, които са твърде къси в сравнение с дългите постганглийни неврони на симпатиковия дял (Фиг. 22.1). Парасимпатиковият дял на ВНС се характеризира с относителна селективност, защото дългите преганглийни влакна достигат директно до прицелния орган и освен това броят на постганглийните неврони, свързани с преганглийния е малък /2-7/.



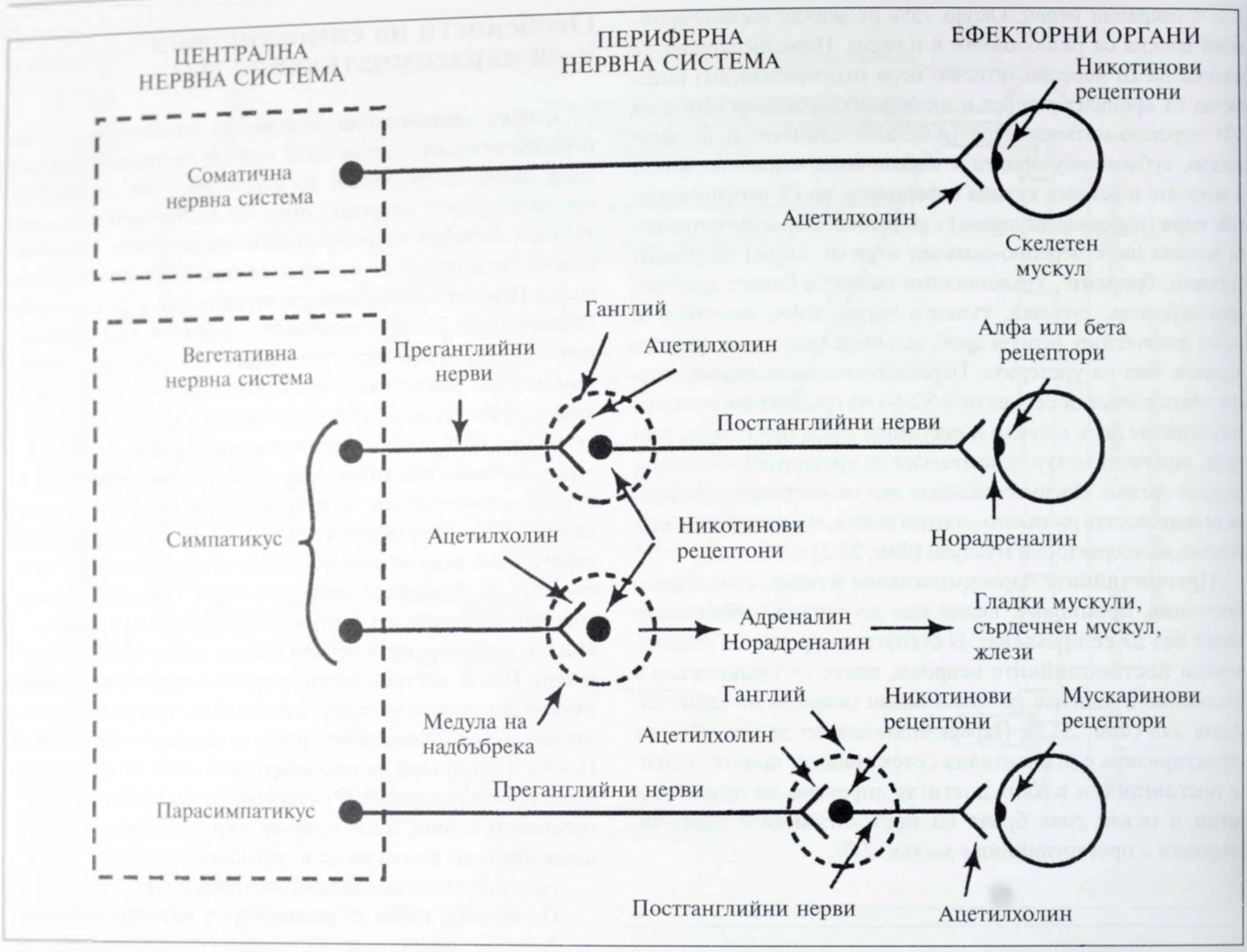
Фиг. 22.2. Парасимпатикова нервна система

Особености на симпатиковия и на парасимпатиковия дял

Всички преганглийни неврони на симпатиковия и на парасимпатиковия дял на ВНС отделят ацетилхолин. Двата дяла, обаче, се различават по медиатора, който отделят от постганглийните неврони. (Фиг. 22.3). Парасимпатиковите постганглийни неврони отделят ацетилхолин. Нервните влакна, отделящи ацетилхолин се означават като *холинергични*. Повечето симпатикови постганглийни влакна отделят норадреналин и малки количества адреналин и се означават като *адренергични*. Постганглийните симпатикови влакна към потните жлези, пиелоеректорните мускули и към някои кръвоносни съдове са холинергични. Подобно на множество неврони в ЦНС, много постганглийни неврони на ВНС, освен типичните медиатори, отделят и невропептид Y, вазоактивен интестинален пептид, аденозин, АТФ, холецистокинин, които имат определено действие върху ефекторните органи. Тъй като се отделят заедно с традиционните трансмитери, те се наричат *котрансмитери*. Например, вазоактивният интестинален пептид се отделя заедно с ацетилхолина от симпатиковите нервни влакна, инервиращи потните жлези. Някои постганглийни неврони осъществяват своите ефекти без участието на ацетилхолин или на норадреналин и затова се наричат неадренергични, нехолинергични неврони. Невротрансмитери на тези неврони са АТФ, вазоактивният интестинален пептид (VIP) и азотният оксид (NO). Парасимпатиковите аксони, които инервират кръвоносните съдове на пениса отделят азотен оксид и причиняват вазодилатация поради отпускане на гладко-мускулните влакна на съдовете. По подобен начин се разширяват и мозъчните артерии. Азотният оксид не се съхранява в синаптични везикули, а се образува веднага след преминаването на акционните потенциали по мембраната на аксона, което увеличава пропускливостта й за Ca^{2+}. Последните индиректно активират ензима азотен оксид синтаза, който формира NO от аминокиселината L-arginine. В много случаи, обаче, NO се образува в прицелните органи в отговор на повлияване от ВНС.

Голяма част от парасимпатиковите и почти всички симпатикови постганглийни неврони в частите си, които се докосват до ефекторните клетки имат разширения, наречени варикозни разширения, в които се синтезират и съхраняват медиаторите. При придвижване на акционния потенциал по постганглийния неврон, деполяризационният процес повишава пропускливостта на мембраната на неврона за Ca^{2+}, които навлизат във варикозните разширения и водят до разпукване на везикулите и до освобождаване на медиатора. Така медиаторите се освобождават по дължината на постганглийния неврон, а не само в неговото крайно окончание. Симпатиковите и парасимпатиковите аксони често инервират едни и същи прицелни клетки, където отделят различни медиатори и причиняват различни, често антагонистични ефекти (Фиг 22.4).

Следователно, крайните разклонения на вегетативните влакна едновременно отделят медиатор на голяма площ от инервирания орган, а не до единична клетка. В гладките мускули и в миокарда, където има множество електрични синапси, обикновено се наблюдава дифузен ефект, а не се повлиява само отделна клетка.



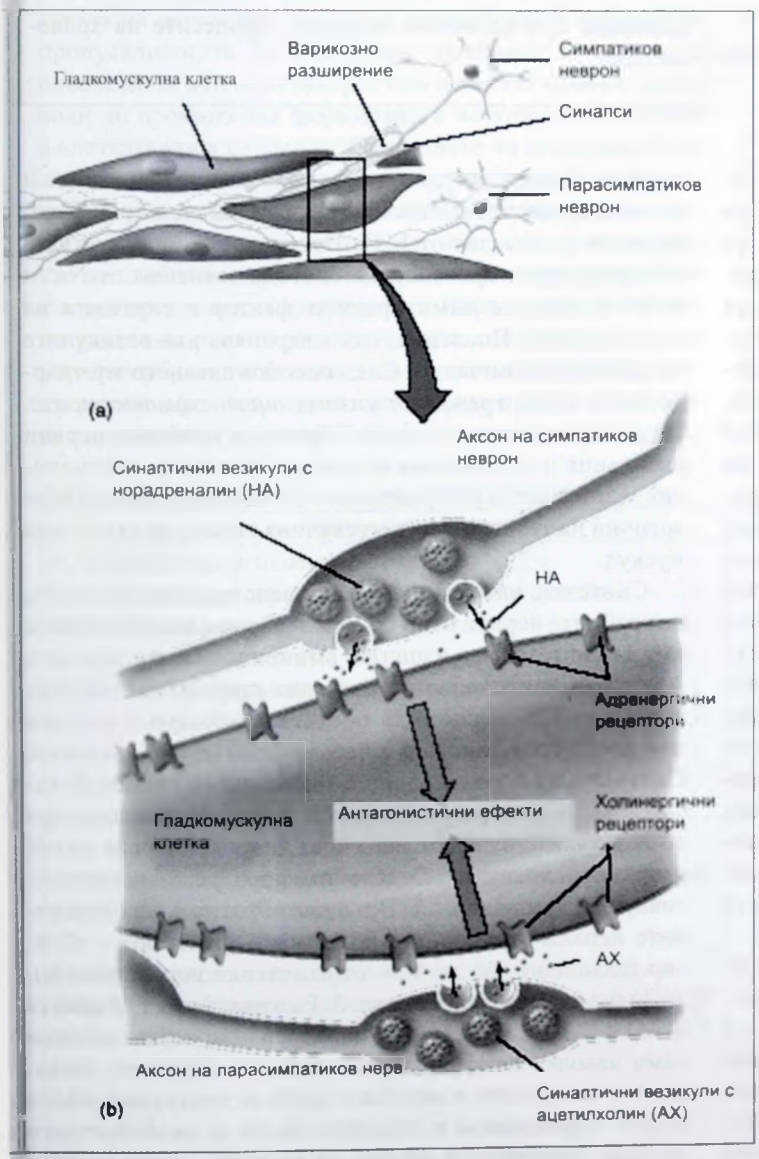
Фигура. 22.3. Схематично представяне на симпатиковите и парасимпатиковите неврони с техните медиатори. Сравнение със соматичната нервна система

Функцията на вътрешните органи не зависи директно от ВНС, но последната е от особено значение за приспособяване на функциите им към нуждите на организма в дадения момент. Нито симпатиковият, нито парасимпатиковият дял имат само възбуждащ или само стимулиращ ефект върху инервираните органи. Симпатиковият дял на ВНС е функционално и анатомично организиран да повлиява големи части от тялото. Ефектите на симпатиковия дял са генерализирани и продължителни поради бавното инактивиране на освободения медиатор и поради освобождаването на адреналин и норадреналин от сърцевината на надбъбрека под влияние на симпатикуса.

Симпатиковият и парасимпатиковият дял на ВНС оказват противоположни ефекти върху един и същи орган. Симпатиковата стимулация повишава активността на едни органи и намалява активноста на други. Същото важи и за парасимпатиковия дял. ВНС подържа едно базово ниво на активност, известно като тонус. Наличието му се демонстрира след денервиране на даден орган. Тоничните импулси са резултат от възникването на спонтанни разряди във вегетативните нервни центрове в ЦНС. В повечето случаи двата дяла на ВНС са едновременно активирани, като балансът между симпатиковия и парасимпатиковия тонус се променя в зависимост от нуждите на организма в дадения момент. За даден орган при дадени обстоятелства активността на единия дял доминира над другия. При доминиране на симпатиковия дял е увеличена тоничната му активност и е намалена тази на парасимпатиковия дял и обратно при, доминиране на парасимпатиковия дял е увеличен неговия тонус и е намален този на симпатиковия. Такава промяна в тонуса може да се наблюдава по отношение на даден орган при посрещане на специфични нужди, както и по-генерализирано, при което се обхващат повече органи и системи. Ефектите на симпатиковия дял обичайно са по-дифузни от тези на парасимпатиковия дял и по-често се проявяват. При една и съща сила на дразнителя възбуждането на симпатиковия дял обичайно е по-дълготрайно от това на парасимпатиковия. Симпатиковият дял има голямо значение при бедствени ситуации, състояние на тревога, физическа работа. Бързо и ефективно се включват множество органи и системи и организмът по-добре се приспособява към новите условия. Под действие на симпатикуса се учестяват и усилват сърдечните съкращения, повишава се кръвното налягане, дихателните пътища се разширяват, повишава се нивото на кръвната захар, кръвоносните съдове на мускулите на крайниците се разширяват, кръвотокът към сърцето и работещите мускули се увеличава, докато кръвотокът към кожата и храносмилателния тракт се понижава. Чрез тези промени се увеличава набавянето на кислород към работещите скелетни мускули. Увеличава се образуването на пот и отделянето на топлина от организма. Дейността на храносмилателната система се потиска. Симпатиковият дял на ВНС се разглежда като система с дифузни ефекти, предизвикваща мобилизиране на организма. Но симпатикусът

може да медиира и специфични локални реакции – например промени в кръвотока в отделния мускул или секретирането на ренин в бъбрека. Дейността на парасимпатиковия дял на ВНС е свързана доминиращо със спокойни, релаксиращи ситуации. Парасимпатиковият дял потиска тези функции, които се усилват от симпатиковия дял и активира дейността на храносмилателната система и процесите на асимилация. Парасимпатиковият дял участва в специфично стимулиране в определена област за кратко време (Табл. 22.2). Това е така, защото постганглийните неврони са сравнително къси и се разпространяват на малко разтояние. Значение има и бързото инактивиране на ацетилхолина.

Всички вътрешни органи, с малки изключения, имат както симпатикова, така и парасимпатикова инервация. Ефектите на двата дяла на ВНС могат да бъдат: **1**. *Антагонистични*. Симпатиковият дял на ВНС увеличава сърдечната честота, докато парасимпатиковият я намалява; симпатиковият дял потиска, а парасимпатиковият стимулира моторната и секреторната дейност на храносмилателния тракт. В някои случаи тези ефекти се осъщесвяват чрез двойна инервация на едни и същи прицелни клетки, а в други чрез инервиране на различни клетки, които имат противоположни функции. В ириса на окото например, симпатиковият дял инервира m.dilatator pupillae, а парасимпатиковият - m.spincter pupillae. Не винаги симпатиковият и парасимпатиковият дял, инервиращи даден орган оказват еднакво по сила въздействие върху него. Парасимпатиковото влияние е по-силно изразено върху храносмилателната система, отколкото това на симпатиковия дял, докато влиянието на последният е по-силно върху сърцето, където парасимпатиковия дял инервира синусния възел и предсърдията, но не инервира камерите. **2**. *Допълващи се*. Слюнчените жлези са инервирани от двата дяла на ВНС, но както симпатиковият така и парасимпатиковият дял стимулират отделянето на слюнка. Обемът и съставът на слюнката, обаче, варират в зависимост от това кой дял на ВНС е активиран. **3**. *Съвместни*. Двата дяла на ВНС осъществяват съвместно изпразването на пикочния мехур. Парасимпатиковият дял съдейства за появата на съкращения на мускулатурата на мехура, а симпатиковият дял увеличава тонуса на мускулатурата. Парасимпатиковият дял предизвиква ерекция на пениса, а симпатиковият дял еякулацията.



Фиг. 22.4. Инервация на прицелни клетки от симпатикови и пасимпатикови неврони

Какво е предимството на двойната инервация на органите с нервни влакна, които оказват противоположни влияния едни на други? Такъв тип инервация осъществява прецизен контрол на функциите на даден орган. Така например, ускорената сърдечна дейност в резултат на увеличена симпатикова активност може да се забави степенно чрез намаление на тонуса на симпатикуса, но и по-силно чрез увеличение на тонуса на парасимпатикуса. Всъщност двата дяла на ВНС обикновено реципрочно се контролират, като увеличението на активността на единия дял е съпроводено със съответно намаление на активността на другия дял.

Съществуват няколко изключения от правилото за двойната реципрочна инервация: **1**. Инервацията на кръвоносните съдове е почти изцяло симпатикова (повечето артериоли и вени са инервирани, артериите и капилярите не са). Симпатиковият дял на ВНС регулира самостоятелно тонуса на кръвоносните съдове, като е в състояние както да ги свива, така и да ги разширява. Регулацията на тонуса на кръвоносните съдове се осъществява чрез промени в тонуса на симпатикуса. Чрез промяна в симпатиковия тонус може да се ограничава кръвотока в дадена област и да се увеличава в друга. Типичен пример за контрол без двойна реципрочна инервация е бързата регулация на артериалното налягане и на локалния кръвоток. **2**. Потните жлези имат само симпатикова инервация. Постганглийните влакна, обаче, отделят ацетилхолин, а не норадреналин. **3**. Пилоеректорните мускули имат само симпатикова инервация. **4**. Надбъбречната медула представлява видоизменен симпатиков ганглий без постганглийни неврони. Тя секретира хормони в кръвното русло под влияние на симпатиковите преганглийни неврони. Отделените хормони (20% норадреналин и 80% адреналин) наред със своите специфични ефекти, увеличават активността на симпатиковия дял на ВНС.

Таблица 22.2 Особености на симпатиковия и на парасимпатиковия дял на ВНС

Симпатиков дял	*Парасимпатиков дял*
Преганглийните неврони са разположени от шийните до лумбалните сегменти на гръбначния мозък	Преганглийните неврони са разположени в ствола на мозъка и кръстцовите сегменти на гръбначния мозък Постганглийните неврони са разположени близо до ефекторния орган
Постганглийните влакна са разположени в паравертебралните и други аналогични на тях ганглии	Дълги холинергични преганглийни влакна Къси холинергични постганглийни влакна
Къси холинергични преганглийни влакна. Дълги адренергични постганглийни влакна (по-голяма част) Дълги холинергични постганглийни влакна (малка част) Инервирани са почти всички гладки мускули и екзокринни жлези, предсърдията и камерите на сърцето	Инервирани са повечето гладки мускули и екзокринни жлези, предсърдията на сърцето
α_1 - α_2-адренергични рецептори β_1 - β_2-адренергични рецептори	М-холинорецептори
Обикновено генерализирани ефекти Може да се променя функцията и на отделен орган	Нормално се променя функцията на отделни органи. Рядко генерализирани ефекти
Участие в стресови реакции Приспособяване на организма към изискванията на интензивната физическа дейност	Доминира при спокойни ситуации, процесите на храносмилане

Противоположните влияния на симпатиковия и парасимпатиковия дял не дават основание да се говори за антагонизъм между двата дяла на ВНС. Това, че повечето органи имат двойна инервация с явно противоположни ефекти на двата дяла не значи, че те са антагонисти в смисъл, че работят един против друг. Техните влияния се координират за постигане на определена функция. Сексуалната активност например, изисква координирани и последователни включвания на двата дяла на ВНС. Противоположните ефекти на двата дяла на ВНС върху даден орган са по-скоро реципрочни, отколкото антагонистични. От друга страна противоположни влияния не се наблюдават винаги и навсякъде. Гладките мускули на повечето кръвоносни съдове, потните жлези, пиломоторните мускули имат само симпатикова инервация. Само кръвоносните съдове на слюнчените жлези, външните полови органи и pia mater имат освен симпатикова и парасимпатикова инервация. Функцията на даден орган често зависи от баланса между двата дяла. За осъществяване на определена дейност се изисква увеличена активност или на единия или на другия дял на ВНС. Тези взаимоотношения създават възможност за промяна във функцията на даден орган, която най-пълно съответства на нуждите на цялостния организъм.

Медиатори на ВНС

Всички соматични мотоневрони, всички преганглийни симпатикови и парасимпатикови неврони и постганглийните парасимпатикови неврони са холинергични (Табл. 22.3).

Ацетилхолинът се синтезира в аксоплазмата на крайните окончания на холинергичните нервни влакна от холин и ацетил- CoA с участието на ензима ацетилхолинтрансфераза, който се образува в сомата на неврона и достига крайните окончания чрез аксонален транспорт. Холинът се доставя от ЕЦТ. Пренасянето му в клетката се извършва от транспортна система зависима от Na^+ и АТФ. Холинът е лимитиращият фактор в синтезата на ацетилхолина. Последният се съхранява във везикулите на крайните окончания. След освобождаването му твърде бързо се разгражда от ензима *ацетилхолинестераза.* Отделеният холин се връща обратно в крайните нервни окончания и се използва отново за синтеза на ацетилхолин. Синтезата и разграждането на ацетилхолина са аналогични на тези в нервно-мускулния синапс на скелетния мускул.

Синтезата на **норадреналина** започва в аксоплазмата на крайните нервни окончания и завършва във везикулите им. За синтезата се използва аминокиселината тирозин. Адренергичните нервни окончания приемат аминокиселината от ЕЦТ, където тя постъпва набавена с храната или след образуването й в черния дроб от фенилаланин. Синтезата на норадреналин е многоетапен процес. В аксоплазмата се образува допамин, който се транспортира до везикулите и там от него чрез хидроксилиране се образува норадреналин. Отделеният норадреналин се инактивира по три начина: **1.** Връщане обратно в адренергичните нервни окончания чрез активен транспорт – обратно захващане (50 до 80% от отделения норадреналин). **2**. Дифузия в околната среда. **3**. Разграждане от ензимите МАО и КОМТ. Отделеният норадреналин остава активен само няколко секунди поради това, че обратното захващане и дифузията в околната среда се извършват много бързо. Адреналинът и норадреналинът от надбъбречната медула, попаднали в кръвта, са активни докато не проникнат в тъканите, където се разграждат от КОМТ. Затова техните ефекти са по-продължителни.

Таблица 22.3 Места на освобождаване на ацетилхолин и норадреналин

Ацетилхолин	*Норадреналин*
Всички преганглийни влакна на ВНС	Повечето симпатикови постганглийни влакна
Постганглийни парасимпатикови влакна	Надбъбречната медула (80% адреналин и 20% норадреналин)
Симпатиковите постганглийни влакна, инервиращи потни жлези и някои кръвоносни съдове на скелетните мускули	Неврони в ЦНС
Мотоневрони на соматичната НС и други неврони на ЦНС	

Рецептори на ефекторните органи

Рецепторите, с които взаимодействат медиаторите на ВНС, са разположени от външната страна на мембраната на прицелните клетки. Свързването на медиатора с рецептора води до конформационни промени в структурата на рецептора, които са последвани от промени в пропускливостта на клетъчната мембрана за един или повече йони или се активират или потискат ензими, което води до промяна във формирането на втори посредници в клетката (виж Синапси). Отварянето на натриеви и/или калциеви каналчета води до деполяризация на мембраната и до възбуждане, докато отварянето на калиеви каналчета води до хиперполяризация и задържане. Увеличението на свободните Ca^{2+} в цитозола на гладко-мускулните клетки предизвиква съкращение. Поради разполагането на различни рецептори в прицелните клетки и наличие на многообразни клетъчни механизми на действие, вегетативните ефекти в отделните органи се различават много помежду си (Таблица 22.4).

Ацетилхолинови рецептори. Ацетилхолинът активира два типа рецептори - *мускаринови* и *никотинови*. Никотиновите рецептори (N-холинорецептори) се установяват в синапсите между преганглийните и постганглийните неврони на парасимпатиковия и симпатиковия дял на ВНС. Ефектът на ацетилхолина, осъществяван след активиране на N-холинорецепорите, които са йонотропни рецептори, е винаги възбуден. Мускариновите рецептори (М-холинорецептори) се установяват във всички ефекторни клетки, стимулирани от постганглийните неврони на парасимпатиковия дял на ВНС, както и в тези, стимулирани от постганглийните холинергични неврони на симпатиковия дял на ВНС. Участват във формирането на вътреклетъчен посредник. Ефектът на ацетилхолина, освободен от постганглийните парасимпатикови неврони, и осъществяван след активиране на М-холинорецепорите, които са метаботропни рецептори, в повечето случаи е възбуден, но може да бъде и задръжен. Активирането на М-холинорецепторите се последва от продължителен отговор.

Вещества, които наподобяват действието на ацетилхолина се означават като *холиномиметици*, а тези които антагонизират действието му – *холинолитици*. N-холинорецепторите в симпатиковите ганглии се блокират от α-бунгаротоксин, а М-холинорецепторите от атропин (Табл. 22.5).

Адренергични рецептори. Активирането и на четирите типа адренергични рецептори води до формиране на втори посредник в прицелните клетки (виж Синапси). При активиране на β-рецепторите се увеличава продукцията на цАМФ, докато активирането на α_2-рецепторите потиска образуването на цАМФ; α_1-рецепторите използват ИТФ и калциевите йони като втори посредник. Някои прицелни клетки имат както α- така и β-адренергични рецептори. Норадреналинът повлиява главно α_1-, α_2-, и β_1-адренорецепторите. Адреналинът повлиява приблизително еднакво двата типа рецептори. Разликите между ефектите на норадреналина и адреналина се определят от

Таблица 22.4 Холинергични и адренергични рецептори

Холинергични рецептори	Адренергични рецептори
А. *Никотинови рецептори* Постганглийни неврони на вегетативните ганглии (йонотропни, деполяризация)	А. *Алфа-адренергични рецептори* α_1 (метаботропни, деполяризация) кръвоносни съдове на кожата и вътр. органи
Невро-мускулен синапс (йонотропни, деполяризация)	m.dilatator pupillae, стомах и тънки черва, черен дроб, кръвоносни съдове на мускулите
Неврони в ЦНС	α_2 (метаботропни, хиперполяризация) бъбреци, стомах и тънки черва, панкреас
Б. *Мускаринови рецептори* (M_1, M_3, M_5, метаботропни, деполяризация, увеличаване на цитозолните Ca^{2+})	Б. *Бета-адренергични рецептори*
Гладки мускули, секреторни жлези (M_2, M_4 метаботропни, хиперполяризация, отваряне на K^+ каналчета)	β_1 (метаботропни, деполяризация) миокард, юкстагломерулярен апарат в бъбреците
Миокард	β_2 (метаботропни, хиперполяризация) бронхиоли, матка, кръвоносни съдове на мускулите, тънки черва, черен дроб
Неврони в ЦНС	Неврони в ЦНС (α и β)

Таблица 22.5 Вещества, повлияващи активността на ВНС

Място и начин на действие	*Вещество*
Симпатикови и парасимпатикови ганглии	
1. инхибитори на холинестеразата	нивалин, езерин, физостигмин
2. постсинаптични активатори	ацетилхолин, никотин, карбахол
3. блокатори на медиатора	хексаметоний
Крайни окончания на постганглийните неврони	
1. блокиране синтезата на медиатора	α-метилдопа (за норадреналин)
2. блокиране освобождаването на медиатора	хемихолин (за ацетилхолин)
	гванетидин (за норадреналин)
	ботулинов токсин (за ацетилхолин)
Мембранни рецептори	
1. активатори на α_1-адренергични рецептори	норадреналин, метоксамин, фенилефрин
2. активатори на α_2-адренергични рецептори	клонидин
3. активатори на β-адренергични рецептори	адреналин, изопротеренол
4. активатори на β_2-адренергични рецептори	албутерол, тербуталин
5. активатори на М-холинорецептори	мускарин, ацетилхолин, пилокарпин
6. активатори на N-холинорецептори	никотин, ацетилхолин
1. блокатори на α-адренергични рецептори	феноксибензамин, фентоламин
2. блокатори на α_1-адренергични рецептори	празозин, доксазосин
3. блокатори на α_2-адренергични рецептори	йохимбин
4. блокатори на β-адренергични рецептори	пропранолол,
5. блокатори на β_1-адренергични рецептори	метопролол, атенолол
6. блокатори на β_2-адренергични рецептори	бутоксамин
7. блокатори на М-холинорецептори	атропин, скополамин
8. блокатори на N-холинорецептори	α-бунгаротоксин

типа рецептори разположени в отделните органи. В определени случаи повлияването на α- или на β-рецепторите води до стимулиране, а в други случаи до потискане. Активирането на α_1-рецепторите причинява отваряне на неспецифични натриево-калиеви каналчета и до деполяризация на мембраната на гладките мускули предимно на кръвоносните съдове и предизвиква тяхното съкращение. Активирането на α_2-адренорецепторите предизвиква отваряне на калиеви каналчета и хиперполяризация на постсинаптичната мембрана и процес на задържане в гладките мускули на кръвононните съдове, бронхите, матката. Често активирането на α_2-рецепторите, разположени по пресинаптичната мембрана, намалява освобождаването на норадреналин, което е регулация по механизма на отрицателната обратна връзка. Ефектите от симулиране на β-рецепторите са по-разнообразни.

Стимулирането на β_2-адренергичните рецептори води до отпускане на гладките мускули (бронхиоли, храносмилателен тракт, матка), докато стимулирането на β_1-адренорецепторите увеличава силата на сърдечните съкращения и увеличава сърдечната честота. Именно β_1-адренорецепторите опосредстват действието на катехоламините върху сърдечния мускул. При активиране на β_1-адренорецепторите от бъбречните симпатикови нерви се увеличава секрецията на ренин от клетките на юкстагломеруларния апарат.

Вещества, които наподобяват действието на норадреналина и адреналина се означават като *адреномиметици*, а тези които антагонизират ефектите им – *адренолитици*. α-рецепторите се блокират от феноксибензамин и фентоламин, а β-рецепторите от пропранолол (Табл. 22.5).

Влияние на ВНС върху дейността на различни органи и системи

ВНС променя съществуващи функции в инервираните органи. При лишаване на сърцето от вегетативна инервация например, то продължава да се съкращава, но не е в състояние да променя своята дейност в отговор на променени изисквания. Ефектите на симпатиковия и на парасимпатиковия дял на ВНС върху различните органи и системи не могат да се подчинят на едно единствено правило. Характерът на промените зависи не само от вида медиатор, но и от вида рецептор, с който той взаимодейства. Един и същи медиатор може да предизвика напълно различни ефекти върху органи, които имат различни рецептори. Детайлното познаване на особеностите на вегетативната инервация е от съществено значение за правилното прилагане на множеството съществуващи фармацевтични препарати, повлияващи различни страни от дейността на симпатиковия и парасимпатиковия дял на ВНС.

Сърце. Стимулирането на симпатикуса води до положителен инотропен, дромотропен, хронотропен и батмотропен ефект. Покачването на концентрацията на цитоплазмения Ca^{2+} от симпатикуса води до увеличаване силата на сърдечните съкращения и свиване на коронарните съдове, а намалението на проницаемостта на мембраната на миокардните клетки за K^+ увеличава възбудимостта на миокарда и сърдечната честота. Увеличението на сърдечната честота и на силата на сърдечните съкращения увеличава МОС. Стимулирането на парасимпатикуса води до отрицателен хронотропен,

батмотропен, дромотропен и инотропен ефект, а също така и до разширение на коронарните съдове. Задържащият ефект на вагуса върху сърцето се дължи на хиперполяризацията на мембраната на миокардните клетки поради увеличена проницаемост за K^+. Парасимпатисусът повлиява в по-голяма степен сърдечната честота и в по-малка степен силата на сърдечните съкращения, което се обуславя от обилната парасимпатикова инервация на предсърдията и почти пълното отсъствие на парасимпатикови влакна, достигащи до камерите. Като цяло симпатикусът засилва помпената функция на сърцето, а парасимпатиковият дял я отслабва.

Кръвоносни съдове. Симпатикусът е основният регулатор на съдовия тонус. Под влияние на тоничните симпатикови импулси кръвоносните съдове са полусвити и напречното им сечение е около половината от това, наблюдавано при симпатикова денервация. При промяна на симпатиковия тонус кръвоносните съдове се разширяват или допълнително свиват. Повечето кръвоносни съдове - кожни, абдоминални и част от мускулните се свиват при симпатикова стимулация поради активиране на намиращите се там α_1 рецептори, за разлика от съдовете на долните крайници, които се разширяват (преобладават α_2 адренергични рецептори). Парасимпатиковият дял практически няма влияние върху периферния съдов тонус, защото парасимпатикова инервация имат само кръвоносните съдове на слюнчените жлези, външните гениталии, pia mater. Парасимпатикусът разширява тези съдове.

Кръвно налягане. Артериалното налягане се определя от МОС, съпротивлението, което среща кръвта при движението си по кръвоносните съдове и от обема на циркулиращата кръв. Повишеният симпатиков тонус увеличава количеството изхвърлена от сърцето кръв, периферното съдово съпротивление и обема на циркулиращата кръв поради изпразване на кръвните депа, в резултат на което кръвното налягане се покачва. Стимулирането на парасимпатикуса намалява помпената функция на сърцето, и въпреки че реално няма влияние върху периферното съдово съпротивление, води до умерено понижение на кръвното налягане. При много силна парасимпатикова стимулация сърцето може да спре и артериално налягане липсва.

Дихателна система. Стимулирането на симпатикуса води до отпускане на гладката мускулатура на бронхиолите. Това намалява съпротивлението при дишане и улеснява белодробната вентилация. Стимулирането на парасимпатикуса повишава тонуса на гладките мускули на бронхиолите и увеличава секрецията на муцин, което затруднява белодробната вентилация. Оскъдна е информацията за значимо повлияване на белодробните кръвоносни съдове от двата дяла на ВНС.

Храносмилателна система. Парасимпатикусът засилва моториката на стомашно-чревния тракт, увеличава гастроинтестиналната секреция и засилва резорбцията. В черния дроб се стимулира гликонеогенезата. Симпатикусът влияе сравнително слабо върху нормалната дейност на стомашно-чревния тракт. Стимулирането на симпатикуса потиска перисталтиката, повишава тонуса на сфинктерите и увеличава секрецията на муцин в стомаха. Силната симпатикова стимулация води до свиване на кръвоносните съдове в спланхникуса и ограничава кръвотока в тази област.

Жлъчен мехур. Двигателната активност на жлъчния мехур и жлъчните пътища се потиска при симпатикова стимулация и се засилва при парасимпатикова стимулация.

Бъбреци. Структурите, формиращи урината имат само симпатикова инервация. Еферентните симпатикови бъбречни нерви регулират кръвоснабдяването, тубулните транспортни процеси и образуването на хормони в бъбреците. При активиране на бъбречните симпатикови нерви се свиват бъбречните кръвоносни съдове и намалява гломерулната филтрация и бъбречния кръвоток. Еферентните симпатикови нерви стимулират секрецията на ренин от клетките на ЮГА чрез повлияване на β_1-адренергичните рецептори. Бъбречните симпатикови нерви засилват реабсорбцията на йони и вода в бъбречните тубули. Най-добре е проявено това влияние в проксималните тубули и в дебелото възходящо рамо на бримката на Хенле.

Пикочен мехур. Парасимпатикусът съкращава мускулните влакна, изграждащи стената на пикочния мехур, а симпатикусът съкращава вътрешния уретрален сфинктер.

Влияние върху екзокринни жлези. Парасимпатикусът увеличава секрецията и предизвиква разширение на кръвоносните съдове на носните и на слъзните жлези, докато симпатикусът предизвиква вазоконстрикция. Стимулирането на парасимпатикуса води до отделянето на рядка и обилна слюнка. Парасимпатикусът разширява кръвоносните съдове на слюнчените жлези, а симпатикусът ги свива. Симпатиковата стимулация води до отделяне на малко количество гъста слюнка, бедна на соли и богата на ензими. Потните жлези отделят голямо количество пот при стимулиране на симпатиковите нерви, докато парасимпатиковата стимулация е без особен ефект. Симпатиковите влакна до повечето потни жлези са *холинергични* с изключение на някои адренергични влакна до потните жлези на дланите и на стъпалата.

Влияние върху органи с ендокринна функция. При стимулиране на симпатиковия дял на ВНС се увеличава отделянето на адреналин и норадреналин от сърцевината на надбъбрека, на тироксин от щитовидната жлеза, секрецията на ренин и еритропоетин от клетките на ЮГА на бъбрека, намалява отделянето на инсулин от задстомашната жлеза.

Влияние върху окото. ВНС регулира ширината на зеницата и пречупвателната сила на лещата. Парасимпатиковите влакна, влизащи в състава на n. oculomotorius, инервират m. sphincter pupillae и водят до свиване на зеницата (miosis). Приспособяването на окото за ясно виждане на близко разположени предмети се извършва също под действие на парасимпатикуса. Импулсите по парасимпатиковите влакна на n. oculomotorius водят до съкращение на цилиарния мускул, което намалява опъването на капсулата на лещата и тя увеличава своя предно-заден диаметър и с това своята пречупвателна способност. Стимулирането на симпатикуса води до съкращение на m. dilatator pupillae и зеницата се разширява (midriasis). Ето защо при обща възбуда зениците са разширени.

Влияние върху сексуалните функции. При липса на сексуална възбуда симпатикусът подържа нормалния кръвоток в гениталните органи. Активирането на парасимпатиковите нерви, инервиращи гениталиите, предизвиква ерекция на пениса у мъжа и на клитора у жената и активиране на влагалищните жлези. Контракциите на vas

Таблица 22.6 Ефекти на вегетативната нервна система

Ефекторни органи	*Адренергични ефекти*		*Холинергични ефекти*	
Сърце				
синусов възел	честота	↑++(β_1)	честота	↓+++
предсърдия	контрактилитет	↑++(β_1)	контрактилитет	↓++
ПК възел	провеждане	↑++(β_1)	провеждане	↓+++
камери	контрактилитет	↑+++(β_1)	контрактилитет	-----
Артериоли				
коронарни	констрикция	+ (α)	дилатация	
	дилатация	++ (β_2)		
кожни и лигавични	констрикция	+++(α)	дилатация	
мускулни	констрикция	++ (α)		
(напр. набр.)	дилатация	++ (β_2)		
мозъчни	слаба констр.	(α)	дилатация (само на pia mater)	
белодробни	констрикция	+ (α)	- - - - - - - - -	
спланхникови	констрикция	+++(α)		
	дилатация	+ (β_2)		
слюнчени	констрикция	+++(α)	дилатация	++
Големи вени	констрикция	++ (α)		
	дилатация	++ (β_2)		
Бронхиални мускули	отпускане	+ (β_2)	съкращение	++
Бронхиални жлези			стимулиране	+++
Стомашно чревен тракт				
мотилитет	потискане	+ (α_2, β_2)	стимулиране	+++
сфинктери	контрахиране	+ (α)	отпускане	+
секреция	потисната (не винаги)		засилена	+++
Жлъчен мехур	отпускане		контрахиране	
Черен дроб	гликогенолиза	+	гликогенсинтеза	+
	глюконеогенеза	↑+++(β_2)		↑+
Панкреас	оскъдна, гъста секреция	↑+++	обилна секреция	
	инсулин	↑+ (β_2)	инсулин	↑
Слюнчени жлези	оскъдна гъста секреция на амилаза	↓+++(α_2)	обилна секреция	
		+		↑+++
		↑+ (β)	- - - - - -	
Слъзни и носни жлези	- - - - - - - -		секреция	↑+++
Бъбрек	ренин	↑++ (β_1)		
Уретер	- - - - - -		контрахиране	+++
Пикочен мехур				
сфинктер	контрахиране	++ (α)	отпускане	++
m. detrusor	отпускане	+ (β)	- - - - - - -	
				↑
Око				
m. dilatator pupillae	съкр. (мидриаза)	++ (α)	- - - - - - -	
m. sphincter pupillae	- - - - - - -		съкр. (миоза)	+++
m. ciliaris	отпускане	+ (β)	свиване	
Кожа				
пиломоторни муск.	съкращение	++ (α)		
потни жлези	секреция	↑+ (α)		+++
	(длани, стъпала)	(β)		
Мъжка полова с-ма	еякулация	+++ (α)	ерекция	↑+++

deferens у мъжа и еякулацията се дължат на повишен симпатиков тонус (Табл. 22.6).

Тонус на ВНС. Симпатиковият и парасимпатиковият дял на ВНС са постоянно активни: те притежават определена фонова активност, т.е. техните влакна генерират и предават непрекъснато към инервирания орган акционни потенциали с определена честота. Това базисно ниво на активност се означава като тонус на ВНС. Наличието на последния позволява както да се увеличава, така и да се намалява активността на вегетативната инервация към съответния орган. Симпатиковият тонус нормално поддържа почти всички системни артериоли в полусвито състояние - приблизително на половина от техния максимален диаметър. При засилена симпатикова стимулация, те се свиват

допълнително, докато при потискане на нормалния тонус те се разширяват. Ако отсъстваше симпатиков тонус, симпатиковият дял на ВНС щеше да бъде в състояние да предизвика само вазоконстрикция, но не и вазодилатация. Подобно е и значението на парасимпатиковия тонус за регулирането на моторната и секреторната дейност на храносмилателната система, а така също и на сърцевия ритъм.

Ефекти след вегетативна денервация. Непосредствено след прекъсване на симпатиковата инервация на даден кръвоносен съд, той загубва временно своя тонус, което води до значима вазодилатация. В течение на следващите часове или дни кръвоносните съдове почти напълно възстановяват първоначалния си лумен, следствие на увеличения собствен гладко-мускулен тонус. След увреждане на симпатиковите влакна, инервиращи кожата на лицето и окото, се наблюдава свиване на зеницата (miosis), спадане на горния клепач (ptosis) и хлътване на очната ябълка - т. нар. синдром на Клод Бернар-Хорнер (Claude Bernard-Horner). Постепенно тези промени напълно изчезват. Подобни ефекти се наблюдават в повечето органи след прекъсване на симпатиковата или на парасимпатиковата инервация. Нормализирането на функциите на денервирания орган изисква няколко месеца. В края на първата седмица след симпатикова или парасимпатикова денервация, органът става все по-чувствителен на инжектирания съответно норадреналин или ацетилхолин. Този феномен се нарича *следденервационна свръхчувствителност*. Тя се проявява различно в различните органи. По-силно е проявена ако денервацията е извършена чрез прекъсване на постганглийните нервни влакна и по-слабо при прекъсване на преганглийните симпатикови неврони. Този факт има значение при лечението на болестта на Рейно (Raynaud), характеризираща се със съдов спазъм на крайниците, при която се прибягва до периартериална симпатектомия. Ако обаче не се прекъснат излизащите от гръбначния мозък преганглийни симпатикови влакна, не се наблюдава трайна вазодилатация. Счита се, че денервационната свръхчувствителност се дължи на: **1**. Увеличение на гъстотата на рецепторите на постсинаптичната мембрана в ефекторната клетка при прекратяване отделянето на медиатора; **2**. Липса на обратен транспорт на медиатора през пресинаптичната мембрана; **3**. Липса на ензими разграждащи медиатора в крайните окончания. Поради тези причини при симпатикова денервация се усилва ефекта на циркулиращите катехоламини, отделени от сърцевината на надбъбрека. Денервационната свръхчувствителност не е специфична само за даден медиатор. Наблюдава се повишена чувствителност и към други химични агенти и към някои йони. Това показва, че тя се дължи на множество причини.

Вегетативни рефлекси

Вегетативната регулация се осъществява чрез включването на вегетативни рефлекси, които осигуряват несъзнателни, автоматични, стереотипни отговори. Рефлексната дъга на вегетативните, рефлекси е изградена от: **1**. рецептори; **2**. аферентни неврони, които могат да влизат в състава както на вегетативни, така и на соматични нерви; **3**. интерневрони, осъществяващи връзка с преганглийните вегетативни неврони; **4**. два еферентни неврона - преганглийнен и постганглийнен; **5**. ефектори.

Чрез интерорецепторите се възприемат промените във вътрешната среда на организма. Те се делят на четири основни групи: механорецептори, осморецептори, химиорецептори, терморецептори. *Механорецепторите* се намират предимно в кухинните органи - стомах, черва, пикочен и жълчен мехур, плевра, сърце, кръвоносни съдове и са чувствителни на разтягане. Механорецепторите, разположени в дъгата на аортата и в областта на sinus caroticus, реагиращи на разтягане, отчитат промените в артериалното налягане и се означават като барорецептори, докато тези разположени в зоната на ниско налягане отчитат степента на напълненост с кръв на съдовата област се означават като обемни рецептори. Механорецепторите реагират както на моментните промени (диференциална регулация), така и на осреднените промени за по-дълъг период от време (интегрална регулация). *Осморецепторите* са чувствителни на осмотичното налягане на плазмата. Установени са в хипоталамуса, съдовете на червата, черния дроб, крайниците. Намират се в тясна връзка с невроните, секретиращи АДХ в ядрата на предния хипоталамус. Чрез тях се поддържа постоянството на осмотичното налягане на ЕЦТ. *Химиорецепторите* са пръснати по цялото тяло. Най-голямо значение имат химиорецепторите в лигавицата на храносмилателната система, в ендотела на кръвоносните съдове и в централната нервна система (хипоталамус, продълговат мозък, мозъчни кухини). Те възприемат химичния състав на телесните течности. Съществуват специфични химиорецептори за O_2, CO_2, H^+, глюкоза, натрий. *Терморецепторите* се възбуждат при промени в телесната температура. Поради голямата стабилност на вътрешната среда, интерорецепторите имат дълъг латентен период при възбуждане и по-бавна адаптация към постоянни дразнители. Изработването на интерорецепторни условни рефлекси изисква повече време, но веднъж създадени, те са много устойчиви.

Повечето аферентни влакна, влизащи в състава на вегетативните рефлексни дъги са на неврони с клетъчни тела в ганглиите на задните коренчета. Чрез тях до ЦНС достига информация за състоянието на вътрешната среда на организма. Множество зони от ЦНС регулират различни вегетативни функции. По-простите вегетативни рефлекси се интегрират и контролират на нивото на гръбначния мозък, по-сложните в продълговатия мозък, а най-сложните в междинния мозък и лимбичната система. В гръбначния мозък се намират вегетативни неврони, принадлежащи към двата дяла на ВНС. В сакралните сегменти се намират парасимпатикови влакна, регулиращи микцията, дефекацията, ерекцията. От гръдните сегменти на гръбначния мозък излизат симпатикови влакна, регулиращи работата на сърцето и периферния съдов тонус. В областта на последния шиен и първия гръден сегмент се намират струпвания от симпатикови неврони, свързани с инервацията на гладките мускули на окото и кръвоносните съдове на лицето. В продълговатия мозък и моста се намират вегетативни центрове, участващи в регулацията на сърдечната дейност, кръвното налягане, дишането, киханото, кашлянето, дъвкането, гълтането, повръщането, отделянето на смилателни сокове и моториката на храносмилателната система. По-висшите вегетативни центрове са разположени в хипоталамуса и лимбичния кортекс. Голяма част от поведенческите реакции на организма са тясно свързани с хипоталамуса, лимбичната система и мозъч-

ната кора. Рефлексните дъги на вегетативните рефлекси обичайно не включват кората на главния мозък и се осъществяват без съзнателно участие и контрол.

За разлика от соматичните рефлекси, които имат само един еферентен неврон, във вегетативната рефлексна дъга са включени два еферентни неврона. Вегетативните ганглии не са само обикновенни станции, в които преганглийните неврони окончават върху постганглийните с различно ниво на дивергенция. В симпатиковите ганглии са установени т.нар. ганглийни хромафинни клетки, които играят ролята на интерневрони между преганглийните влакна и постганглийните неврони. По соматичната си мембрана те имат N-холинорецептори, а техните аксони отделят катехоламини, главно допамин. Тези клетки вероятно играят роля в модулиране на предаването в ганглия при повторни импулси от преганглийните неврони.

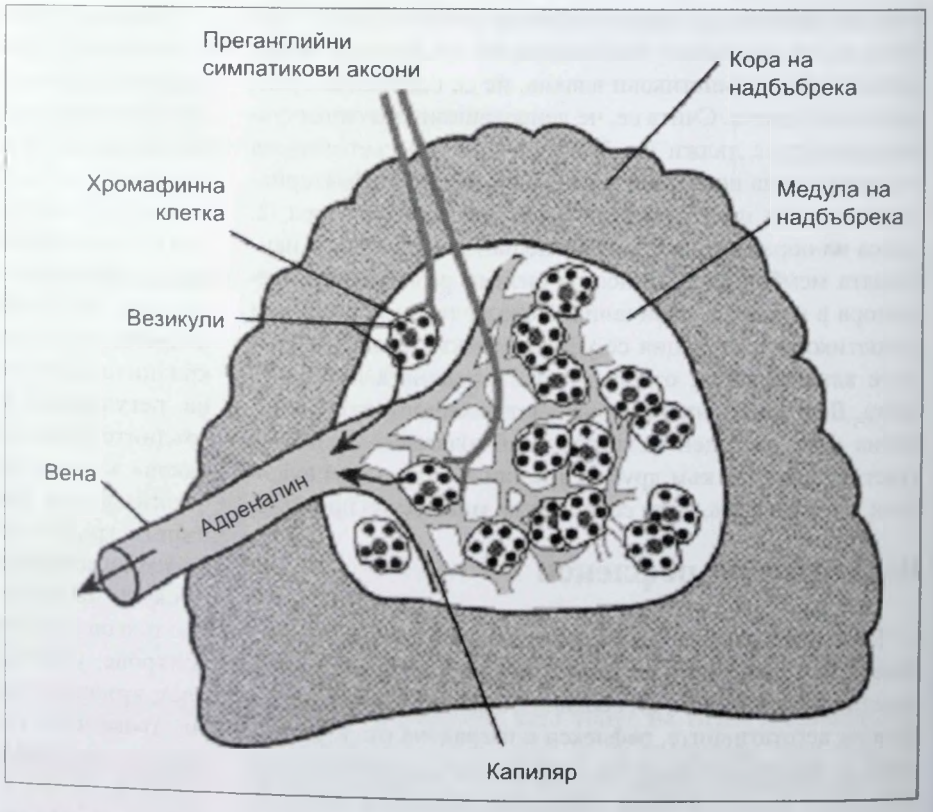
Ефектори на вегетативните рефлекси са гладките мускули на кръвоносните съдове и на вътрешните органи, сърдечният мускул и жлези с външна и вътрешна секреция.

Вегетативните рефлекси са сравнително прост пример за вегетативна регулация. Много важни функции като хранене, пиене, репродукция, терморегулация и други имат вегетативни компоненти, включващи сложни централни невронни вериги. Множество рефлекси участват в поддържането на кръвното налягане и в контрола на сърдечната честота - барорецепторен рефлекс, хеморецепторен рефлекс, рефлекс на Бейнбридж (Beinbridge), рефлекс на Безолд-Яриш (Bezold-Jarisch), рефлекси с участие на рецептори от зоната на ниско налягане (предсърдия и белодробна артерия), предсърдни рефлекси при активирането на които се променя секрецията на АДХ и на АНП, които повлияват бъбречната функция. Дейността на по-голямата част от храносмилателната система се регулира от вегетативни рефлекси. Включването на сложни вегетативни рефлекси води до стимулиране на секрецията на слюнчените жлези, на стомашната и панкреатичната секреция. Мирисът на храната и нейното присъствие в устата стимулира множество различни рецептори в устната кухина и носната лигавица, най-важните от които са вкусовите и обонятелните рецептори, което увеличава стомашната секреция преди още храната да е достигнала до стомаха. Този предварително отделен сок има голямо биологично значение. С участието на сакралните центрове на ВНС се осъществява рефлекс на изпразване на пикочния мехур (микция) и на ректума (дефекация). Половите рефлекси се осъществяват в резултат на психични стимули и на тактилна рецепция в областта на половите органи. Еферентните импулси, предизвикващи ерекцията се предават по парасимпатикови влакна, а тези, предизвикващи еякулацията по симпатикови. Вегетативни рефлекси участвуват в регулацията на секрецията на пот от потните жлези, изпразването на жлъчния мехур, формирането на урина в бъбреците.

Симпатиков дял на ВНС и надбъбречна медула

Медулата на надбъбрека представлява изменен симпатиков ганглий, загубил своите постганглийни аксони. Медуларните хормони се отделят под влиянието на ацетилхолина, който се освобождава от преганглийните холинергични симпатикови влакна, които инервират медуларните хромафинни клетки (Фиг. 22.5). Те образуват катехоламините адреналин и норадреналин, които попадат в кръвта в приблизително отношение 80% адреналин и 20% норадреналин и достигат до всички органи (виж Ендокринна система). Медуларната секреция се регулира от вегетативни центрове, разположени предимно в задната хипоталамична област. Катехоламините попаднали в кръвта се разграждат от КОМТ. Образуваните при това разграждане метадреналин, норметадреналин, ванилманделова киселина се екскретират с урината. Част от попадналите в кръвта катехоламини навлизат в тъканите, а само 5% от тях се екскретират непроменени с урината.

Циркулиращите адреналин и норадреналин имат принципно същите ефекти върху различните органи както и тези причинени от директна симпатикова стимулация с тази разлика, че техните ефекти са погенерализирани и многократно по-продължителни поради бавното отстраняване на тези хормони от кръвта.



Фиг.22.5. Симпатикова инервация на медулата на надбъбрека. Преганглийните симпатикови влакна окончават върху хромафинните клетки, които при стимулация отделят адреналин и норадреналин в кръвообращението

Адреналинът има подобни ефекти както на норадреналина със следните изключения: 1. Адреналинът увеличава по-силно силата на съкращение на миокарда и сърдечната честота. 2. Адреналинът по-слабо покачва артериалното налягане най-вече за сметка на увеличение на минутния обем. 3. Адреналинът има по-силно проявени метаболитни ефекти. Увеличава гликогенолизата в черния дроб и в мускулите и покачва нивото на кръвната захар. 4. Отпуска гладката мускулатура на бронхите и разширява въздухоносните пътища.

Адреналинът и норадреналинът се секретират постоянно от медулата на надбъбрека и в същото време органите получават директни въздействия от симпатиковия дял на ВНС. Следователно, функцията на органите се повлиява по два начина: директно от симпатиковите нерви и индиректно от медуларните хормони. Тези въздействия взаимно се допълват или заместват. От друга страна, образуването и отделянето на адреналин и норадреналин от сърцевината на надбъбрека има голямо значение за повлияването на органи, които нямат директна симпатикова инервация. Под влияние на адреналина се повлиява метаболизма практически на всяка клетка, въпреки че неголяма част от клетките в организма имат директна симпатикова инервация.

Основна функция на надбъбречната медула е образуването и отделянето на големи количества адреналин и норадреналин при стресови ситуации за организма. При състояния, свързани с повишена нервно-психическа или мускулна активност се активира симпатикуса и се повишава нивото на катехоламините в кръвта. Това допринася за адаптирането на организма към особените условия, при които се намира. Тази приспособителна реакция е изградена на принципа на положителната обратна връзка, при която увеличеният симпатиков тонус засилва секрецията на катехоламини от сърцевината на надбъбрека, което още повече увеличава симпатиковия тонус. Тази реакция се прекъсва след отстраняване на началния стимул. Промените, които настъпват в организма при една такава алармена, бедствена за организма ситуация означена като реакция на "стрес" (напрежение) могат да бъдат обобщени по следния начин: 1. Покачване на артериалното налягане; 2. Увеличение на кръвотока към работещите в момента мускули, съкращението на мускулите става по-бързо и по-силно. 3. Увеличение на клетъчния метаболизъм; 4. Засилване на гликолизата в черния дроб и мускулите (при мускулно усилие); 5. Увеличение на концентрацията на глюкозата в кръвта; 6. Увеличение на свободните мастни киселини в кръвта; 7. Повишена мозъчна активност; 8. Повишена съсирваемост на кръвта; 9. Левкоцитоза; 10. Повишена телесна температура; 11. Зениците се разширяват; 12. Бронхиолите се разширяват, което улеснява вентилацията. Съвкупността от тези промени позволява на организма да се преустрои в съответствие с новите условия, при които се намира. За това активиране на организма е твърде съществено участието на ВНС. Последната силно се активира при различни емоционални състояния. При силен гняв и ярост сигнали от хипоталамуса достигат до симпатиковите центрове в гръбначния мозък, установява се силно стимулиране на симпатикуса и се проявяват описаните по-горе промени. Това е т.нар. *симпатикова алармена реакция*. Промените са зависими от хипоталамуса, лимбичната система, мозъчната кора, като важно значение има и включването на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, която регулира освобождаването на глюкокортикоиди.

Хипоталамус

Хипоталамусът е част от междиния мозък. Съставен е от специфични ядра и асоциативни влакна, разположени под таламуса. Изгражда основата на третия мозъчен вентрикул и латералните му стени.

Хипоталамусът е изграден от множество единични и чифтни ядра и зони, характеризиращи се с определени морфологични и функционални особености. Разделя се на богата на клетки медиална част и по-бедна на клетки латерална част, през която преминават множество нервни влакна. В границите на медиалния хипоталамус се различават преоптична, предна, средна, задна и дорзална зони. Зоните, имащи отношение към определени функции, обаче, не могат да бъдат съвсем строго локализирани и отнесени единствено към определена част от хипоталамуса. Повечето ядра и всички зони са включени в повече от една функционална система.

Хипоталамусът е свързан с всички части на лимбичната система. До него достигат импулси освен от лимбичната система, така и от таламуса, мозъчната кора, мозъчния ствол, гръбначния мозък, четирихълмието. Хипоталамусът е изходната врата за сигналите идващи от лимбичната система. Той изпраща сигнали в три главни направления: 1. хипофиза; 2. лимбична кора; 3. ретикуларна формация на мезенцефалона, моста и продълговатия мозък. По-голямата част от нервните влакна са немиелинизирани.

Хипоталамусът представлява интегративен център за множество важни хомеостатични функции и служи като важна връзка между ВНС и ендокринната система. Контролира голяма част от функциите на ВНС и на ендокринната система, а също така и много аспекти на емоционалното поведение. Той е област от мозъка, изявено включена в директната регулация на постоянството на вътрешната среда на организма. Част от тези функции представляват ясно изразени висцерални рефлекси, а други включват комплексни поведенчески и емоционални реакции. Всички обаче, по своята същност са отговор на определени стимули, интегрирани в хипоталамуса. Хипоталамусът и лимбичната система осъществяват интегрирането на най-сложните вегетативни, хомеостатични, поведенчески и адаптационни прояви на организма.

Хипоталамусът има следните разнообразни функции: 1. Образува хормоните на задния дял на хипофизата; 2. Регулира секрецията на хормони от предния дял на хипофизата; 3. Служи като главен координационен център на ВНС; 4. Регулира телесната температура; 5. Регулира приема на храна; 6. Регулира чувството на жажда; 7. Регулира обмяната на веществата, солите и водата; 8. Участва в регулацията на хемопоезата; 9. Регулира циркадната ритмика. 10. Участва в емоционалните и поведенческите реакции, включително и психосоматични явления.

Ендокринна функция на хипоталамуса. Невросекреция

Някои хипоталамични неврони, наред с функциите си характерни за другите нервни клетки, образуват в сомата си биологично активни вещества, които попадат в кръвта. Това са *невросекрети* или *неврохормони*. Наличието на невросекреция в хипоталамуса дава основание той да се разглежда като невро-ендокринен орган, който реализира своите функции както по нервен, така и по хормонален път.

Хипоталамус и неврохипофиза. Хормоните отделяни от задния дял на хипофизата (неврохипофиза) са окситоцин и АДХ (вазопресин). Те се синтезират в телата на магноцелуларните неврони на супраоптичните и паравентрикуларните ядра. Около 1 000 000 нервни влакна свързват супраоптичните и паравентрикуларните ядра на хипоталамуса с неврохипофизата (хипоталамо-хипофизен тракт). Хормоните се синтезират в рибозомите на телата на невроните, пакетират се в секреторни гранули свързани с високомолекулни пептиди, известни като неврофизини, и така се транспортират чрез аксонален транспорт до неврохипофизата. Невроните, секретиращи окситоцин и вазопресин, генерират акционни потенциали, които достигайки до крайните окончания на аксона водят до отделянето на Ca^{2+}, които причиняват освобождаване на хормоните от гранулите. Хормоните попадат в кръвта и проявяват своето биологично действие (виж Ендокринна система).

Хипоталамус и аденохипофиза. Предният дял на хипофизата (аденохипофиза) се кръвоснабдява предимно с венозна кръв от съдове, идващи от eminentia mediana на средния хипоталамус. Касае се за съдова система, при която венозната кръв от хипоталамусната капилярна мрежа се придвижва по съд, който влива кръвта в аденохипофизната капилярна мрежа, от която кръвта попада във венозната част на системното кръвообръщение - *хипоталамо-хипофизна портална система*. Почти цялото количество кръв, достигнало до аденохипофизата, преминава преди това през хипоталамуса. Тъй като обмяната между кръвта и тъканите може да се осъществи само на капилярно ниво, хипоталамо-хипофизната портална система представлява път за бързо и локално доставяне във висока концентрация на вещества от хипоталамуса до аденохипофизата, заобикаляйки системното кръвообръщение. Аксоните на хипоталамичните невросекреторни неврони окончават върху капилярите на хипоталамичната капилярна мрежа на порталната система. Хормоните се синтезират в телата на невроните и се транспортират до края на аксона, където се съхраняват до генерирането на акционни потенциали в неврона. Освободените хормони попадат в порталната система и се транспортират с кръвта до клетките на предния дял на хипофизата. Клетъчните тела на невроните, секретиращи тези хормони са разположени предимно в паравентрикуларната зона, nucleus arcuatus, и част от вентромедиалното ядро. Аксоните на невроните от тези ядра завършват в eminentia mediana. В различните ядра на хипоталамуса се образуват *освобождаващи хормони* или *либерини* и *инхибиращи* хормони или *статини* (Табл. 22.7).

Освобождаващите хормони се свързват със специфични рецептори по повърхността на хипофизните клетки, което активира аденилатциклазата и води до формирането на цАМФ. Освобождаващите хормони на хипоталамуса увеличават около 1000 пъти секрецията на хормони от клетките на аденохипофизата. От своя страна хормоните на хипофизата, които повлияват други ендокринни жлези увеличават секрецията на хормони от тях също около 1000 пъти. Кортикотропин-освобождаващият хормон се образува в задния хипоталамус, тиреотропин-освобождаващият хормон в предния хипоталамус. В средния хипоталамус се образуват гонадотропин-освобождаващите хормони. Вентралният хипоталамус регулира секрецията на растежния хормон и пролактина.

Тиреотропин-освобождаващият хормон се образува в n. dorsomedialis и областта зад chiasma n. optici. Изграден от 3 аминокиселини. Секретира се под влияние на стресови фактори. Студовото въздействие е негов специфичен стимул. Води до образуването на цАМФ като втори посредник. Регулира синтезата и секрецията на тиреотропния хормон на аденохипофизата, който стимулира образуването на хормоните на щитовидната жлеза - тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3).

Кортикотропин-свобождаващият хормон е първият описан хипоталамичен хормон. Той е пептид изграден от 41 аминокиселини. Секрецията му е циклична - сутрешното ниво е най-високо, а нощното най-ниско. Тя се свързва с областта на задния хипоталамус, докато прецизната му регулация зависи от структури в предния хипоталамус. Контролира образуването и отделянето на АКТХ от аденохипофизата. Секрецията на кортикотропин-свобождаващия хормон се повлиява от нервни стимули и от плазмените нива на циркулиращия АКТХ и на кортизола, отделян от кората на надбъбрека под влияние на АКТХ.

Гонадотропин-свобождаващите хормони се образуват в e.mediana и вентромедиалната част на n.arcuatus. Стимулират секрецията на лутеинизиращия хормон (ЛХ)

Табл. 22. 7 Хипоталамусни хормони свързани с дейността на аденохипофизата

Освобождаващи хормони	Стимулира
Соматотропин-освобождаващ хормон (Соматолиберин)	Растежния хормон (Соматотропен хормон)
Пролактин-освобождаващ пептид (Пролактолиберин)	Пролактина
Тиреотропин-освобождаващ хормон (Тиреолиберин)	Тиреостимулиращия хормон (Тиреотропен хормон)
Кортикотропин-свобождаващ хормон (Кортиколиберин)	Аденокортикотропния хормон (АКТХ)
Гонадотропин-свобождаващи хормони (Гонадолиберини)	Фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) Лутеинизиращия хормон (ЛХ)
Инхибиращи хормони	**Потиска**
Соматотропин-инхибиращ хормон (Соматостатин)	Растежния хормон
Пролактостатин-инхибиращ фактор (Пролактостатин)	Пролактина

и на фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) на аденохипофизата (виж Репродуктивна система).

Секрецията на растежния хормон се регулира от два хипоталамични хормона - соматотропин-освобождаващия хормон (соматолиберин) и от соматотропин-инхибиращия хормон (соматостатин). Секрецията на *соматотропин-освобождаващия хормон* се повлиява от нивото на аминокиселините и глюкозата в плазмата. Увеличението на аминокиселините и намалението на глюкозата стимулира секрецията му. *Соматостатинът* е фактор, потискащ секрецията на растежния хормон. Установен е и в много други части на ЦНС, в червата, в D-клетките на панкреаса. Има много кратък полуживот и различни по своя характер ефекти в различните тъкани. Невроните в хипоталамуса, съдържащи соматостатин са групирани предимно в перивентрикуларната зона. В аденохипофизата намалява цАМФ в клетките, образуващи растежния хормон. Освобождаването на соматостатин от хипоталамуса се потиска при повишаване на нивото на глюкозата в плазмата и се стимулира от инсулина. Секрецията на соматостатина се потиска от самия растежен хормон и от вторичните хормонни медиатори *инсулиноподобен растежен фактор* I и II, в миналото известни като соматомедини. Те представляват група от малки пептиди, образувани в черния дроб под действието на растежния хормон и осъществяват ефектите му върху прицелните клетки (виж Ендокринна система).

Секрецията на пролактин се контролира от *пролактин-освобождаващия фактор* (пролактолиберин) и *пролактин-инхибиращия фактор* (пролактостатин). Секрецията на пролактина е под тоничен инхибиторен контрол от хипоталамуса. Пролактостатинът, който всъщност е биогенният амин *допамин*, е доминиращият фактор в регулацията на пролактиновата секреция. Намиращите се в медиобазалния хипоталамус допаминергични неврони секретират непрекъснато допамин, което е причина за тоничното потискане на пролактиновата секреция. Продукцията на пролактин се активира при прекратяване на допаминовата секреция. При стресови състояния, след употреба на морфин, резерпин, фенотиазин е потисната продукцията на допамин (пролактостатин), и секрецията на пролактин-освобождаващия фактор относително се повишава и се наблюдава поява на млечна секреция (не само у жените, но макар и по-рядко, и у мъжете) - състояние известно като *галакторея*. Секрецията на пролактин се потиска по механизма на обратната връзка с участието на хипоталамуса при повишаване на плазменото му ниво.

Интеграция на вегетативни функции

Хипоталамусът е главният център, регулиращ активността на симпатиковия и парасимпатиковия дял на ВНС. Контролът на парасимпатиковата активност е свързан главно с предните и медиални хипоталамични области и вентрикуларната част на tuber cireneum. Латералните и задните хипоталамични области са свързани главно с контрола на симпатиковата нервна активност. Стимулирането на дорзомедиалното ядро и на зони в задния хипоталамус увеличава секрецията на адреналин и на норадреналин от надбъбречната медула, което увеличение е част от промените, свързани с проявите на напрежение, ярост и страх.

Активността на някои неврони в предния хипоталамус се мени синхронно с фазите на дишане. При дразнене в латералния хипоталамус се установява удължаване на вдишването и издишването и намаление на дълбочината на дихателните движения. Хипоталамусът модулира активността както на инспираторната, така и на експираторната верига от неврони в продълговатия мозък при осъществяване на емоционално-поведенчески реакции.

Характерът на еферентните импулси до храносмилателната система в най-голяма степен зависи от интерорецепторната аферентна информация, идваща от различните части на храносмилателната система. Неврони във вентромедиалния и латералния хипоталамус реагират на дразнене от стомаха и червата. Неврони в медиалния хипоталамус интегрират информация от механорецепторите в стомаха и тази от глюко- и осморецептори в хипоталамуса. Дразнене в задния хипоталамус потиска моторната и секреторната дейност на храносмилателната система. Стимулация във вентромедиалния хипоталамус увеличава слюнчената и панкреатичната секреция, като се отделя сок богат на ензими.

Стимулиране в предния хипоталамус причинява съкращения на пикочния мехур, а в латералния разширяване на зеницата, пилоерекция.

Стимулиране в латералния хипоталамус води до увеличение на артериалното налягане. При увеличаване на налягането в каротидния синус се променя честотата на разрядите на неврони в предния хипоталамус. Дразнене в тази зона намалява артериалното налягане, периферното съдово съпротивление и пулсовата честота. При активиране на каротидните барорецептори, в резултат на увеличение на артериалното налягане, се потиска активността на невроните в супраотичните ядра и намалява секрецията на АДХ. Стимулирането на стреч рецептори в предсърдията на сърцето модулира активността на осмочувствителните хипоталамични неврони. Адаптирането на сърдечно-съдовата система към изискванията на организма при физическа работа до голяма степен се координира от хипоталамуса. Кръвта се насочва към работещите мускули, а кръвотокът в кожата и вътрешните органи намалява в резултат на импулсите от зони на латералния хипоталамус и мамиларните ядра. Повлияването на сърдечно-съдовата система е диференцирано в зависимост от вида и фазата на емоционално-поведенческата реакция на организма. В хипоталамуса няма отделен център, регулиращ дейността на сърдечно-съдовата система, дихателната система и други системи в организма, а съществуват зони на интегриране на сложни регулаторни вериги, обезпечаващи координирането не само на вегетативни, но и на вегетативни и соматични компоненти на различни поведенчески реакции.

Регулация на телесната температура

Хипоталамусът е част от сложна система, обработваща информацията за промените в температурата на тялото и осъществяваща съответен вегетативен или поведенчески отговор. В преоптичната област на хипоталамуса са описани терморецепторни неврони, реагиращи на промени в локалната температура. Невроните, разположени в задната хипоталамична област не показват изразена термочувствителност. До невроните в преоп-

тичната хипоталамична област достига информация и от периферните терморецептори. Приема се, че невроните в задната хипоталамична област служат като краен общ път за влиянието на структурите извън хипоталамуса, участващи в терморегулацията. Тази зона също така е основен регулатор на зададеното температурно ниво (виж Терморегулация). От задната хипоталамична област води началото си еферентен път до телата на преганглийните симпатикови неврони, разположени в страничните рога на сивото мозъчно вещество на гръбначния мозък. От същата зона започва еферентен път, повлияващ мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък и включващ механизма на неволево треперене при охлаждане на тялото.

Регулация на апетита

Основните мозъчни структури, които участват в регулацията на приема на храна са хипоталамусът и продълговатият мозък. Хипоталамусът получава хормонални стимули от мастната тъкан, които носят информация за нейния обем и хормонални и нервни стимули от стомашно-чревния тракт за обема и състава на приетата храна. Смята се, че и други зони на мозъка играят важна роля в регулацията на приема на храна. Мамиларните тела контролират различни хранителни рефлекси като облизване, гълтане и други. При увреждане на връзката между хипоталамуса и мезенцефалона, опитните животни отделят слюнка, облизват се, дъвчат и гълтат при наличие на храна, но не могат да регулират количеството на приетата храна. Лимбичната система играе важна роля в процеса на търсене на храна и за емоционалните възприятия свързани с приема на храна.

Апетитът се свързва с желание за приемане на храна и изпитване на удоволствие от храненето. Гладът обикновено означава ненаситно приемане на храна след дълъг период на абстиненция. Ситостта е липса на всякакво желание за приемане на повече храна. Стимулирането на вентромедиалната зона на хипоталамуса, в експерименти на животни, предизвиква чувство на ситост, докато увреждането на тази зона стимулира невероятно апетита и води до непрекъснато приемане на храна (т.нар. булимия или вълчи глад), което се последва от затлъстяване. Стимулирането на латералния хипоталамус води до ненаситно приемане на храна. От друга страна двустранното увреждане на малки зони от латералния хипоталамус при експерименти на животни потиска напълно чувството на глад (анорексия). Тези животни умират от изтощение без да докоснат храната. Приема се, че латерално разположените нервни структури на хипоталамуса формират т.нар. *център на глада,* който е тонично възбуден. Във вентромедиалния хипоталамус е разположен т.нар. *център на ситостта.* Невроните, изграждащи този център се възбуждат периодично и изпращат импулси към центъра на глада, които потискат неговата възбудимост и по този начин регулират периодичното приемане на храната. Тези центрове са свързани с желанието за приемане на храна, но не координират мускулната активност, свързана с храненето.

В регулацията на приема на храна взимат участие два основни механизма - глюкостатичен и липостатичен механизъм.

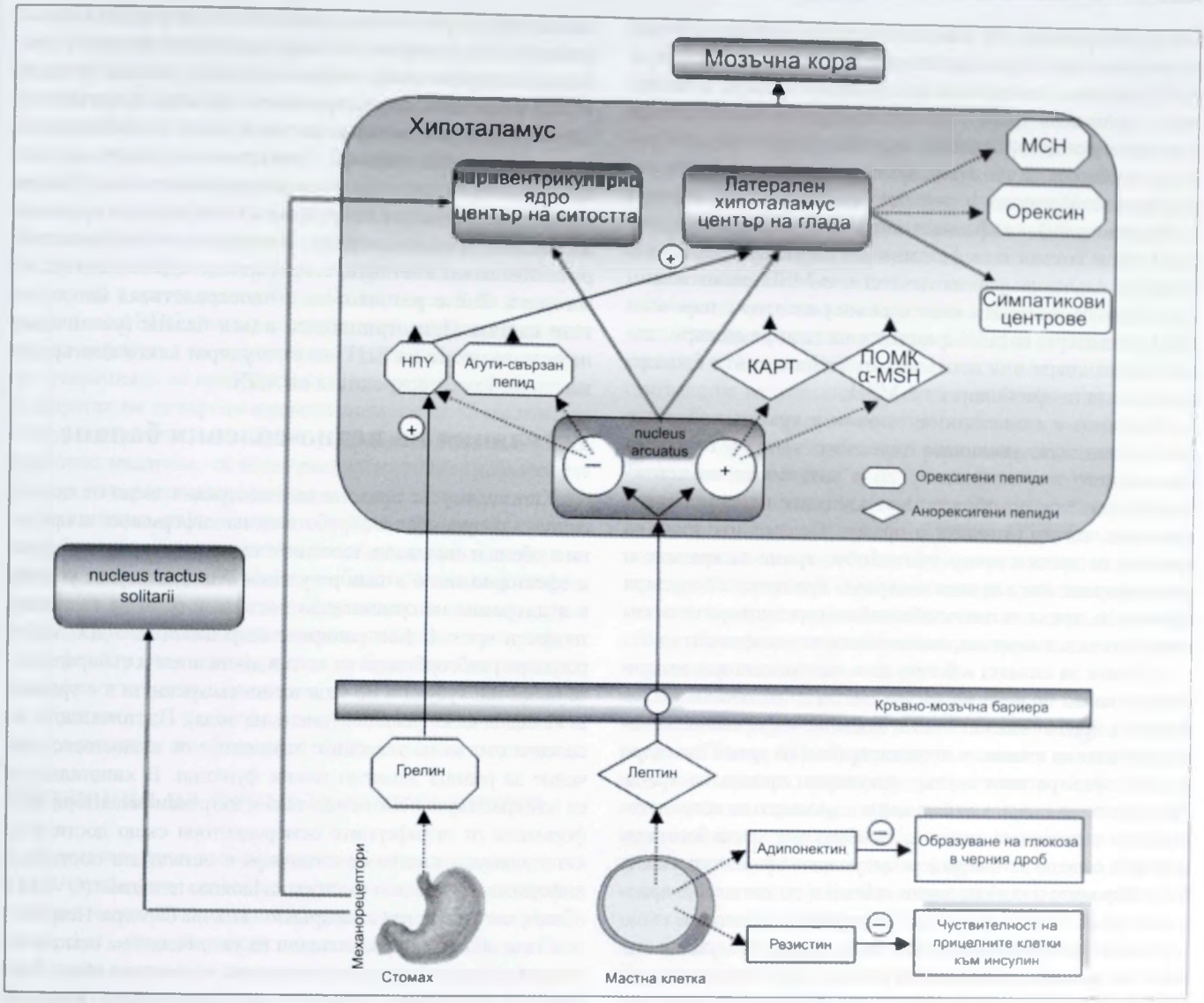
В областта на вентромедиалните ядра на хипоталамуса се намират рецептори, които реагират на увеличението на концентрацията на глюкозата в кръвта и активността на центъра на глада се потиска. Ако след приключването на резорбцията на хранителните вещества в храносмилателния тракт не е навлязла нова глюкоза в кръвта, намалението на глюкозата в клетките предизвиква чувство на глад. Следователно, увеличението на кръвната захар потиска апетита, докато намалението и го активира. Глюкостатичният механизъм има голямо значение за краткотрайната регулация на количеството приета храна и на времето между храненията. Активността на клетките на центъра на ситостта се повлиява частично от степента на използване на глюкозата от тези клетки. При слабо използване на глюкозата активността на клетките намалява. При тези условия активността на центъра на глада е голяма и се появява чувство на глад. При силно използване, активността на центъра на ситостта е висока, поради което центъра на глада се потиска. При захарен диабет кръвната захар е повишена, но глюкозата в клетките е намалена поради инсулинов дефицит. Тя е намалена и в клетките на вентромедиалните ядра, защото за разлика от другите области на мозъка, тук използването на глюкозата зависи от инсулина. Поради тази причина, независимо от високото ниво на кръвната захар при диабетно болните, те имат засилено чувство на глад.

Липостатичният механизъм има значение за регулиране на приема на храна за продължителни периоди от време, съчетавайки последния с енергийните разходи, така че телесното тегло се запазва постоянно. Увеличението на запасите в мастните депа стимулира центъра на ситостта. Корелацията между общия енергиен прием и енергоразхода на организма за по-продължителен период от време е много добра. Като резултат телесното тегло остава сравнително постоянно.

Хипоталамичните интегративни центрове постоянно получават хормонални стимули от мастната тъкан, които носят информация за нейния обем. Мастните клетки са не само енергийно депо, но също така имат важна ендокринна функция. Произвеждат *лептин*, чието плазмено ниво отразява количеството на мастната тъкан (виж Ендокриннна система). Лептинът осигурява връзката между мастните клетки и хипоталамуса. Мастните клетки образуват *адипонектин*, който намалява образуването на глюкоза в черния дроб. Секретират също туморен некрозис фактор-α и *резистин*, които намаляват чувствителността на прицелните клетки към инсулин, който действа подобно на лептина и подсилва неговите ефекти. Нивото на инсулина в плазмата се покачва при увеличаване на мастната тъкан.

Лептинът взаимодейства с лептинови рецептори в хипоталамуса и еферентният отговор е увеличаване на активността на симпатиковия дял на ВНС. Увеличава се разхода на енергия, двигателната активност, намалява приемът на храна, активират се някои хормони и липогенезата намалява, докато липолизата се засилва. При липса на лептин телесната температура е понижена, двигателната активност е слаба, натрупването на мастна тъкан е голямо.

Преминаването на лептина през кръвно-мозъчната бариера се улеснява от специфичен преносител. Лептинът действа върху две групи невронни мрежи в nucleus arcuatus на хипоталамуса. Nucleus arcuatus, разположен близо до основата на третия вентрикул, е ключово място в



Фиг. 22. 6. Хипоталамична регулация на апетита

хипоталамуса, където се осъществява приемането, обработването и интегрирането на постъпващата информация, необходима за поддържане на енергийната хомеостаза. В първата група неврони лептинът потиска образуването на *невропептид Y* (NPY), също и на норадреналин, който е котрансмитер в някои от тези неврони. Невропептид Y и норадреналинът повишават апетита и стимулират приема на храна и потискат разхода на енергия. В същото време лептинът потиска образуването на *агути-свързания пептид* – ендогенен антагонист на рецепторите на α-меланоцитстимулиращия хормон (α-MSH) в хипоталамуса, който потиска приема на храна (предизвиква анорексия). Във втората група неврони, лептинът стимулира образуването на *про-опиомеланокортинови* (ПОМК) продукти, един от които е α-MSH и образуването на *кокаин и амфетамин-регулирания транскрипт* (КАРТ) (виж Ендокриннна система, Фиг. 16.49). И двата фактора потискат приема на храна. Следователно, лептинът намалява приема на храна и увеличава енергийния разход чрез потискане образуването на невропептид Y и агути-свързания пептид и едновременно с това чрез стимулиране на образуването на α-MSH и на КАРТ. Тези невропептиди достигат до и взаимодействат с рецептори в неврони на паравентрикулярното хипоталамично ядро, оформящи центъра на ситостта, и в неврони в латералния хипоталамус, оформящи центъра на глада. Група неврони в латералния хипоталамус се повлияват от лептин-чувствителните клетки на nucleus arcuatus и синтезират *меланин-концентриращия хормон* (МСН). Тези латерално-хипоталамични неврони имат контакти с обширни зони от мозъчната кора, включени в мотивацията за търсене на храна. Втора група латерално-хипоталамични неврони образуват друг пептид наречен *орексин*, който стимулира приема на храна. И тези неврони имат директен контакт с nucleus arcuatus и получават информация за нивото на лептина в кръвта. Трета група латерално-хипоталамични неврони, чувствителни на промените в невропептид Y и агути-свързания пептид, също повлияват приема на храна. От латерално-хипоталамичните неврони произлизат еферентни импулси, които координират поведенчески реакции свързани с храненето, а също така повлияват активността на симпатиковия дял на ВНС и в последствие на редица жлези с вътрешна секреция (Фиг. 22.6).

Следователно, в хипоталамуса се образуват четири пептида, увеличаващи апетита (орексигенни). Невропептид Y и агути-свързания пептид се образуват в nucleus ar-

cuatus. Невропептид Y и агути-свързания пептид потискат секрецията на тиреотропин-освобождаващия хормон и АСТХ, активират парасимпатиковият дял на ВНС и стимулират приема на храна. Другите два орексигенни пептида - меланин-концентриращият хормон и орексинът се образуват в невроните на латералния хипоталамус. В nucleus arcuatus се образуват и два пептида потискащи апетита (анорексигенни) – алфа-меланоцитстимулиращия хормон (α-MSH) и кокаин и амфетамин-регулирания транскрипт (КАРТ). Агути-свързания пептид и α-MSH са антагонисти, които се свързват с едни и същи рецептори, наречени MC4 рецептори. α-MSH е агонист на тези рецептори, докато агути-свързания пептид е антагонист, който блокира стимулацията причинена от α-MSH.

Грелинът е единственият хормон в кръвта, който повишава апетита, увеличава телесното тегло и намалява окислението на мазнините. Той е антагонист на лептина. Грелинът се освобождава от клетките на стомашната лигавица, когато стомахът е празен. Плазмените нива на грелина са високи преди обичайното време за хранене и се понижават след прием на храна. Грелинът стимулира приема на храна, взаимодействайки с рецепторите в хипоталамичните неврони, които образуват невропептид Y.

Стената на стомаха е богата на механорецептори, импулсите от които по хода на вагуса достигат до nucleus tractus solitarii в продълговатият мозък, носейки информация за напълнеността на стомаха и потискат приема на храна.Това ядро е важен интегративен център, регулиращ приема на храна. Разтягането на стената на стомаха и отделянето на холецистокинин от стомашната лигавица, особено при храна богата на мазнини, води до активиране на вагусовите аферентни влакна и на невроните в nucleus tractus solitarii и до потискане приема на храна. Хипоталамичните интегративни центрове също постоянно получават аферентна информация. Импулсите идващи от механорецепторите на стомаха при изпълването му с храна активират центъра на ситостта. От значение е не само количеството на храната, а и нейното качество. Приемането на висококалорична и богата на белтъци храна създава по-силно чувство на ситост от приемането на нискокалорична храна. Тези влияния, обаче, имат само модулиращ характер и не са от решаващо значение за регулиране приема на храната.

Хипоталамична регулация на въглехидратната обмяна

Хипоталамичните регулаторни механизми имат умерен потискащ ефект върху секрецията на инсулин, с което се предотвратява потенциално опасната за мозъчните клетки хипогликемия. При екстрени ситуации (стрес, хипогликемия и др.) чрез активиране на симпатикуса и увеличение на циркулиращите катехоламини, отделени от сърцевината на надбъбрека, както и чрез включване на оста хипоталамус-аденохипофиза-кора на надбъбрека се повишава секрецията на глюкокортикоиди и се увеличава плазменото ниво на глюкозата.

Регулация на жаждата

Жаждата е субективно усещане, което възниква при недостиг на вода в организма. В този случай приемът на вода се предизвиква от и е насочен към коригиране на съществуващ дефицит. Във възникването на жаждата вземат участие сложни мрежи от хипоталамични неврони, приемащи и обработващи информацията от обемни и осмотични рецептори за съдържанието на вода в организма. Област наречена, *център на жаждата,* е локализирана в латералния хипоталамус. Електрическа стимулация или приложение на хипертоничен разтвор в тази област увеличава пиенето на вода. Разрушаването на центъра премахва желанието за пиене на вода. Импулсите от осморецепторите повлияват клетките, секретиращи АДХ и центъра на жаждата. Той е разположен в непосредствена близост с тези клетки. При отрицателен воден баланс (увеличение на осмолалитета на ЕЦТ) се стимулират както центъра на жаждата, така и секрецията на АДХ.

Регулация на водно-солевия баланс

Хипоталамусът представлява централно звено от сложна система за приемане и обработване на информация за промени в обема и състава на телесните течности и в същото време и ефекторно звено в тази регулация. Хипоталамусът участва в поддържане на сравнително постоянен обем на телесните течности чрез: **1**. Контролиране секрецията на АДХ, който регулира реабсорбцията на вода в дисталните и събирателните бъбречни тубули и по този начин екскрецията и с урината **2**. Поведенчески реакции (пиене на вода). Постоянството на солевия състав на телесните течности е от съществено значение за редица жизнено важни функции. В хипоталамуса се намират както осмотични, така и натриеви рецептори. Информация от периферните осморецептори също достига до хипоталамуса, където се интегрира с останалата постъпила информация. Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) е област, която не притежава кръвно-мозъчна бариера. Невроните в тази област са чувствителни на увеличение на осмолалитета на плазмата, съчетан с намаление на кръвния обем. Тези неврони стимулират директно магноцелуларните неврони, секретиращи АДХ и стимулират центъра на жаждата. Лезии в тази зона напълно премахват поведенческите и хормонални отговори при дехидратация, но не при кръвозагуба. Невроните на субфорникалния орган са чувствителни към циркулиращия ангиотензин II. Те стимулират директно магноцелуларните невросекреторни неврони на хипоталамуса, което води до освобождаване на АДХ и стимулиране на центъра на жаждата. Субфорникалният орган участва в регулацията на водния баланс чрез хуморални и поведенчески механизми в отговор на обемни стимули. Хипоталамусът участва в регулацията на водно-солевия баланс и чрез изпращане на еферентни импулси по симпатиковите нерви, насочени най-вече към промени във функцията на бъбреците. Това променя транспортните процеси в бъбречните тубули и екскрецията на електролити и вода с урината. Освен пряко, хипоталамусът участва в регулацията на водно-солевия баланс и чрез повлияване секрецията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в резултат на променения симпатиков тонус.

Регулация на еритропоезата и имунитета

Влиянието на хипоталамуса върху еритропоезата се осъществява чрез повлияване активността на симпатиковите влакна, инервиращи пряко червения костен мозък и чрез ак-

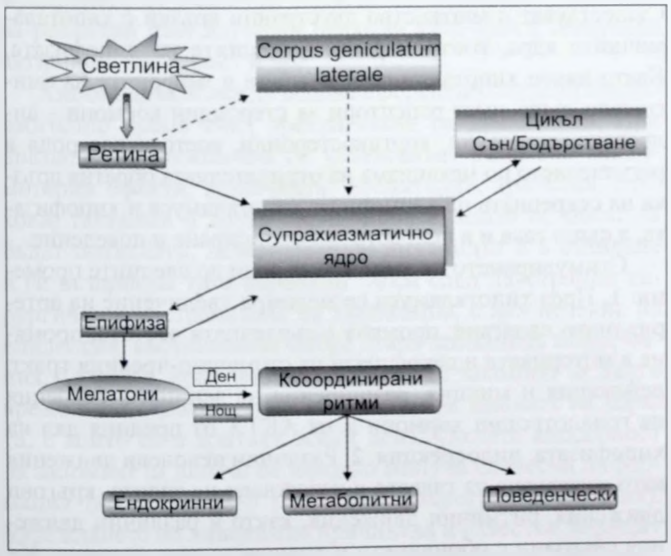
тивиране образуването на еритропоетин. Хипоксията, която е основният фактор стимулиращ образуването и отделянето на еритропоетин осъществява своя ефект по рефлексен път. В тази регулация на хипоталамуса се пада централно място. От съществено значение за регулацията на еритропоезата е задната хипоталамична област. Пълният ефект на еритропоетина по отношение на еритропоезата може да се прояви само при запазена цялост на задната хипоталамична област. В нея се обработва информацията, както за промяна в обема на циркулиращата кръв, така и за парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв. От тук по пътя на симпатиковия дял на ВНС тръгват импулси, които повлияват от една страна дейността на сърдечно-съдовата система, а от друга - секрецията на еритропоетин и на ренин от бъбреците. В резултат на синхронизираната дейност на механизмите, осигуряващи оптимален брой еритроцити и нормално перфузионно налягане, се осигурява оптимално снабдяване с кислород на различните тъкани.

Значително потискане на образуването на антитела и на дейността на макрофагите е наблюдавано след увреждане на задната хипоталамична област. Повлияват се процесите на пролиферация и диференциация на клетките в слезката и лимфните възли, взаимодействието макрофаги - лимфоцити, намаляват антитялообразуващите клетки и способността им за образуване на антитела. В механизма на обратната връзка между имунната система и хипоталамуса участват лимфокините, интерферонът, тимозинът.

Регулация на циркадианните ритми

В живите организми са възникнали биологични регулаторни механизми, способни да генерират ритъм с период приблизително 24 h или т.нар. *циркадиаен ритъм* (circa - около, dies - ден). Периодът е изключително стабилен. Тези механизми са в състояние да измерват време, да генерират и да поддържат ритъм с постоянен период и да синхронизират ритмите на отделни функции с жизнено важните за организма периодични явления. Лезии в супрахиазматичните ядра, които са разположени в близост третото мозъчно стомахче, дорзално от chiasma opticum нарушават циркадианния ритъм в секрецията на АКТХ, мелатонина, плазмения ренин и инсулин, пролактина и гонадотропните хормони. Освен това се променя цикъла сън-бодърстване. Изчезват циркадианните ритми на двигателна активност, прием на храна и вода, сексуална активност, телесна температура. Функцията на супрахиазматичните ядра е специфична и не може да бъде поета от други части на ЦНС. Редица неврони променят своята активност при осветяване на ретината. Те са най-чувствителни към светлина с нисък интензитет, каквато се наблюдава при изгрев и залез. Адекватен стимул за тези неврони е постоянното осветяване, а не резки промени в интензитета на светлината. Това дава възможност за откриване на преходите между светлата и тъмната фаза на денонощието и за отчитане съществуване на непрекъснато осветление. Особено съществена е аферентната информация, която постъпва в супрахиазматичните ядра от ретината чрез ретино-хипоталамичния път. Това дава възможност на супрахиазматичните ядра да измерват продължителността на цикъла светло/тъмно, което се обуславя от специфичната организация на тези ядра и от постъпването в тях на обилна информация от зрителния анализатор. Невротрансмитер във всички неврони на супрахиазматичните ядра е гама-аминомаслената киселина. Някои неврони образуват и неврохормоните вазопресин, вазоактивен интестинален пептид и соматостатин.

Циркадианните ритми са ендогенни и наследствено обусловени. Една от появите им е цикъла сън/бодърстване (виж Глава 21). Върху циркадианните ритми оказва влияние хормона *мелатонин*, образуван в епифизата от невротрансмитера серотонин, който е производно на аминокиселината триптофан. Решаващ за неговото образуване е ензимът N-ацетилтрансфераза, чието съдържание и активност в епифизата се определят от цикъла светло/тъмно. Синтезата на мелатонин се потиска от светлината и силно се стимулира през тъмната фаза на денонощието. Увеличеното образуване на мелатонин носи информация, че е настъпила тъмната фаза на денонощието, което води до съответни промени във функциите на организма. Така епифизата осигурява допълнителна ендокринна връзка между супрахиазматичните ядра и физиологичните процеси, подложени на циркадианен контрол (Фиг. 22.7).



Фиг. 22.7. Роля на супрахиазматичните ядра на хипоталамуса и мелатонина в регулацията на циркадианните ритми

Лимбична система

Лимбичната система (ЛС) е съвкупност от мозъчни структури, участваща в регулацията на емоциите, мотивациите, сексуалното поведение и обучението. Това е частта от главния мозък, която в миналото е означавана като rhinencephalon. *Хипоталамусът* (ХТ) е тясно свързан с ЛС (Фиг. 22.8). Субкортикалните структури на ЛС са *хипокампът, амигдалата, септумът, параолфакторната зона, епиталамусът, предното ядро на таламуса, част от базалните ганглии*. Субкортикалните части на ЛС са заобиколени от *лимбичната кора*, започваща от орбитофронталната област на фронталния лоб и продължаваща в *area subcalosa* под предната бримка на corpus calosum, а след това - в *girus cinguli* и накрая по вентромедиалната повърхност на темпоралния лоб до *girus parahippocampalis* и *uncus*. Медиалната и вентралната повърхност на всяка мозъчна хемисфера е пръстен от *палеокортекс*, заобикалящ подкоровите структури, свързани с по-

веденето и емоциите. Лимбичната кора е филогенетично най-старата част от мозъчната кора. Този пръстен на лимбичната кора функционира като двупосочен път и връзка между *неокортекса* и подлежащите структури на ЛС. Форниксът свързва хипокампа с мамиларните телца, които са свързани с предните ядра на таламуса. Последните са свързани с girus cinguli, а от там има връзка с хипокампа и така се оформя затворената кръгова система, известна като кръг на Папец (Papez). В кръга на Папец активност на мозъчната кора през хипокампа се предава на хипоталамуса (проява на вегетативни реакции), а от мамиларните телца през предния таламус се предава на g.cinguli и се предизвикват емоционални усещания. Множество от поведенческите функции на ЛС и на хипоталамуса се медиират от зони на ретикуларната формация в мозъчния ствол.

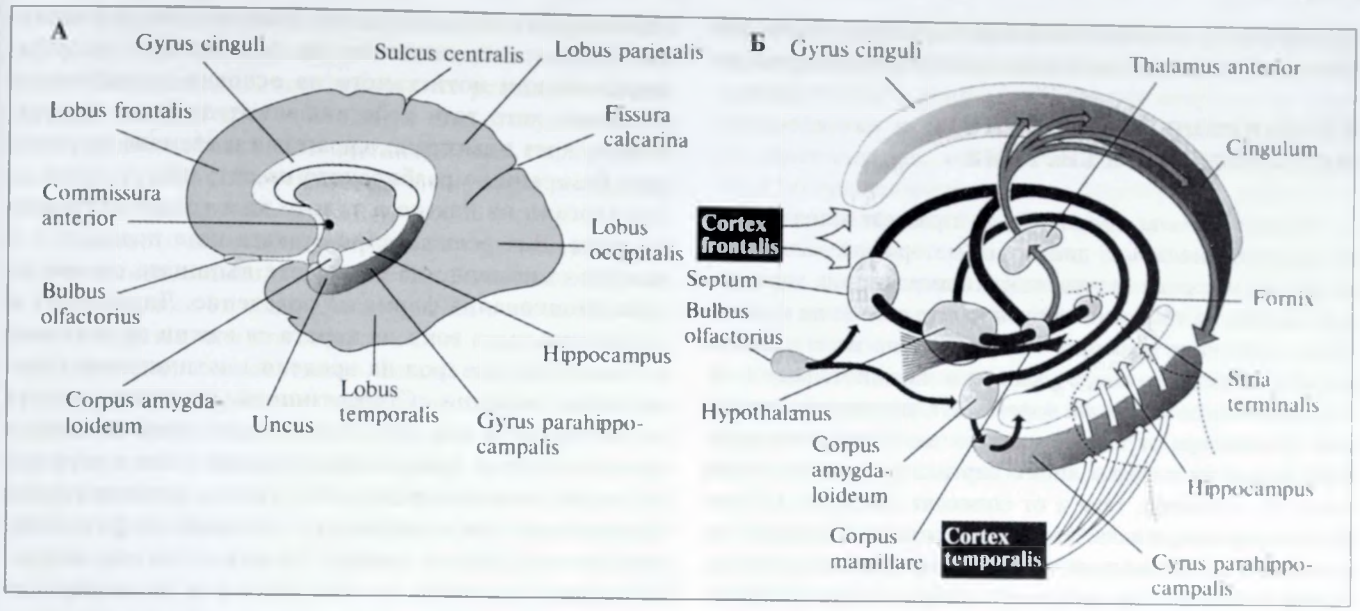
Като правило основна част от информацията от всички части на ЛС се разпространява по пътища, излизащи от хипоталамуса. Така еферентните връзки на хипоталамуса с другите структури на мозъка се явяват главната изходяща врата на ЛС. Неокортексът може да модулира емоционалното поведение. Емоциите не могат да започват по желание и да бъдат спирани по желание. Друга характерна функционална особеност на ЛС е дълго продължаващия процес на възбуждане при стимулиране на нейните структури. Проявите на емоционалните реакции обичайно не изчезват бързо. Те продължават много по-дълго от стимулите, които ги предизвикват. Множество структури на ЛС включително и хипоталамусът са свързани с възприятия означавани като приятни или неприятни.

Електрическата стимулация на едни зони у експериментални животни води до задоволство (център на "възнаграждение"), а на други до болка, страх, напрежение (център на "отбягване"). При чувство на задоволство, животното само натиска лоста за стимулация до хиляди пъти в час. При съществуване на възможност на избор между прием на храна и електрическо стимулиране, експерименталното животно избира последното. Центрове на "възнаграждение" са установени в латералното и вентромедиалното ядро на хипоталамуса. При слабо стимулиране на латералните ядра се предизвиква задоволство, а при силно стимулиране - ярост. Тази особеност важи и за другите зони. По-слабо проявени центрове на "възнаграждение" се намират в септума, амигдалата, области на таламуса и на базалните ганглии. Нови изследвания показват, че центровете на "възнаграждение" са свързани с допаминергични пътища в мозъка, започващи от средния мозък и насочващи се към челните дялове на крайния мозък. Затова прилагането на медикаменти, блокиращи допаминергичното предаване, намалява значително склонността към стимулация на тези центрове. Ако електродите са поставени в някой от центровете на "отбягване", животните веднага се научават да изключват стимулацията. Стимулирането на тези зони води до неудоволствие, страх, ужас и отбягване. Стимулиране повече от 24 часа обикновено води до смърт. Центрове на "отбягване" са установени в перивентиркуларната зона на хипоталамуса, в таламуса, сивото вещество около акведукта на Silvius и по-слабо проявени в амигдалата и хипокампа. Силно стимулиране на центрове на "отбягване", особено в перивентрикуларната зона на хипоталамуса и в латералния хипоталамус, води до прояви на ярост и готовност за атака. Стимулирането в преоптичната област причинява страх и напрежение и готовност за напускане на мястото. Признаците на ярост се включват благодарение на контрабалансиращата дейност на вентромедиалното ядро на хипоталамуса. Хипокампа, амигдалата, предната част на лимбичната кора участват в потискането на признаците на ярост. Тези центрове са важни регулатори на нашата дейност, нежелание, мотивация.

Почти всичко, което ние вършим е свързано в определена степен със задоволство или отбягване. Ако нещо е приятно, ние продължаваме да го вършим, ако не е приятно - преставаме да го вършим. Сетивни възприятия, които не причиняват задоволство или отбягване се запомнят най-трудно. Ако едно сетивно възприятие не води до повлияване на центрове на "възнаграждение" или "отбягване", постепенно се установява *привикване* към него и то започва да се игнорира. Ако сетивното възприятие повлиява в дадена степен центровете на "възнаграждение" или "отбягване", отговорът на кората прогресивно се *засилва* при повторни въздействия, а не отслабва и изчезва. Следователно, *центровете на"възнаграждение" или "отбягване" имат голямо значение за селекционирането на информацията, която трябва да се запомни.* Съществено е да се отбележи, че стимулирането на центрове на "отбягване" блокира напълно центровете за удоволствие и "възнаграждение", което показва, че страхът и отбягването имат превес над удоволствието и наградата.

Амигдала. Представлява комплекс от ядра, имащи множество двупосочни връзки с хипоталамуса. Амигдалата изпраща информация до слуховите и зрителните асоциативни зони на кората, хипокампа, септума, таламуса. При низшите животни тя е свързана предимно с обонятелните възприятия. У човека базолатералната част на амигдалата е силно развита в сравнение с останалата обонятелна част и играе роля в много поведенчески реакции, свързани с обонятелни стимули. Амигдалата получава информация също и от слуховите и зрителните асоциативни зони на кората. Поради тази причина тя се нарича "прозорец", през който ЛС успява да "види" разположението на индивида в обстановката около него. Съществуването на връзки с ретикуларната формация на мозъчния ствол и моторното ядро на n.vagus позволяват повлияването на редица вегетативни функции. Съществуват и множество двустранни връзки с хипоталамичните ядра, контролиращи функциите на хипофизата. Както някои хипоталамични неврони и невроните на амигдалата също имат рецептори за стероидни хормони - андрогени, естрогени, кортикостероиди, което играе роля в регулирането по механизма на отрицателната обратна връзка на секрецията на хормони от хипоталамуса и хипофизата, а също така и в половото диференциране и поведение.

Стимулирането на амигдалата води до следните промени: **1.** През хипоталамуса се медиира увеличение на артериалното налягане, промяна в сърдечната честота, промяна в моториката и секрецията на стомашно-чревния тракт, дефекация и микция, разширение на зеницата, секреция на гонадотропни хормони и на АКТХ от предния дял на хипофизата, пилоерекция. **2.** Различни неволеви движения като изправяне на главата и навеждане на тялото, кръгови движения, ритмични движения, както и различни движения свързани с обоняението и храненето като дъвкане, облизване, слюноотделяне. **3.** Стимулирането на някои ядра в амигдалата води до признаци на ярост, отбягване и страх,



Фиг. 22.8. А - структура на лимбичната система; Б - аферентни и еферентни връзки на лимбичната система

на други - радост и задоволство, а на трети - сексуална активност като ерекция, копулационни движения, еякулация, овулация, маточни контракции, преждевременно раждане. *Амигдалата е безсъзнателна област, проектираща в ЛС съществуващата информация за околната среда и мислите на индивида.* Поради това амигдалата участва в модели на поведенчески реакции подходящи за дадения момент. Амигдалата участва и в т.нар. *емоционална памет* (виж Глава 23).

Хипокамп. Хипокампът има множество, главно индиректни връзки с мозъчната кора и с другите основни части на ЛС - амигдала, септум, мамиларни телца. Почти всяко сетивно възприятие причинява активиране на някаква част на хипокампа. Той изпраща информация до предния таламус, хипоталамуса и ЛС преди всичко чрез форникса - неговият главен еферентен път. Хипокампът, подобно на амигдалата, е допълнителен канал, през който постъпилите сетивни сигнали водят до съответни поведенчески реакции. Както и при другите лимбични структури, стимулирането на различни области на хипокампа причинява различни поведенчески реакции като ярост, сексуална активност, пасивност и др.

Хипокампът може да подава еферентни сигнали продължително време след прекратяване на дразненето. При дразнене на хипокампа се установяват различни психомоторни ефекти, включващи обонятелни, зрителни, слухови, тактилни и други халюцинации, които не могат да бъдат потиснати, независимо че индивидът е в съзнание и ги възприема като нереални. Хора след двустранно хирургическо отстраняване на хипокампа, с цел лечение на епилепсия, възстановяват добре стара запомнена информация. Те обаче, практически не могат да запомнят за дълго време нова словесна информация (дори имената на хората, с които са в контакт всеки ден). Тяхната способност да запомнят за повече от няколко минути словесна информация почти напълно отсъства (антероградна амнезия). Увреждането на хипокампа причинява и известен дефицит на стара запомнена информация (ретроградна амнезия), малко по-силно проявен за по-близките години и по-слабо за далечното минало.

Хипокампът е част от обонятелната кора. У висшите животни той играе важна роля за определяне на вида на приеманата храна, дали дадена миризма е свързана с някаква опасност и връзката на миризмата със сексуалната активност. В хипокампа се определя значението на постоянен сетивен сигнал. Ако даден сигнал се възприема като съществен от хипокампа, който се явява един взимащ решение невронален механизъм, този сигнал в последствие се запаметява. Задоволството и отбягването играят важна роля за определяне на значението на информацията и дали тази информация да се запамети. Хипокампът взима участие в преминаването на временната памет в постоянна чрез изпращане на сигнали, които спомагат за многократното повтаряне на новата информация докато тя се съхрани постоянно. Особено голямо е значението на хипокампа за *консолидирането на паметта за факти и събития - т.нар. декларативна памет* (виж Глава 23).

Септум. Формира медиалните стени на латералните вентрикули непосредствено пред хипокампа. Електрическа стимулация в септума намалява сърдечната честота и честотата на дишането вероятно поради връзки с хипоталамуса. Лезии в септума предизвикват свръхреактивност към всякакви сетивни стимули и водят до изключителна агресивност у животните.

Лимбична кора. Това е зона, в която сигналите от останалите части на кората се предават на ЛС. Следователно, лимбичната кора функционира като *корова асоциативна зона за контрол на поведението.* Всички поведенчески реакции, характерни за другите части на ЛС са характерни и за лимбичната кора. При премахване на темпоралната част на лимбичната кора (свързано е и с частично увреждане на амигдалата) се установява пълно отсъствие на страх, засилена полова активност, тенденция за орално изследване на нови предмети. При премахване на задната част на орбитофронталната кора на ЛС се развива безсъние и силно безпокойство. При премахване на предните части на girus cinguli и girus subcalosum се освобождават центровете на ярост в септума и хипоталамуса от инхибиторните влияние на фронталните части на мозъчната кора. Следователно, коровата част на ЛС играе роля на междинна асоциативна зона между

останалите части на мозъчната кора и субкортикалните лимбични структури, регулиращи редица поведенчески реакции.

Обобщение на функциите на лимбичната система

1. *Вегетативни ефекти.* Те се изразяват в повлияване на кръвното налягане, дишането, моториката на храносмилателния тракт, отделянето на хипоталамични хормони, повлияване на тонуса на кръвоносните съдове на крайниците, зеничните реакции. За проявата на вегетативните ефекти особено важно е участието на хипоталамуса. 2. *Регулация на сексуалното поведение.* Сексуалното поведение се регулира от хипоталамуса и лимбичната система. При човека то е твърде много кортикализирано и зависи както от психични, така и от социални фактори. 3. Лимбичната система е включена в процесите на обучение и на паметта. Тя е необходима за *консолидирането* на паметта, (което е един постоянен процес), но не е място за съхранение на дълготрайната памет. 4. Лимбичната система участва в *регулацията на емоциите и мотивацията.*

Физиологични основи на емоциите и мотивацията

С термина *емоция* се означават някои вродени специфични модели на поведение, съпътствани от характерни вегетативни реакции. Емоциите включват емоционални чувства и настроения (гняв, страх, щастие) и специфични форми на поведение (подготовка за атака или защита, смях, плач, изчервяване). ЛС играе централна роля в регулацията на всички прояви на емоционалното поведение. Формите на поведение, контролирани от ЛС, включват необходимостта от съхранение на индивида (атакуване, търсене на храна) и такива свързани с продължаване на вида (сексуално поведение). Съществуването на интензивни връзки между хипоталамуса и ЛС правят възможно неволевото участие на редица системи в организма в подготовката на подходящи промени, съпътстващи дадено емоционално състояние. Учестяването на сърдечната дейност, на дишането, увеличението на артериалното налягане и преразпределението на кръвта към скелетните мускули, които се наблюдават при очакване на атака при ярост се контролират от хипоталамуса. Тези промени не изискват участие на съзнанието. Страховите емоции се съпътстват или от активно отбранителни (бягство) или от пасивно отбранителни реакции (обездвижване, вцепеняване). И в двата случая, обаче, вегетативните реакции са еднакви: повишаване на артериалното налягане, учестяване на пулса, кожна вазоконстрикция, пилоерекция. При извършването на комплексни поведенчески дейности като атака, борба, копулация е необходимо взаимодействие с околната среда. Реакциите на страх и на ярост представляват защитни инстинктивни механизми, чрез които организмът се приспособява към заплашващи ситуации, възникнали в заобикалящата го среда. Коровите механизми свързват ЛС и хипоталамуса с външната среда. Кората участва в нервни механизми, необходими за включване на подходящите скелетни мускули. Освен това кората е необходима и за съзнателното възприемане на емоцията. Кората има значение за засилването, модифицирането или потискането на основни поведенчески отговори, като тези действия могат да бъдат направлявани чрез планиране, стратегия и вземане на решение, базирани на разбирането на ситуацията. Дори да сте ядосани на някого и тялото да е готово вътрешно за атака, Вие решавате, че атаката не е подходяща и можете съзнателно да потиснете външната проява на тази емоционална форма на поведение. Лимбичната и префронталната зони на кората са важни за обучение в съзнателен контрол на вродени инстинктивни поведенчески реакции. Стереотипната последователност на движенията при обичайното изразяване на емоция чрез усмивка се програмира предварително в кората и се съгласува и провежда от ЛС. Такива движения могат волево да се предизвикат при позиране за фотографска снимка. Дори и слепият по рождение има нормален израз на лицето, т.е. той не се учи да се усмихва от наблюдение. Усмивката означава едно и също нещо при всички култури независимо от различаващите се възприятия от околната среда.

Най-важният фактор, необходим за желанието и възможността да се промени вроденото поведение е обучението от опита. Отделният индивид се опитва да затвърди поведение, което е проверено, че е задоволително и потиска поведение свързано с неприятен опит. Центрове на "възнаграждение" са установени предимно в области, включени в извършването на високо мотивирани поведенчески дейности като хранене, пиене, полова активност. Трайни отрицателни емоции (страх, ярост) нерядко водят до патологични увреждания. От друга страна поразителна е безвредността на даже силни положителни емоции. За тях е характерно голямото съвършенство на компенсаторните механизми, които не позволяват значителни нарушения в хомеостазата, докато при отрицателните емоции отклонението на хомеостатичните константи е такова, че често граничи с патологията.

Мотивацията е способност, нагласа, склонност за осъществяване на дадено поведение за постигане на специфични цели. В широкия смисъл на думата мотивация включва всички фактори, които предизвикват и направляват поведенческите реакции у животните и хората. Електрическото дразнене в някои области на мозъка има отношение към мотивацията. Областа, която при стимулиране предизвиква повтаряне на двигателната реакция (система на "поощрението", "възнаграждението" или "удоволствието") се простира в една медиална равнина от амигдалоидните ядра, през хипоталамуса до тегментума на средния мозък. Местата, чието стимулиране се отбягва (система на "отбягването" или на "неудоволствието") лежат в латералната част на задния хипоталамус и в дорзалния среден мозък. Зоната на поощрението е значително по-обширна от тази на отбягването. Съществуват и по-тясно обособени зони на специализирана мотивация. Така например в латералния хмпоталамус се намира зона, чиято самостимулация е по-интензивна при гладни, отколкото при нахранени експериментални животни. Самостимулацията в областта на предно-медиалния

хипоталамус намалява при ниско ниво на андрогените и се засилва при увеличение на андрогените в плазмата. Следователно, поведенческите реакции са мотивирани не само чрез намаляване или отстраняване на неприятните афекти, но и чрез първични, поощряващи влияния, което се постига чрез стимулирането на системата на поощрение.

Чувството на жажда, съпроводено с воден дефицит, предизвиква индивида да пие, за да задоволи хомеостатичната нужда от вода. Дали това ще е вода, безалкохолна напитка или друго питие това няма значение от гледна точка на хомеостазата. Такова насочено към целта поведение задоволява специфичните нужди на хомеостазата. Голяма част от поведението на хората обаче, не е свързано с чисто хомеостатични причини в резултат на някакъв дефицит (например жажда) а е повлияно от опита, обучението и навиците и е поставено в комплексна рамка на удовлетвореност на отделния индивид и ограничено от богатството на неговите представи. В каква степен действия в резултат на мотивация, които не са свързани с хомеостазата, например осъществяването на определена кариера или спечелване на дадено състезание, се осъществяват с участието на центровете на "възнаграждение" и на "отбягване" не е известно. Индивиди, мотивирани да постигнат определена цел, съзнателно се лишават от нещо за кратки периоди от време, за да постигнат дълготрайно задоволство (например временното неудобство от тренировките на спортист, подготвящ се за победа в състезание).

Обобщение

Вегетативната нервна система (ВНС) участва в регулацията на дейността на вътрешните органи без участието на съзнанието. Еферентната част на ВНС се различава от тази на соматичната нервна система по това, че се състои от *два неврона*. Телата на първите неврони са разположени в ЦНС (преганглийни неврони). Те завършват върху телата на втория неврон (постганглийни неврони), като формират синапси в т.нар. вегетативни ганглии, които лежат извън ЦНС. Аксонът на втория неврон инервира ефекторния орган. Еферентните сигнали достигат до прицелните органи по двата дяла на ВНС - *симпатиков* и *парасимпатиков*.

Всички преганглийни неврони на симпатиковия и на парасимпатиковия дял на ВНС отделят ацетилхолин. Парасимпатиковите постганглийни неврони отделят ацетилхолин. Нервните влакна отделящи ацетилхолин се означават като *холинергични*. Повечето симпатикови постганглийни влакна отделят норадреналин и малки количества адреналин и се означават като *адренергични*. Постганглийните симпатикови влакна към потните жлези, пиелоеректорните мускули и към някои кръвоносни съдове са холинергични. Като *котрансмитери* се отделят невропептид Y, вазоактивен интестинален пептид, аденозин, АТФ, холецистокинин, азотен оксид (NO). Крайните разклонения на вегетативните влакна отделят медиатор на голяма площ от инервирания орган, а не до единична клетка.

Ацетилхолинът активира два типа рецептори - *мускаринови* и *никотинови*. Никотиновите рецептори (N-холинорецептори) се установяват в синапсите между преганглийните и постганглийните неврони на парасимпатиковия и симпатиковия дял на ВНС. Ефектът на ацетилхолина, осъществяван след активиране на N-холинорецепорите, които са йонотропни рецептори, е винаги възбуден. Мускариновите рецептори (M-холинорецептори) се установяват във всички ефекторни клетки, стимулирани от постганглийните неврони на парасимпатиковия дял на ВНС, както и в тези, стимулирани от постганглийните холинергични неврони на симпатиковия дял на ВНС. Ефектът след активиране на M-холинорецепорите, които са метаботропни рецептори, може да бъде както възбуден, така и задръжен. Активирането на M-холинорецепторите се последва от продължителен отговор.

Норадреналинът повлиява главно α_1-, α_2-, и β_1-адренорецепторите. Адреналинът повлиява приблизително еднакво всички подвидове на двата типа рецептори. Разликите между ефектите на норадреналина и адреналина се определят от типа рецептори разположени в отделните органи.

Симпатиковият дял на ВНС е функционално и анатомично организиран да повлиява големи части от тялото. Ефектите на симпатиковия дял са генерализирани и продължителни поради бавното инактивиране на освободения медиатор и поради освобождаването на адреналин и норадреналин от сърцевината на надбъбрека под влияние на симпатикуса. Парасимпатиковият дял участва в специфично стимулиране в определена област за кратко време. Дейността му е свързана доминиращо със спокойни, релаксиращи ситуации. Нито симпатиковият, нито парасимпатиковият дял имат само възбуждащ или само стимулиращ ефект върху инервираните органи. Симпатиковият и парасимпатиковият дял на ВНС оказват противоположни ефекти върху един и същи орган. Симпатиковата стимулация повишава активността на едни органи и намалява активноста на други. Същото важи и за парасимпатиковия дял. ВНС подържа едно базово ниво на активност известно като тонус.

ВНС променя съществуващите функции в инервираните органи. При лишаване на сърцето от вегетативна инервация например, то продължава да се съкращава, но не е в състояние да променя своята дейност в отговор на променени изисквания. Детайлното познаване на особеностите на вегетативната инервация е от съществено значение за правилното прилагане на множеството съществуващи фармацевтични препарати, повлияващи различни страни от дейността на симпатиковия и парасимпатиковия дял на ВНС.

Хипоталамусът *образува хормоните на задния дял на хипофизата* - окситоцин и АДХ (вазопресин) и регулира секрецията на хормони от *предния дял на хипофизата* чрез образуваните в различни ядра, освобождаващи хормони или либерини и инхибиращи хормони или статини. Хипоталамусът е главен *координационен център на ВНС*. В хипоталамуса се интегрират сложни регулаторни вериги, обезпечаващи координирането не само на вегетативни, но и на вегетативни и соматични компоненти на различни поведенчески реакции.

Хипоталамусът регулира *телесната температура* и участва в регулацията на *приема на храна*. Регулира чувството на *жажда*. Област, наречена център на жаждата е локализирана в латералния хипоталамус. Хипоталамусът участва в регулацията на *водно-солевия баланс* чрез контролиране секрецията на АДХ и приема на вода и чрез повлияване секрецията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и на бъбречната функция чрез промяна на симпатиковия тонус. Хипоталамусът участва в регулацията на *хемопоезата* чрез повлияване активността на симпатиковите влакна, инервиращи пряко червения костен мозък и чрез активиране образуването на еритропоетин. Супрахиазматичните ядра на хипоталамуса, чиято функция не може да бъде поета от други части на ЦНС, измервайки продължителността на цикъла светло/тъмно, регулират *циркадианната ритмика*. Хипоталамусът участва в емоционалните и поведенческите реакции, включително и психосоматични явления заедно с лимбичната система.

Лимбичната система, заедно с хипоталамуса, участва в регулацията на *сексуалното поведение* и в появата на редица *вегетативни ефекти*. Лимбичната система е включена в процесите на обучение и на паметта. Тя е необходима за *консолидирането* на паметта, (което е един постоянен процес), но не е място за съхранение на дълготрайната памет. Лимбичната система участва в *регулацията на емоциите и мотивацията*.

Литература

1. Barrett K. S.M.Barman, L.Heddewen, H.L.Brooks, JasonX.-JYuan: Ganong's review of Medical Physiology. 26-th Edition, McGraw Hill Lange, Chapter 13, 2019.
2. Derrickson B.H.: Human Physiology. Willy Edition, 341-363, 2016.
3. Fox S.I.: Human Physiology. 14-th Edition, McGraw Hill Education, 243-265, 2016.
4. Guyton Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Saunders Elsevier, 12-th Edition, 729-742, 2011.

ВИСШИ ФУНКЦИИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА 23.

Висши функции на нервната система са тези, които са свързани с човешкото съзнание и се реализират със задължителното участие на кората на главния мозък. Такива функции са възприятията, вниманието, речта, мисленето, познанието, паметта и обучението, волевата двигателна активност, съзнателният контрол и адаптация на поведението. Освен кората на големите полукълба, в реализацията на висшите функции участват и редица подкорови структури на мозъка – части на сетивните системи, на системата за регулация на движенията, на ретикуларната формация, на вегетативните центрове, на лимбичната система. За осъществяване на висшите функции на нервната система е необходимо обединяване (интеграция) на функциите на голям брой мозъчни структури, поради което те се наричат още *интегративни функции* на нервната система. За разбиране на тяхната неврофизиологична основа е необходимо добро познаване на физиологията на мозъчната кора и по-специално на нейните асоциативни зони, без чието нормално функциониране е невъзможно осъществяването им.

Физиология на асоциативните корови зони

Асоциативните зони, които са най-обширните зони при приматите и човека, осъществяват висшите, интегративни функции на нервната система. Те се наричат асоциативни, тъй като получават и обработват сигнали едновременно от множество мозъчни области с различна модалност. В кората има три асоциативните зони (Фиг. 23.1): *префронтална* (разположена в полета 8 - 11, 44 – 47), *парието-темпоро-окципитална (*разположена в полета 39, 40 и части от 19, 21, 22 и 37) и *лимбична* (разположена в полета 23, 24, 38, 28 и 11).

Префронтална асоциативна зона

Префронталната асоциативна зона лежи пред премоторната зона. Тя получава информация от зони в кората, които изпълняват най-разнообразни функции - преработка на сетивна информация, регулация на волевите движения, консолидиране на паметта, обработка на информация за емоционалното състояние и мотивация. Тя интегрира тази най-разнообразна информация, в резултат на което участва в следните основни функции:

1/ *Отговорна е за оперативната (работна) памет.* Като *оперативна памет* се означава способността да "задържаме в ума си" за кратко време нова информация или да извличаме складирана в дълготрайната памет информация, която е необходима за решаването на дадена задача. В оперативната памет се включва и самият процес на преработка на информацията, която трябва да се извърши за постигане на поставената цел. Установено е, че префронталната кора се активира винаги, когато правим съзнателен опит да запомним или да си спомним дадена информация, независимо от нейния вид. Опити с животни показват, че невроните в префронталната кора могат да поддържат активността си и след действието на специфичния стимул, който ги активира. Предполага се, че този тип "поддържаща" активност стои в основата на оперативната памет. Благодарение на оперативната памет ние можем да говорим и мислим логично, да извършваме математически операции, да разрешаваме сложни проблеми. Счита се, че *оперативната памет стои в основата на абстрактното и концептуалното мислене,* което в най-голяма степен определя човешкия интелект. Оперативната памет силно се нарушава при увреждане на префронталната кора, в резултат на което страдат всички мисловни процеси, които зависят от нея и които отличават човека от останалите живи същества.

2/ *Има значение за вниманието във всичките му аспекти*: фокусиране на вниманието към външни явления и вътрешни мисли/планове; превключване на вниманието, продължително внимание. Отговорна за тази функция е дорзолатералната част на префронталната кора и областта на gyrus cinguli. При увреждане на префронталната кора пациентите лесно се разсейват от случайни стимули, което им пречи да задържат мислите си в логична последователност и да завършват успешно започнатите действия.

3/ Участва в *планирането на движенията и извършва когнитивен контрол върху поведението.* Префронталната кора участва в абстрактното планиране на волевите движения – тя определя целта на движенията и как да се постигне тя. Тази своя функция префронталната кора осъществява благодарение на получаваната мултимодална сетивна информация и на интензивните си връзки с множество структури на двигателната система. Префронталната кора не само планира волевите движения, но тя осъществява *когнитивен контрол* върху цялостното поведение на човек. Когнитивният контрол се основава на знания за това

Фиг. 23.1. Сетивни, двигателни и асоциативни зони в кората. Лимбичната асоциативна зона, която се намира по медиалната повърхност на хемисферите, е показана със стрелка.

кои цели са възможни, какви средства да се използват за постигането им и какви могат да са последствията от тяхното осъществяване. Счита се, че префронталната кора е отговорна за създаване на правилата, които ръководят нашите мисли и действия. При увреждане на префронталната кора (латералната й част) пациентите имат трудност при планирането и осъществяването на целенасочено поведение. При тях липсва стратегия за постигането на крайната цел, което ги прави неспособни да организират живота си.

4/ *Отговорна е за адаптивността на поведението.* Префронталната кора е важна за възможността ни да мислим гъвкаво и да променяме поведението си съобразно променените условия. Тя играе важна роля при смяна на правилата, които ръководят нашите действия, когато е променен резултатът от тези действия. За тази функция ключова роля има предната част на gyrus cinguli, която е част от лимбичната система. Gyrus cinguli се активира винаги, когато се прави подбор на подходящата, и се потиска неподходящата реакция. При увреждането на префронталната кора настъпват поведенческа ригидност и персеверация – пациентите продължават да повтарят действия, които вече не водят до положителен резултат.

5/ *Определя социалното поведение*, като *инхибира неподходящите поведенчески отговори.* Префронталната кора играе важна роля в поведенческото саморегулиране, тъй като потиска неподходящите отговори в социалната сфера. Тази функция се изпълнява от медиалните и орбитални части на префронталната кора, благодарение на връзките им с лимбичната система, която оценява социалния ефект на поведението. При нарушаването на тези връзки поведението на пациентите е дезинхибирано, по което те наподобяват малките деца: те са импулсивни, не могат да изчакват, да задържат гнева и мислите си, правят груби забележки. Тъй като действат по неподходящ за обществото начин, те трудно задържат работата и брака си.

6/ *Участва в емоционалното поведение.* Префронталната кора има значение за осъзнаването и експресията на емоциите. Емоциите имат важно значение за всички аспекти на съзнателната ни дейност – възприятия, памет, вземане на решения, поведение. Има данни, че лявата префронтална кора заедно със структури на лимбичната система участва в кръг, отговорен за положителните емоции, докато дясната префронтална кора е свързана с отрицателните емоции. При увреждане на лявата префронтална кора пациентите стават раздразнителни, агресивни и избухливи, докато при увреждане на дясната префронтална кора пациентите са емоционално притъпени и апатични.

7/ *Участва в изразяването (експресията) на речта.* В префронталната асоциативна зона на доминантната хемисфера се намира зоната на Брока (Broca), която е важна за изразяването на речта във всичките й форми - чрез говор, писане, жестомимично (при глухонемите) и "на ум" (виж Реч).

От изброените до тук функции става ясно, че *префронталната кора е областта на мозъка, която в най-голяма степен определя човешката индивидуалност.* Индивидуалността на човек е такова съчетание от емоции, мисли и поведение, което е уникално само за него и което не се променя във времето. Увреждането на префронталната кора засяга и трите аспекта на човешката индивидуалност, поради което пациентът изглежда като друг човек.

Парието-темпоро-окципитална асоциативна зона

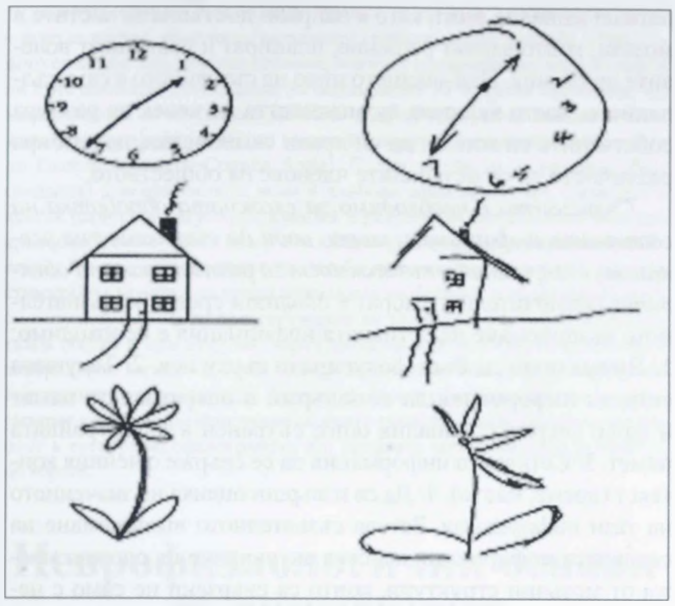
Парието-темпоро-окципиталната асоциативна зона се състои от няколко функционални зони, които са "вместени" между вторичните соматосетивни, зрителни и слухови зони, от които получават информация. Благодарение на интегрирането на тази разнородна информация за различни сетивни модалности, парието-темпоро-окципиталната зона играе важна роля за възникването на възприятията, речта и вниманието.

Функции на париеталната част от парието-темпоро-окципиталната асоциативна зона:

1/ *Тя има важна роля за пространственото възприятие, пространственото внимание и пространствено ориентираното поведение.* Целенасоченото взаимодействие на човек с околната среда изисква добро познаване както на локализацията на предметите в околната среда, така и на локализацията на собственото му тяло в тази среда. За извършването на такъв пространствен анализ човек трябва да си изработи свой "вътрешен образ" на външния свят и да локализира собственото си тяло в него, което е функция на париеталната асоциативна зона. Затова тя има изключително важно значение за съзнателното възприемане на пространството, за насочване на вниманието към пространствените аспекти на информацията, както и за пренасочване на вниманието от една пространствена локализация в друга. При лезии в дясната париетална кора (в долната й част) се развива синдром на едностранно игнориране, при който се пренебрегва (игнорира) лявата половина на тялото и на околното пространство. Пациентите не могат да обличат, съблича и мият лявата си страна, въпреки че елементарните сетивни и двигателни функции не са нарушени. Ако левите им крайници попаднат в зрителното им поле, те отричат, че са техни. Болните се блъскат в обекти, разположени в лявата им страна, макар че зрението им е запазено. При опит да копират картина или да нарисуват прости обекти по памет, те пропускат детайлите от лявата страна (Фиг. 23.2). Синдромът на едностранно игнориране се развива само при увреждане на дясната париетална кора, поради което се счита, че в нея има цялостно представяне на тялото и пространството.

2/ *Играе важна роля в зрително-двигателната координация.* Задната париетална област е важна за зрително насочваните движения като хващане или достигане с ръка на даден предмет. За да се извърши едно такова движение, трябва да се интегрира информацията за положението на предмета и за положението на ръката спрямо него. Това интегриране става в задната париетална кора, където положението на ръката и на предмета се кодират в една и съща координатна система. При увреждане на париеталната кора някои пациенти развиват оптична атаксия, която се изразява в затруднения на движенията на ръцете, насочени към достигане и взаимодействие с даден предмет поради неправилно ориентиране на ръката спрямо предмета.

Данни от опити с маймуни показват, че една част от невроните в задната париетална кора се активират преди и по време на зрително насочва-



Фиг. 23.2. Рисунка на пациент със синдром на едностранно игнориране (дясно). В рисунката на пациента липсват елементите, намиращи се в лявата страна на обектите от модела (ляво).

ни движения на ръцете. Друга част от невроните се активират при наблюдение на зрително насочвани движения, извършвани от други индивиди. Те са познати като "огледални неврони" и се предполага, че играят роля за имитирането и научаването на нови движения.

3/ *Участва в контрола на сакадичните очни движения* (виж Зрителна система).

4/ *Важна е за триизмерното възприемане на света (стереогнозис), за възприемане на ориентация и движение на обекти, както и за възможността да се възприемат заедно различни обекти от обща сцена.* Тези зрителни функции на париеталната кора се дължат на достигането до нея на дорзалният зрителен поток (виж Зрителна система).

5/ *Има съществена роля за разбиране на писмената реч.* В доминантната хемисфера се намира зона (gyrus angularis), която е важна за разбиране на писмената реч (виж Реч).

Функции на темпоралната част на парието-темпоро-окципиталната асоциативна зона:

1/ *Има съществено значение за разбиране на говорната реч.* В доминантната хемисфера се намира зоната на Вернике (Wernicke), която е важна за разбиране на говорната реч (виж Реч).

2/ *Играе важна роля за зрителното разпознаване на обекти, включително и на човешки лица*, тъй като в нея завършва вентралният зрителен поток (виж Зрителна система).

Лимбична асоциативна кора

Лимбичната асоциативна кора е локализирана по медиалната повърхност на фронталния, париеталния и темпоралния дял. Тя е еволюционно стара кора, разположена като пръстен около горната част на ствола. Основните структури на лимбичната асоциативна кора са gyrus parahippocampalis, gyrus cinguli, хипокамп, gyrus dentatus и subiculum. Тя служи като двупосочен път за връзка между неокортекса и другите структури на лимбичната система. *Основните функции на лимбичната асоциативна кора*, подобно на лимбична система, *са свързани с осъществяването на емоциите, мотивациите и паметта* (виж Функции на лимбичната система).

Функционална асиметрия на мозъчните хемисфери

Двете хемисфери не са еднакви по отношение на изпълняваните от тях функции. Всяка хемисфера и по-специално нейните асоциативни зони, има функционална специализация, изразяваща се в осъществяването на функции, чийто невронален механизъм е локализиран предимно в нея. Тази функционална асиметрия на мозъчните хемисфери се означава с термина латерализация на мозъчните функции. При болшинството хора *лявата хемисфера е специализирана по отношение на речта, математическите операции и логическите задачи, докато дясната хемисфера е специализирана по отношение на пространственото възприятие и ориентация, разпознаването на лица и сложни зрителни образи, тактилното разпознаване на обекти, разбирането и интепретирането на музиката.* Просто доказателство за тази специализация са резултатите от тестове с дихотично слушане. При тях в двете уши се подават различни звукови сигнали и се установява какво чува изследваният. При тест с лингвистичен материал повечето хора чуват текста, представен в дясното ухо, тъй като чрез него материалът директно достига до речевите зони в лявата хемисфера. При слушане на музика резултатът е противоположен – предпочитано е лявото ухо, което доставя информацията директно до дясната хемисфера, която е доминантна по отношение на музикалните способности. Подобни са резултатите при представяне с тахистоскоп на зрителни стимули само в едната половина на зрително поле. Вербалните стимули (думи) се разпознават по-добре, когато се представят в дясната половина, докато невербалните стимули (лица) се разпознават по-добре, когато се представят в лявата половина на зрителното поле. Основната разлика между двете хемисфери се счита, че е в начина, по който те преработват информацията. Лявата хемисфера е специализирана да преработва информацията по аналитичен начин, докато дясната - по синтетичен начин. Това означава, че лявата хемисфера разгражда анализирания обект или събитие на малки елементи, докато дясната хемисфера игнорира детайлите и обръща внимание на обекта или събитието като цяло. Образно казано, лявата хемисфера вижда отделните дървета, докато дясната хемисфера вижда гората. Тази специализация на двете хемисфери обаче не може да се раздели в нормалния мозък поради непрекъснатия интерхемисферен обмен на информация чрез corpus callosum и предната комисура.

Ролята на предаването на информация между двете хемисфери чрез corpus callosum най-добре проличава при неговата вродена липса (агенезия) или при хирургичното му прерязване (split brain patients) за лечение на тежки форми на епилепсия. Когато на пациенти с прерязан corpus callosum се представят обекти за много кратко време само в лявата част на зрително поле, те се затрудняват да кажат

Фиг. 23.3. Хибридна фигура, представяна на пациенти с прерязан corpus callosum

какво виждат. Същевременно пациентите могат да посочат наблюдавания обект сред други обекти, да го хванат с лявата си ръка или да го нарисуват. Това показва, че те виждат обекта, но тъй като зрителната информация не достига до центъра на речта в лявата хемисфера, те не могат да го назоват. Ако такива пациенти гледат хибридни фигури (Фиг.23. 3), на които лявата половина на лицето е женска, а дясната - мъжка, те ще кажат, че картината е на мъж, тъй като неговият образ достига до лявата хемисфера, където е центърът на речта. Ако обаче се накарат да посочат лице, което прилича на виденото, те посочват картина на жена, тъй като дясната хемисфера е доминантна за разпознаване на лица. Тези ефекти от прерязването на corpus callosum се проявяват само при лабораторни условия, когато образите се представят за много кратко време, през което не могат да се извършат очни движения. При естествени условия, когато се извършват очни движения, във всяка хемисфера достига информация от голяма част от пространството, поради което пациентите с прерязан corpus callosum нямат затруднения в ежедневната си дейност. Те се затрудняват единствено при извършване на задачи, изискващи много добра координация на двете ръце (свирене на музикални инструменти, някои видове спорт).

Клинични методи за изследване на мозъчната асиметрия. Най-простият клиничен тест за определяне на доминантната за речта хемисфера е тестът на Вада (Wada). При него се инжектира бързо действащ анестетик само в едната каротидна артерия, с което за кратко се "упоява" само едната хемисфера. Пациентът се инструктира да говори преди и по време на действие на анестетика. Ако е "упоена" лявата хемисфера и пациентът спре да говори и не може да продължи по команда, това означава, че тя е доминантна по отношение на речта в дадения пациент. Интересно наблюдение при извършването на този тест е, че освен речта се засяга и настроението. Инжектирането на анестетика вляво предизвиква краткотрайна депресия, а инжектирането му вдясно - еуфория.

Съвременните начини за изследване на латерализацията на мозъчните функции включват използването на позитрон емисионна томография, функционален ядреномагнитен резонанс, магнетоенцефалография и събитийно-свързани потенциали. С такива методи е установено, че при тестове за изследване на речта при повечето хора се активират специфични зони в лявата хемисфера, като при жените латерализацията е изразена в по-слаба степен от тази при мъжете.

Неврофизиологични основи на съзнанието

Съзнанието е състояние на мозъка, което се характеризира с правилна ориентация на индивида за време, място, както и за самия себе си. Човек в ясно съзнание знае какви са неговите усещания, мисли и действия и каква е връзката му с околната среда. Съзнанието е необходимо за осъществяването на всички висши функции на нервната система. Основната му функция е да осигури най-добър текущ анализ на информацията от околната среда в светлината на миналия опит, като я направи достъпна за частите в мозъка, които вземат решение, планират и извършват волевите движения. Най-висшето ниво на съзнанието е самосъзнанието, което включва възможността на човек да разбира собствените си мисли, да си прави самооценка, да разбира различието си от останалите членове на обществото.

Съзнанието е необходимо за сложната обработка на сетивната информация, която води до възникване на усещания, възприятия и възможност за разпознаване на обектите (включително и хора) в околната среда. За съзнателното възприемане на сетивната информация е необходимо: 1/ Вниманието да бъде фокусирано върху нея. 2/ Текущата сетивна информация да се задържи в оперативната памет и да се свърже с миналия опит, съхранен в дълготрайната памет. 3/ Сетивната информация да се свърже с нейния контекст (време, място). 4/ Да се извърши оценка на значението на тази информация. Затова съзнателното възприемане на сетивната информация изисква активиране на сложна мрежа от мозъчни структури, които са свързани не само с непосредствената обработка на сетивната информация, но и с вниманието, паметта и емоциите. Ако не се активира цялата мрежа, информацията остава неосъзната.

Съзнанието е необходимо и за регулация на волевите движения, които се характеризират с целенасоченост, сложност, точност и пластичност (виж Регулация на движенията). Знае се обаче, че много от волевите движения при многократното им повтаряне започват да се извършват автоматично, без участие на съзнанието. Това е една от важните прояви на обучението и представлява компонент на недекларативната (имплицитна) памет (виж там). Такива автоматични движения са ритмичните движения в ежедневната ни дейност (ходене, дъвкане), движенията при редица спортове (бягане, плуване, колоездене, каране на ски) и при свирене на музикални инструменти. Те се включват и прекратяват съзнателно, докато самото им извършване, което е поредица от стереотипни, повтарящи се движения, протича напълно автоматично.

Съзнанието е невъзможно без поддържане състоянието на бодрост, за което основна роля имат дифузните модулаторни системи на ствола и неспецифичните ядра на таламуса (виж Бодрост). Те осигуряват такова ниво на възбудимост на коровите неврони, позволяващо им да взаимодействат помежду си и с другите мозъчни области по бърз и пластичен начин, което е необходимо условие за съзнателните функции. Все още не са известни неврофизиологичните корелати на съзнанието. Има данни, че *по време на редица съзнателни процеси* като внимание, разпознаване, оперативна памет, *се наблюдава синхронизирана (кохерентна) високочестотна (30-40 Hz) електрична активност в кората*, записана чрез електроенцефалография. Синхронизацията може да се дължи на връзки в самата кора или на връзки между таламуса и кората. Установено е, че при множество съзнателни дейности има синхронизация на високочестотната активност в специфичните и неспецифични таламокортикални нервни мрежи. Предполага се, че съдържанието на съзнанието се определя от синхронизираната (кохерентна) високочестотна активност в специфичните таламокортикални мрежи, докато синхронизираната активност в неспецифичните таламокортикални мрежи вероятно е необходима за временно свързване на всички неврони, обработващи информация за обекта на внимание, в едно функционално цяло.

Нарушения на съзнанието. Приема се, че има 3 нива на съзнание – ясно съзнание, намалено (нарушено) съзнание и безсъзнание. Нарушеното съзнание има няколко степени, които се различават по вида и силата на стимулацията, необходими за поддържане на бодрото състояние, по възможността да се следват команди и да се извършват смислени движения. Най-надежният метод за оценка нивото на съзнанието е скалата по Глазгоу (Glasgow Comma Scale). Пълна загуба на съзнанието (безсъзнание) има при синкоп, кома и дълбока обща анестезия. Синкопът е кратък период на загуба на съзнание в резултат на неадекватно мозъчно кръвоснабдяване, който отзвучава след нормализиране на кръвообръщението. Комата е продължителна загуба на съзнание, при която никаква стимулация не може да предизвика поява на бодрост и съзнание. Комата се получава най-често при увреждане на таламуса, понтинната тегментална област и при дифузни увреждания на кората. Общата анестезия е контролиран период на безсъзнание, който отзвучава след прекратяване въвеждането на анестетика. Всички форми на безсъзнание се характеризират с широко разпространена, бавновълнова синхронизирана активност в електроенцефалограмата и с намалена метаболитната активност на кората.

Неврофизиологични основи на вниманието

Вниманието е процес на селективно фокусиране на съзнанието върху определени стимули, събития или мисли за сметка на игнорирането на останалите. То може да бъде два вида: *волево* (ендогенно), базирано на вътрешно създадени цели и *неволево*, предизвикано от появата на външни нови, необичайни обекти или бързи промени в околната среда. Основната роля на вниманието е да се подбере важната в даден момент информация – тази, която трябва да се подложи на ефективна преработка, като същевременно се потисне преработката на останалата информация. Чрез вниманието се постига по-лесно откриване на селекционираните стимули и по-бърза реакция към тях. Вниманието стои в основата на всички висши функции на нервната система - възприятия, реч, обучение, оперативна памет, мислене.

Префронталната асоциативна зона има важна роля за избора на обектите, върху които се фокусира вниманието, за продължителното внимание върху даден обект, както и за превключването на вниманието от един обект на друг. Тук се намира фронталното очно поле, което е важен център за волевото насочване на погледа (за разлика от colliculi sup., които насочват погледа неволево към неочаквани стимули). Стимулирането на фронталното очно поле при животни наподобява физиологичните и поведенчески ефекти на вниманието. Кои са неврофизиологичните белези на вниманието? Повечето експерименти показват, че един *съществен неврофизиологичен белег на вниманието е увеличената активност на невроните, които участват в преработката на информацията за стимула, върху който то е фокусирано.* Например, при пространственото внимание (насочване на вниманието към дадена област в пространството) се увеличава активността на невроните в париеталната асоциативна зона, докато при зрителното внимание (насочване на вниманието към зрителни обекти) се променя активността на невроните в зрителните зони, разположени в окципиталния дял на кората. Предполага се, че вниманието увеличава отговорите само на тези неврони, чиито рецептивни полета отговарят най-добре на характеристиките на стимула, върху който то е насочено. Същевременно активността на другите неврони се потиска. За филтриране на информацията, която се предава към кората, важна роля има кръгът таламус-кора-таламус. Таламусът получава обилни проекции от кората, които селективно усилват преработката на информация за стимула, към който е насочено вниманието и същевременно потискат преработката на останалата информация.

Вторият важен неврофизиологичен белег на вниманието е синхронизацията на активността на всички неврони, които обработват информацията за различните белези на селекционирания стимул (форма, цвят, локализация, движение и т.н). Счита се, че само добре синхронизираната активност се преработва по-нататък и достига до съзнателно възприятие. Следователно, при насочване на вниманието към даден стимул се увеличава честотата на разряда на отделните неврони, обработващи информация за този стимул и се подобрява тяхната синхронизация.

Нарушения на вниманието. Едно от най-демонстративните нарушения на вниманието е синдромът на едностранно игнориране, който се развива при увреждане на дясната париетална кора (виж там). Друго патологично нарушение на вниманието е синдромът на дефицит на вниманието и хиперактивност. Неговите два основни симптома – дефицит във вниманието и хиперактивност импулсивност, може да са еднакво изразени или да превалира единият от тях. Дефицитът във вниманието се изразява в трудност за задържане на вниманието, особено когато се изисква ендогенното му регулиране. Това нарушение се дължи на дисфункция на префронталната кора и нейните корови и подкорови връзки.

Неврофизиологични основи на речта

Речта е средство за комуникация (общуване) чрез вербално кодиране. Тя е присъща само за човека и е най-съвършеното комуникационно средство, възникнало в еволюцията на живите същества. Докато при животните системите за комуникация служат за задоволяване на непосредствените биологични нужди (контакт между родители и деца, търсене на полов партньор, групово ловуване), при хората речта служи за формулиране и предаване на мисли, които често имат абстрактен характер. Тя позволява да се изразяват установени причинно-следствени връзки между явленията в света и да се правят обобщения. Тези обобщения чрез писмената реч се предават от поколение на поколение, което стои в основата на човешкия прогрес, култура и познание. Речта се отличава от останалите форми на комуникация по своя творчески характер – за да се изрази нова идея, думите трябва творчески да се рекомбинират. Затова речта се явява най-сложната форма на човешко поведение, която изисква комбиниране на възприятия, регулация на движенията и мисловни процеси.

Усвояването и развитието на речта при хората е дълъг процес, изискващ обучение. Малките деца най-напред започват да разбират речта. През втората година те започват да изговарят отделни думи или срички, а през третата година вече могат ефективно да образуват напълно нови изказни форми и да провеждат смислен разговор с деца и възрастни. През ранната училищна възраст децата се научават да четат и пишат, с което те усвояват и писмената реч. В началото речта им има подражателен характер, а думите се свързват с конкретен обект или усещане. С усвояването и развитието на речта, думите придобиват по-абстактен

характер, тъй като те започват да обобщават характерните особености на множество сходни обекти.

Участие на доминантната и недоминантната хемисфера в речевата функция

Основните корови зони, които са отговорни за речевата функция, се намират само в една от хемисферите, която се означава като *доминантна хемисфера*. Лявата хемисфера е доминантна при 98% от десноръките и при 60-70% от леворъките, докато дясната хемисфера е доминантна само при 15% от леворъките. При останалите хора няма изразена латерализация на речевата функция.

Зоните в доминантната хемисфера, свързани с речта, са разположени около Силвиевата фисура и те са: 1/ *Зоната на Брока*, разположена в долната фронтална гънка (поле 44 и 45 по Бродман); 2/ *Зоната на Вернике*, разположена в задната част на горната темпорална гънка (поле 22) и 3/ *Gyrus angularis и gyrus supramarginalis* в долната париетална гънка (поле 39 и 40). При увреждане на тези зони се развива тежко нарушение на речта, наречено *афазия*. При много тестове за изследване на речта освен тези перисилвиеви асоциативни зони се активират и *други асоциативни зони във фронталния, париеталния и темпоралния дял* на кората на доминантната хемисфера.

Асоциативните зони в недоминантната хемисфера, симетрични на зоните на Брока и Вернике, също участват в речевата функция, но тяхната роля не е съществена за разбирането и изразяването на речта. Затова увреждането им не предизвиква афазия.

Речева функция на доминантната хемисфера. Според най-разпространения модел (на Wernicke-Geschwind), обясняващ речевата функция, при *чуване на дума* най-напред се активират първичната (41 поле) и вторичната слухова зона (42 поле) в темпоралния дял (Фиг. 23.4.А). От там активността се прехвърля към зоната на Вернике (поле 22), където се съхранява информация за фонетичния код на думите и за тяхното значение, което прави възможно разпознаването на думата. Това стои в основата на разбирането на говорната реч. За да се повтори (изговори) чутата дума, информацията трябва да се препрати от зоната на Вернике чрез fasciculus arcuatus към зоната на Брока (поле 44, 45). Зоната на Брока се намира непосредствено пред първичната двигателна кора в близост до тези нейни области, които контролират мускулите, участващи във фонацията и артикулацията. В тази зона се създават и съхраняват сложни двигателни програми за контрол върху произнасянето на думите, т.е това е зоната, отговорна за изразяването (експресията) на речта. Съществуват данни, че зоната на Брока се активира винаги, когато човек генерира реч независимо от начините й на изява – чрез говор, писане, жестомимично или "на ум". От зоната на Брока информацията се изпраща към първичната двигателна зона, която контролира мускулите, участващи в артикулацията. Освен зоната на Брока, в говора участва и инсуларната кора, която е важна за планиране и координиране на артикулационните движения. При говора се активират още допълнителната двигателна зона и други части от системата за регулация на движенията.

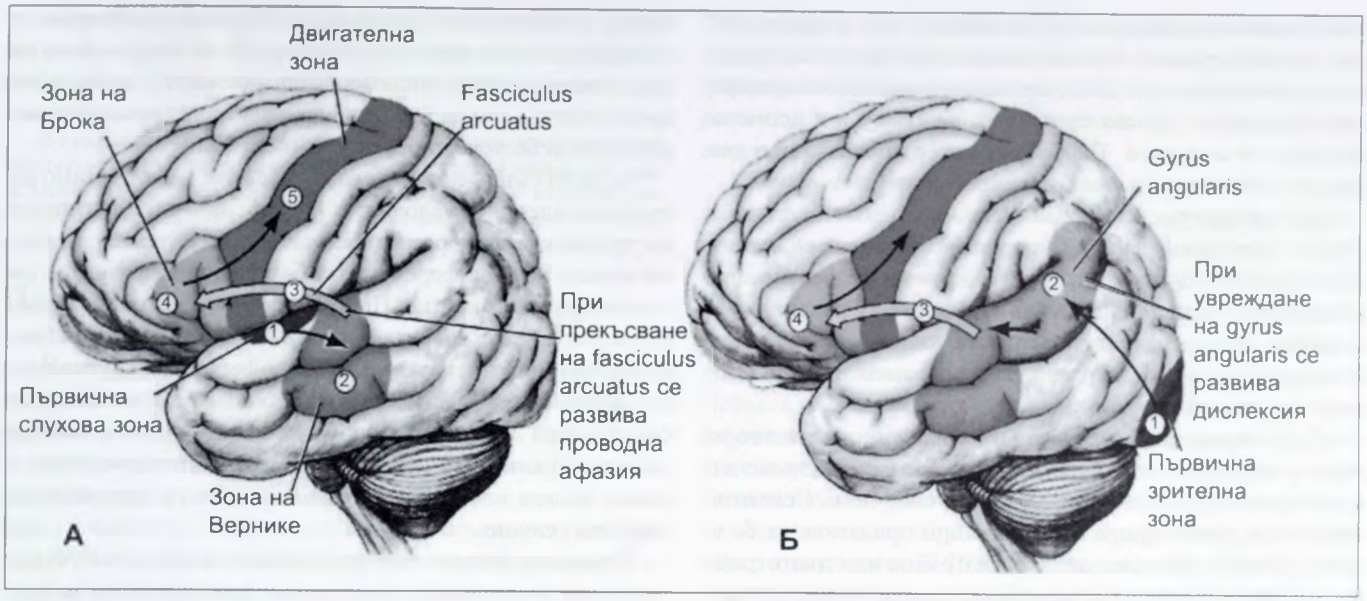
При *виждане на написана дума* най-напред се активират първичната (поле 17) и вторичните зрителни зони (поле 18 и 19) в окципиталния дял (Фиг.23.4 Б). От тях информацията се изпраща в асоциативна зона, включваща долната част на париеталния дял (gyrus angularis). Активирането на тази зона се счита, че е необходимо за разпознаване на написаната дума, т.е за разбиране на писмената реч (четенето). После информацията се препраща към зоната на Вернике, където зрителното представяне на думата се трансформира във фонетично (слухово) представяне. От зоната на Вернике пътят е същият като този при повтаряне на чута дума. От представения модел се вижда, че докато разбирането на речта става с участието на париетотемпоро-окципиталната асоциативна зона на доминантната хемисфера, изразяването на речта (чрез говор, писане, жестомимично, "на ум") се извършва с участието на префронталната асоциативна зона на същата хемисфера.

Представеният модел, обясняващ речевата функция чрез последователно активиране на зоните на Вернике и Брока, макар и полезен за клиниката, е твърде опростен и неточен. Сега се знае, че зрителните речеви стимули не винаги се превръщат в слухов код и че информацията за прочетен текст може директно да се изпрати към зоната на Брока без да преминава през зоната на Вернике. Съществуват данни, че зоната на Брока има отношение не само към изразяването, но и към семантичната обработка на речта, т.е че тя участва и в разбирането на смисъла, вложен в изречението. В разбирането на речта на лингвистично-семантично ниво участват и други зони в префронталната асоциативна кора извън зоната на Брока, както и зони в париеталния и темпоралния дял извън зоната на Вернике. Все повече се налага мнението, че *речевата функция се осъществява с участието на сложна нервна мрежа, включваща голям брой корови зони във фронталния, темпоралния и париеталния дял на доминантната хемисфера, както и някои подкорови структури* (малък мозък, базални ганглии и таламус).

Речева функция на недоминантната хемисфера. Недоминантната хемисфера също има известни функции, свързани с речта. Тя може да обработва прост лингвистичен материал и да участва в примитивното разбиране на речта. Недоминантната хемисфера, обаче, няма никакво участие в изразяването на речта. Нейната основна речева функция е свързана с емоционалните аспекти на речта, с подразбирането на говора по неговата интонация и с разбирането на хумора и иронията, включени в речта. При увреждане на област, симетрична на зоната на Брока, се нарушава интонацията на говора. При такива пациенти речта става монотонна, въпреки че те имат усет за емоционалната окраска на речта на другите хора. Ако увреждането засегне област, симетрична на зоната на Вернике, пациентите губят способността да разбират емоционалния тон на речта, хумора, метафорите, както и способността да следят "нишката" на разказа.

Нарушения на речта

Нарушението в разбирането и/или изразяването (експресията) на речта, което не е резултат на сетивни (глухота, слепота) или двигателни (парализа) увреждания, се нарича *афазия*. Афазиите се дължат на увреждането на специфичните мозъчни зони, отговорни за различните ас-



Фиг.23.4. Последователност в активирането на мозъчните зони в доминантната хемисфера, участващи в речта. А. Активиране при повтаряне на чута дума. 1 – първична слухова зона. 2 – зона на Вернике. 3 – fasciculus arcuatus. 4 – зона на Брока. 5 – първична двигателна зона. Б. Активиране при повтаряне на прочетена дума. 1 – първична зрителна зона. 2 – gyrus angularis. 3, 4 и 5 са както при А.

пекти на речевата функция. В зависимост от характера на речевия дефицит се различават няколко вида афазии, като тук ще разгледаме накратко само някои от тях.

Афазия на Вернике (сензорна, рецептивна). При афазията на Вернике е *нарушено разбирането на речта* (говорна и писмена). Говорът не е нарушен – той е плавно течащ, гладък, с нормална скорост, ритъм и мелодия, но е неразбираем, тъй като пациентите използват погрешни (неуместни) думи (парафазии) или образуват нови думи (неологизми). Говорът може да е непрестанен (логорея), но поради множеството несвързани помежду си думи, той е с малко значение (т.н. салата от думи). Нарушена е способността да се назовават предметите (аномия) и да се повтарят чути думи и фрази. Болните имат сериозни затруднения в четенето и писането. Афазията на Вернике се развива, когато са увредени зоната на Вернике, обширни корови участъци около нея (полета 37, 39 и 40) и подлежащото им бяло мозъчно вещество.

Афазия на Брока (моторна, експресивна). При афазията на Брока е *нарушено изразяването на речта* във всичките й форми – писмена, говорна и жестомимична. Разбирането на речта обикновено е запазено, макар и не напълно. Говорният дефект варира от пълна немота до бавен, мъчителен говор. Пациентите говорят в телеграфичен и аграматичен стил, с непълни изречения, съставени само от съществително и глагол. Болните имат затруднения в повтарянето на чутата реч и в назоваването на предметите. Четенето на глас обикновено не е засегнато, докато спонтанното писане е нарушено. Пациентите добре разбират простите граматични конструкции, но обикновено имат затруднения в разбирането на сложните изречения. Афазията на Брока се развива, когато са увредени зоната на Брока, съседните й префронтални зони и подкоровото бяло вещество.

Проводна (асоциативна) афазия. Тя се получава най-често при увреждане на fasciculus arcuatus, свързващ зоната на Вернике със зоната на Брока. Основният дефект при този вид афазия е *силно нарушената способност за повтаряне* на чути думи, изречения и фрази, което контрастира с доброто разбиране на речта и сравнително плавно течащата спонтанна реч. Невъзможността за повтаряне се обяснява с факта, че информацията за чутата дума, която е декодирана в зоната на Вернике, не може да се изпрати в зоната на Брока, за да се избере подходяща двигателна програма за нейното изговаряне.

Глобална (тотална) афазия. При пациентите с този вид афазия е *нарушено както разбирането на речта, така и нейното изразяване*. Болните не могат да говорят спонтанно, не могат да повтарят, не могат да назовават предмети, не могат да четат и не разбират речта. Лезиите, които я причиняват, обикновено обхващат цялата област около Силвиевата фисура, включваща зоната на Брока, зоната на Вернике, fasciculus arcuatus, както и подлежащото им бяло вещество.

Алексия с аграфия. При това нарушение пациентите не могат да четат (алексия) и да пишат (аграфия), което контрастира с напълно запазената им говорна реч. Такова състояние при възрастни хора настъпва при лезии в gyrus angularis на доминантната хемисфера, която декодира зрителните стимули, които носят лингвистична информация. Пациентите виждат думите, знаят, че това са думи, но не могат да интерпретират тяхното значение, нито да ги произнесат буква по буква.

Неврофизиологични основи на обучението и паметта

Обучение

Обучението е *процес на придобиване на знания и умения за осъществяване на различни дейности въз основа на собствения опит*. Обучението може лесно да бъде демонстрирано с многократно изпълнение на дадена задача, при което качеството се подобрява в процеса на повторението. Обучението съпътства човек през целия му живот. Благодарение на него той опознава все по-пълно и по-дълбоко околната среда и усъвършенства начина и ефективността на взаимодействието си с нея. Обучението е тясно свързано с паметта. Не може да има обучение без фиксиране, складиране и възпроизвеждане на научената информация.

Видове обучение. Има 2 основни форми на обучение според механизма на тяхното възникване: *неасоциативно* и *асоциативно*. При неасоциативното обучение се научава информацията за един или няколко вида стимули, без да се заучава връзката между тях, докато при асоциативното обучение се заучава връзката между два или повече стимула или връзката между поведението на индивида и последиците от него.

Неасоциативно обучение. Най-елементарният вид неасоциативно обучение е *сетивното обучение, при което се възприемат и научават нови стимули, без да се заучава връзката между тях*. То е добре изразено при малките деца, за които всеки нов предмет е носител на такива нови стимули. Сетивното обучение се улеснява, когато необичайните нови стимули предизвикват т.н. *ориентировъчен рефлекс*. Той се изразява в насочване на погледа,

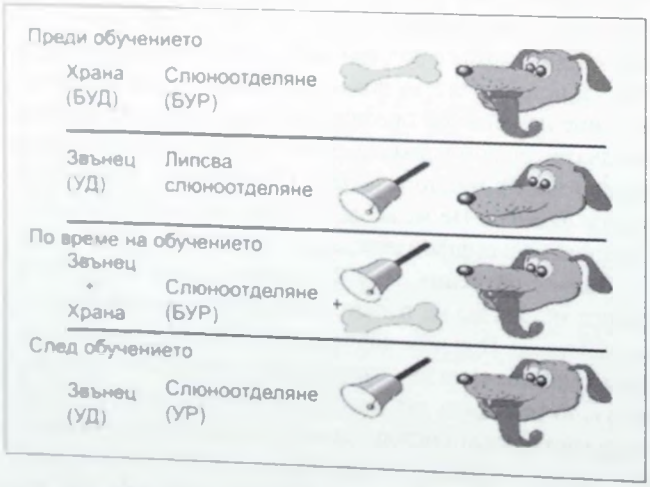
заслушване и активиране на вниманието към дадения стимул. Друга форма на неасоциативно обучение се наблюдава при многократното действие на един и същи стимул, когато индивидът заучава свойствата на стимула и променя отговора си към него. Това обучение се проявява под две форми: хабитуация и сенситизация.

Хабитуацията е *заучено намаляване на отговора спрямо повтарящ се стимул с малко биологично значение.* Пример: изчезването на отговора на стряскане при повтарянето на силен шум. Хабитуация не се развива към стимули, имащи важно значение за живота на индивида (например стимули, свързани с изхранването му или сигнализиращи опасност).

Сенситизацията е заучено увеличаване на отговора спрямо повтарящ се стимул с голямо биологично значение или спрямо други стимули, подавани след него. Сенситизацията се демонстрира най-добре при прилагане на болково дразнене. Тя може да е краткотрайна или дълготрайна. Краткотрайната се предизвиква от единично, краткотрайно болково дразнене и има продължителност няколко минути. Дълготрайната се предизвиква от продължително прилагане на болковото дразнене и може да трае дни, дори седмици.

Асоциативно обучение. *При него се заучава връзката между два или повече стимула* или *връзката между поведението на индивида и последиците от него.* Благодарение на асоциативното обучение човек се научава да говори (включително и на чужд език), усвоява нови знания за света, реагира предварително на застрашаващи живота ситуации, приспособява се ефективно към заобикалящата го среда. Асоциативното обучение има две разновидности – класически условни рефлекси и оперантни условни връзки.

Условни рефлекси. Те са описани за пръв път от Иван Павлов (1849-1936), който прави значителна крачка в обективното изследване на обучението. *Условният рефлекс представлява извършването на дадена биологична реакция или функция под действието на индиферентен дразнител, който нормално не я предизвиква.* Условните рефлекси се образуват, когато един безусловен рефлекс многократно се предхожда от даден индиферентен дразнител, който след време започва сам да предизвиква ефекторната реакция, характерна за безусловния рефлекс (Фиг. 23.5).



Фиг. 23.5. Изработване на условен слюноотделителен рефлекс. Храната е безусловен дразнител (БУД), който предизвиква безусловен рефлекс (БУР) – слюноотделяне. Звънът на звънеца е индиферентен условен дразнител (УД), който не предизвиква слюноотделяне преди обучението. По време на обучението се съчетават многократно звънът на звънеца и даването на храна. След обучението само звънът на звънеца предизвиква слюноотделяне, което представлява условен рефлекс (УР).

За да се създаде един условен рефлекс е необходимо да се спазят следните условия: 1/ Индиферентният дразнител да предхожда във времето безусловния дразнител. 2/ Съчетанието на индиферентния и безусловния дразнител да се повтаря многократно. При хората обаче, условни рефлекси могат да се създават и веднага "от място" чрез следване на словесни инструкции. 3/ Индиферентният (условният) дразнител да няма по-голяма биологическа стойност от безусловния дразнител. Например, не може да се изработи условен хранителен рефлекс, ако условният дразнител е силен болков стимул, който сам по себе си предизвиква защитна реакция.

Важна характеристика на условните рефлекси е тяхната голяма адаптивност, по което те съществено се различават от безусловните рефлекси. Условните рефлекси се променят в зависимост от конкретните условия, при които действа условният дразнител. Те се образуват в даден етап от индивидуалното развитие и изчезват, когато загубят биологичното си значение за индивида. За разлика от тях безусловните рефлекси са вродени и постоянни – човек се ражда и умира с едни и същи безусловни рефлекси.

В основата на условните рефлекси стои изработване на асоциация между двата дразнителя – условния и безусловния. Условният дразнител се превръща в сигнал за очакване на безусловния дразнител и индивидът реагира предварително на него. При хората се изграждат условни рефлекси от висш порядък чрез включване на нови и нови индиферентни дразнители. В резултат на такива връзки от висш порядък се създават познания, в които се включват и думите с тяхното смислово значение. Благодарение на асоциативното обучение хората се научават да долавят причинно-следствената връзка между събитията във външния свят. Това им помага да опознаят по-добре този свят и да се справят по-ефективно със сложните условия, в които са поставени да съществуват.

Оперантни условни връзки. Те са друга форма на асоциативно обучение, при която се заучава поведение, което води до желан резултат (възнаграждение) и се избягва поведение, което има неблагоприятни последици за индивида (наказание). Този "закон на ефекта" определя в значителна степен волевото поведение на животните и човека. Пример за оперантни условни връзки са всички форми на дресировка на животните, при които възнаграждението (най-често даването на храна) е главният стимул за заучаване на сложни двигателни или поведенчески актове. При хората като възнаграждение често служат фактори на социалната среда, като положителната оценка от близки хора, отлична оценка на изпит при ученици и студенти, увеличаването на заплатата и др.

Условните рефлекси и оперантните условни връзки имат много общи черти. И за двата типа обучение е много важно да се заучи определен тип връзка, т.е да се направи асоциация. При условните рефлекси се заучава асоциацията между два или повече стимула, а при оперантните условни връзки се заучава асоциацията между поведението и неговия резултат. Най-съществената разлика между два-

та вида асоциативно поведение е различната база, върху която се изграждат. Условните рефлекси се осъществяват на базата на безусловни рефлекси, докато оперантните условни връзки изискват волево поведение.

Изграждането на условни рефлекси се използва в медицинската практика за лечение на хронични алкохолици. Първо на пациента се дава да помирише или вкуси алкохолно питие, а после му се инжектира вещество (като апоморфин), което предизвиква повръщане. Многократното повтаряне на тази процедура води до отвращение от алкохола.

Памет

Паметта представлява способност за въвеждане, съхраняване и възпроизвеждане на информация. Благодарение на нея индивидът складира и запазва придобитата информацията за по-късното й използване. *Паметта включва три основни процеса*: 1/ *Въвеждане* на информацията в паметта, 2/ *Съхранение* на информацията в паметта и 3/ *Възпроизвеждане* на съхранената информация.

Въвеждане на информацията в паметта. За да се въведе в паметта, информацията първо трябва да се *кодира*, което представлява трансформирането й във форма, подходяща за съхранение. Има няколко вида кодиране: *зрително* (въз основа на зрителните характеристики на стимула), *фонемично* (въз основа на звученето на думите) и *семантично* (въз основа на значението на думите). Семантичното кодиране е по-задълбочено и обикновено води до по-добро запомняне. Кодирането може да бъде както автоматично, без участието на съзнанието, така и съзнателно, с активното участие на вниманието. Изследванията показват, че хората запомнят лесно, без да правят усилия, информация за пространствена локализация, за време и за честота на явленията. Същевременно друг тип информация, като например запомнянето на непознат текст, изисква активно внимание.

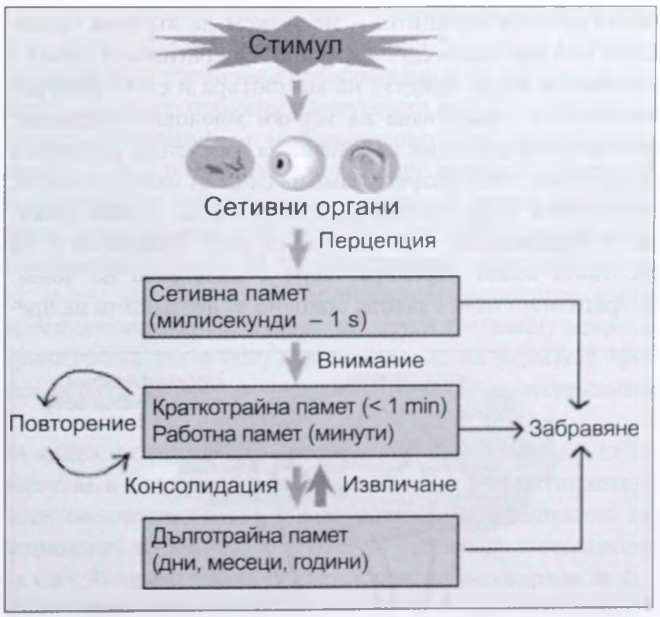
Съхранение на информацията. Според един от най-разпространените модели (на R. Atkinson and R. Shiffrin) съхранението на кодираната информация протича последователно в три етапа: сетивна памет, краткотрайна памет и дълготрайна памет (виж по-долу). Преминаването на информацията от краткотрайната в дълготрайната памет става чрез процес на консолидация. Докато краткотрайната памет е свързана с преходни, функционални промени в ефективността на синаптичното предаване между невроните, дълготрайната памет е свързана със структурни промени в съществуващите синапси и образуване на нови синапси.

Възпроизвеждане на информацията. Складираната информация може да се използва, само ако успешно се възпроизведе. Възпроизвеждането се улеснява, ако складираната в паметта информация е добре кодирана, организирана и структурирана. В повечето случаи възпроизвеждането представлява не просто повтаряне на запомнената информация, а изисква реконструкция на миналото събитие, която зависи от личния опит и от извършването на такива умствени процеси като сравнения, заключения, предположения, хипотези.

Видове памет. Паметта може да се класифицира по различни критерии. Според продължителността на запазване на паметовите следи тя се разделя на *сетивна*, *краткотрайна* и *дълготрайна*. Един друг вид памет е *оперативната (работна)* памет, която може да се опише като "задържане в ума" за кратко време на информация, необходима за постигането на дадена цел. Според типа на информацията, която се складира, паметта се дели на *декларативна* (експлицитна), *недекларативна* (имплицитна) и *емоционална*.

Сетивната памет се запуска при постъпване на информация в сетивните системи (Фиг.23.6). Тя представлява запазване на сетивните белези на обектите в течение на много кратко време (от няколко стотин ms до няколко s) в т.н. сетивни регистри. Попадането на информацията в нея става автоматично, без участието на съзнанието и вниманието. Капацитетът й е много голям, но тя е изключително краткотрайна. Нейната най-важна роля е да предостави допълнително време, което е необходимо, за да се реши коя сетивна информация заслужава внимание. Най-добре проучена е зрителната сетивна памет, наречена още иконична памет. Тя представлява задържането на образа на видян предмет или рисунка за много кратко време (0.25 s) след изчезването му. Иконичната памет стои в основата на кинематографията. Благодарение на нея при гледането на филм се вижда движеща се картина, макар че всъщност тя представлява серия от статични образи, разделени с кратки тъмни периоди.

Краткотрайната памет е преходно, съзнателно задържане на информацията за непосредствени събития и факти. Тя е памет, която складира информацията за ограничено време (по-малко от 1 минута) и има ограничен капацитет. Предполага се, че капацитетът на краткотрайната памет е 7±2 единици информация – това е броят на дискретните факти (цифри, букви, думи), които човек може да запомни от едно представяне. Капацитетът на краткотрайната памет може значително да се увеличи (до 80 цифри), ако информацията се групира в по-големи единици, чийто брой пак да е 7±2.

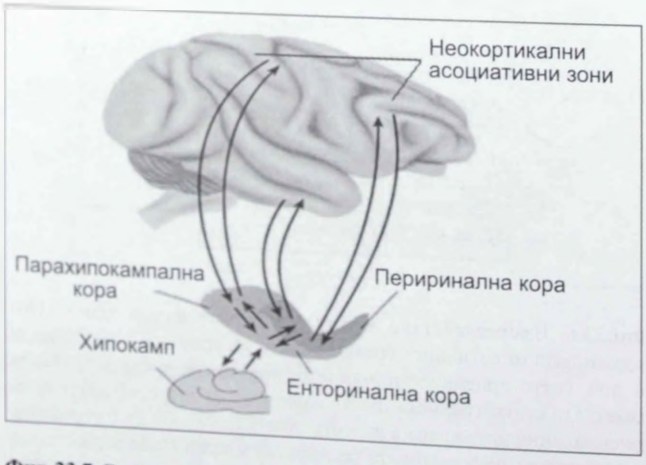


Фиг.23.6. Взаимодействие между различните видове памет. Информацията от сетивните органи попада в сетивната памет. Частта от нея, която привличе вниманието, преминава в краткотрайната памет. От краткотрайната памет една част от информацията чрез консолидация преминава в дълготрайната памет. От дълготрайната памет част от информацията се извлича и преминава в работната (оперативна) памет, където се обединява с информация от краткотрайната памет и се използва за решаването на дадена задача.

Преминаването на информацията от краткотрайната в дълготрайната памет се нарича *консолидация*. Установено е, че около 60% от информацията преминава от краткотрайната в дълготрайната памет, а останалата информация се губи. Един добре известен начин за консолидация е повтарянето на информацията. Механичното повтаряне е полезно за поддържане на информацията в краткотрайната памет, но то не допринася съществено за преминаването ѝ в дълготрайната памет. Много по-полезен начин за консолидация е активната преработка на информацията, при която тя задължително трябва да се свърже със съществуващата информация в дълготрайната памет. Преработката на информацията включва нейното осмисляне, класифициране в отделни класове и категории и вграждането ѝ в съществуващи схеми. Не винаги обаче консолидацията изисква такава активна умствена дейност. Всеки знае, че някои събития, особено такива, които са предизвикали силни емоции, се запомнят трайно без усилие.

Практически съвети за по-добро запомняне на информацията: 1/ По време на учене е необходимо активно внимание, максимална концентрация и желание (мотивация) за запомняне. 2/ Важно е разбирането на това, което трябва да се запомни. 3/ Запомнянето се улеснява при правилно категоризиране на информацията. Полезно е данните, които трябва да се запомнят, да се свързват едни с други и с вече научения материал. 4/ Ученето да става на малки порции. Голямата по обем информация да се раздели на секции, всяка от които да се заучава поотделно. 5/ Периодично повтаряне на информацията, което да обхваща дълъг период от време. Полезно е задаването на въпроси, отговарянето им, писането и разказването.

Оперативната (работна) памет представлява вид краткотрайна памет, свързана с решаването на дадена задача. Тя включва временно складиране на нова информация, нейната преработка (сравняване, противопоставяне, интегриране) и използването на стара информация, необходима за постигането на поставената цел. Накратко: *оперативна памет = краткотрайна памет + преработка + извличане на информация от дълготрайната памет*. Тя има ограничен капацитет – не можем да вършим съзнателно няколко неща едновременно. Оперативната памет е подобна на RAM паметта на компютъра и е от критично значение за извършване на всички мисловни операции: аритметични действия, съставяне на изречения, разбиране на прочетен текст, разрешаваме на сложни математически, философски и др. проблеми, планиране на дадено действие и предвиждане последиците от него. Капацитетът на работната памет корелира тясно с интелекта на човек. Оперативната памет зависи основно от функциите на пре-



Фиг. 23 7. Връзки между мозъчните структури, които са отговорни за декларативната памет.

фронталната асоциативна зона на мозъчната кора.

Дълготрайната памет е съхранение на информацията за неограничено дълъг период от време извън съзнателното усещане. Няма установен предел на обема информация, която може да се съхранява в нея и на продължителността на нейното съхранение. Затова се приема, че тя има *неограничен капацитет* и продължителност. Счита се, че създадените дълготрайни паметови следи съществуват до края на живота на човек, но достъпът до някои от тях може да е затруднен. Информацията в дълготрайната памет е сортирана и складирана по определени категории, в зависимост от приликите, разликите и взаимоотношенията на една информация с друга. В зависимост от характера на складираната информация дълготрайната памет е два основни вида– декларативна (експлицитна) и недекларативна (имплицитна). Трябва да се знае обаче, че това разделяне не е строго, тъй като в повечето случаи запаметената информация притежава елементи и на двата вида памет.

Декларативната (експлицитна, явна) памет включва *съзнателното съхранение на информация за факти, събития, категории и взаимоотношения*, които могат да се опишат вербално ("знаене какво"). Тя включва както знания за света (семантична памет), така и за епизоди от личния живот на индивида (епизодична памет). Декларативната памет изисква умствено усилие както за запомнянето, така и за възпроизвеждането на информацията. Затова тя изцяло зависи от степента на бодрост, вниманието и мисловните процеси. Декларативната памет се засяга при различните форми на амнезия.

Декларативната памет зависи основно от функцията на асоциативните зони на кората на главния мозък и от функцията на таламуса. Тя се осъществява чрез функционирането на следния кръг: неокортикални асоциативни зони → корови зони около хипокампа (перириналнa, парахипокампална и енториналнa кора) → gyrus dentatus → хипокамп → subiculum→ корови зони около хипокампа → неокортикални асоциативни зони (Фиг.23. 7). Предполага се, че складирането на дълготрайните паметови следи става в асоциативните зони на новата кора, докато хипокампът е важен за кодирането на новата информация, за нейната консолидация и за извличането на скоро складирана информация. При увреждането му пациентите не могат да образуват нови дълготрайни декларативни спомени (виж по-долу), докато старите спомени са запазени. Таламусът участва в кодирането и селекционирането на новата информация, която трябва да се запомни, както и в избора на стратегия, която да се използва при възпроизвеждането на запомнен вече материал.

Недекларативната (имплицитна, неявна) памет е *несъзнателна*, като тя включва запомнянето на сетивен и двигателен опит, който не винаги може да се опише вербално ("знаене как"). Недекларативната памет има автоматичен (рефлексивен) характер. Тя не изисква умствено усилие както за запомнянето, така и за възпроизвеждането на информацията, по което съществено се отличава от декларативната памет. Към недекларативната памет спадат придобитите в резултат на обучение условни рефлекси, оперантните условни връзки, хабитуацията и сенситизацията, както и всички навици и двигателни умения. Заучените навици и умения се означават като *процедурна памет* (каране на колело, свирене на пиано, повечето видове спорт). Благодаре-

ние на процедурната памет човек не мисли за всяка стъпка, която трябва да направи и всяко движение, което трябва да извърши в ежедневната си дейност. Процедурната памет е по-устойчива на увреждане от декларативната и тя обикновено не се нарушава при хора с амнезия.

Недекларативната памет е функция на системите в мозъка, които са специализирани за различните видове сетивни, двигателни или друг вид умения. Двигателните умения са свързани с дейността на мозъчните структури, участващи в регулацията на движенията. С визуализиращи методи е показано, че *придобиването на двигателни умения* и модифицирането на двигателните рефлекси *предизвиква активиране* на *двигателните области в кората, базалните ядра и малкия мозък.*

Емоционалната памет, подобно на имплицитната, е несъзнателна форма на памет, която е свързана с въвеждане, съхранение и възпроизвеждане на събития, придружени с емоционална реакция. Знае се, че спомените за емоционално наситени събития са по-живи, по-точни и по-продължителни, отколкото спомените за неутрални събития. Това има адаптивно значение, тъй като за индивида е важно да си спомня само най-важните събития, а именно те предизвикват емоционална реакция. Има данни, че явленията свързани с положителни емоции се запомнят по-добре (по-детайлно и за по-дълго време) от тези, свързани с отрицателни емоции. Силните емоции имат и един друг ефект върху паметта – те могат да затруднят запомнянето на емоционално неутралните събития, които се случват по същото време (емоциогенна амнезия).

Емоционалната памет се осъществява от множество структури, сред които ключова роля има амигдалата. Тя получава голямо количество сетивна информация от специфичните ядра на таламуса и от кората, а дава проекции към системите, които медиират различните форми на емоционална експресия (двигателни и вегетативни ядра в ствола, хипоталамо-хипофизна ос). *Амигдалата има важно значение за въвеждането в паметта, консолидацията и възпроизвеждането на емоционално наситена информация.* Установено е, че степента на активиране на амигдалата по време на представяне на емоционални стимули корелира със степента на запомняне на тези стимули. Амигдалата повлиява и процеса на консолидация на декларативната памет, за който е отговорен хипокампът, което позволява емоциите да модулират този процес.

Нарушения на паметта. Загубата на паметта се нарича *амнезия*. Тя може да бъде два основни типа: антероградна и ретроградна.

При *антероградната амнезия* не могат да се образуват дълготрайни спомени за нови събития и факти, т.е нарушен е процесът на консолидация. При нея пациентите не могат да запомнят нова информация за повече от няколко минути. Антероградна амнезия се получава най-често при увреждане на хипокампа и съседните му структури в темпоралния дял или при увреждане на междинния мозък (таламуса). При масивно двустранно увреждане на хипокампа пациентите страдат от тежък, необратим дефицит на декларативната памет, който се изразява в невъзможност за запомняне на нова информация за събития (епизодична памет), хора и факти (семантична памет). При някои пациенти с по-ограничени увреждания може да има дефицит на семантичната памет само за определени категории. Наблюдавани са пациенти, при едни от които е нарушена способността за идентификация на живи същества (животни, растения) при запазена способност за идентификация на неживи обекти, докато при други е точно обратното. При увреждане на хипокампа имплицитната памет не е нарушена – пациентите могат да научат нови двигателни умения, които не зависят от съзнанието или от мисловните процеси (сравнение, оценяване). Не е нарушено и възпроизводството на стара информация, складирана в дълготрайната памет. Пациентите обикновено имат запазен общ интелект, нормално възприятие, абстрактно мислене, способност за разбиране и мотивация.

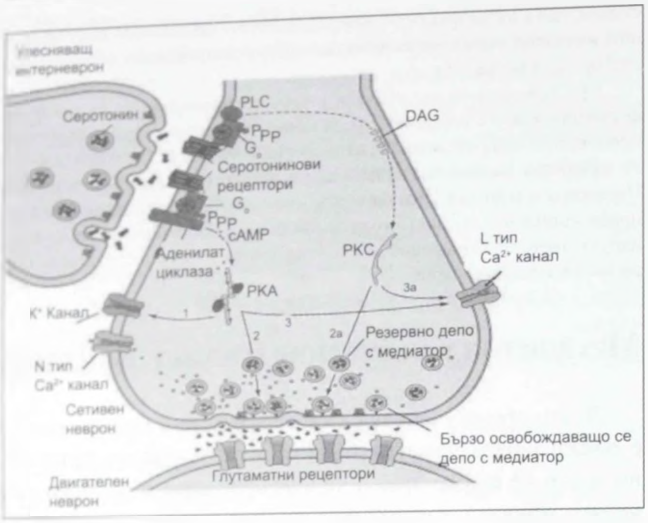
При *ретроградната амнезия* е нарушено спомнянето на стара информация, която е запомнена преди началото на амнезията, т.е нарушен е процесът на възпроизвеждане на информацията. Тя се получава най-често в резултат на мозъчна травма или краткотрайна хипоксия на мозъка. Периодът, за който липсват спомени, може да обхваща от няколко минути преди инцидента до много години преди него. Обикновено най-силно е нарушението по отношение на събития, случили се непосредствено преди мозъчното увреждане.

Механизми на обучение и памет. Редукция

Дълго време учените са търсели място в мозъка, където е локализирана паметта. Сега се знае, че такова единствено място не съществува и че в *цялата нервна система има нервни мрежи с пластични свойства, които са отговорни за формирането на паметта.* В *основата на обучението и паметта стоят промени в синаптичното предаване* в нервни мрежи, които включват различно големи популации неврони, разположени в различни части на нервната система. Докато при *краткотрайните форми на обучение и памет се наблюдават функционални промени, при дълготрайните форми настъпват структурни промени в съществуващите синапси или образуване на нови синапси.* Промените в ефективността на синаптичното предаване могат да са резултат на промени в пре- и/или постсинаптичните механизми. Предполага се, че освен на промени в синапсите, краткотрайната памет може да се дължи на циркулиране на активността в реверберираци кръгове (виж Нервни мрежи).

Функционални промени в синапсите: пресинаптични механизми. *Те включват промяна в освобождаването на медиатор от пресинаптичното окончание в резултат на предшестващата синаптична активност.* При хабитуацията се наблюдава намалено освобождаване на медиатор, докато при сенситизацията и асоциативното обучение се наблюдава увеличено освобождаване на медиатор. И в двата случая се променя навлизането на Ca^{2+} в пресинаптичното окончание и мобилизирането на синаптичните везикули към активните зони. Добре изучен е клетъчния механизъм на сенситизация в морския охлюв (Aplysia), която се осъществява чрез серотонинергични улеснявaщи интерневрони (Фиг. 23.8). Серотонинът чрез действието си върху метаботропни серотонинови рецептори върху пресинаптичното окончание на други (сетивни) неврони предизвиква увеличено освобождаване на медиатор чрез активиране на кинази (протеинкиназа А, протеинкиназа С). Киназите фосфорилират различни белтъци, в резултат на което настъпват два важни ефекта. Първият ефект се изразява в затварянето на калиеви канали в пресинаптичното окончание, което удължава продължителността на акционния потенциал, а с това се увеличава навлизането на Ca^{2+}. Вторият ефект представлява мобилизиране на синаптични везикули към активните зони, което увеличава вероятността за освобождаването на медиатор от тях.

Функционални промени в синапсите: постсинаптични механизми. *Те са свързани с промяна в чувствителността и броя на постсинаптичните рецептори.* Постсинаптичните механизми са проучени най-добре в глутаматергичните синапси, които участват в дълготрайната потенциация в хипокампа и в дълготрайната депресия в малкия мозък.



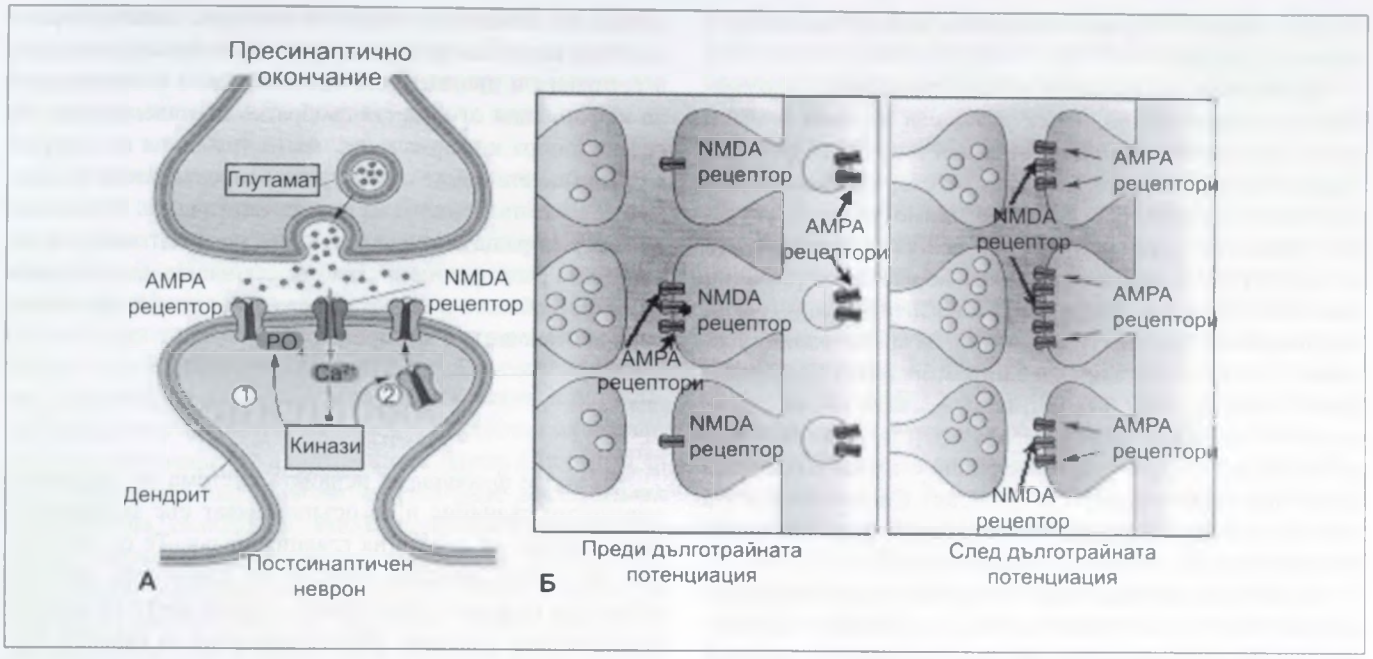
Фиг 23.8. Клетъчен механизъм на сенситизация в Aplysia. Серотонинът, отделен от улесняващия интерневрон, действа върху метаботропни серононинови рецептори върху аксонното окончание на сетивния неврон. Серотониновите рецептори чрез Gq и Gs протеини са куплирани съответно с фосфолипаза C (PLC) и аденилат циклаза, които при активирането си образуват вторични посредници – диацилглицерол (DAG) и цикличен аденозин монофосфат (cAMP). Вторичните посредници активират протеин киназа C (PKC) и протеин киназа A (PKA), които фосфорилират белтъци, отговорни за увеличеното освобождаване на медиатор.

Дълготрайната потенциация представлява продължително (за часове) увеличаване на синаптичния отговор на даден неврон в резултат на краткотрайна му силна високочестотна стимулация (около 100 Hz) преди това. Ключова роля за развитието на дълготрайната потенциация в хипокампа (която се осъществява в невроните на CA_1 полето) играят постсинаптичните глутаматни NMDA рецептори. Те играят ролята на детектори на съвпадението, тъй като се активират само при съчетаването на две явления: 1/ Свързването към тях на отделения от пресинаптичното окончание глутамат и 2/ Протичащата в същото време достатъчно голяма деполяризация на постсинаптичната мембрана (предизвикана от високочестотната стимулация), която е в състояние да отстрани магнезиевия блок на NMDA рецепторите. Активирането на NMDA рецепторите предизвиква увеличено навлизането на калциеви йони, които имат ключова роля за промените в постсинаптичния неврон (Фиг. 23.9). Калциевите йони активират няколко вида кинази – Ca^{2+}-калмодулин зависима киназа II, протеин киназа A, протеин киназа C, тирозин киназа, митоген активирана протеин киназа, които фосфорилират различни белтъци. Фосфорилирането на AMPA рецепторите увеличава чувствителността им към глутамат и увеличава броя им в постсинаптичната мембрана поради вграждането в нея на преформирани рецептори. Увеличеният брой и чувствителност на AMPA рецепторите води до увеличаване на ВПСП в отговор на отделения глутамат от пресинаптичното окончание. Предполага се, че увеличената концентрация на калциевите йони генерира и ретрограден сигнал (NO, CO или арахидонова киселина), който дифундира в пресинаптичното окончание и увеличава отделянето на медиатор (Виж Синапси). Дълготрайната потенциация е характерна не само за хипокампа, но и за много други части в нервната система, като малкия мозък, неокортекса, подкорови зони (амигдала). В някои области дълготрайната потенциация може да се осъществи по механизми, независещи от NMDA рецепторите, но пак свързани с увеличаване концентрацията на Ca^{2+} в постсинаптичния неврон. В тези случаи се предполага участието на метаботропни глутаматни рецептори или на потенциал-зависими калциеви канали в мембраната на постсинаптичната клетка.

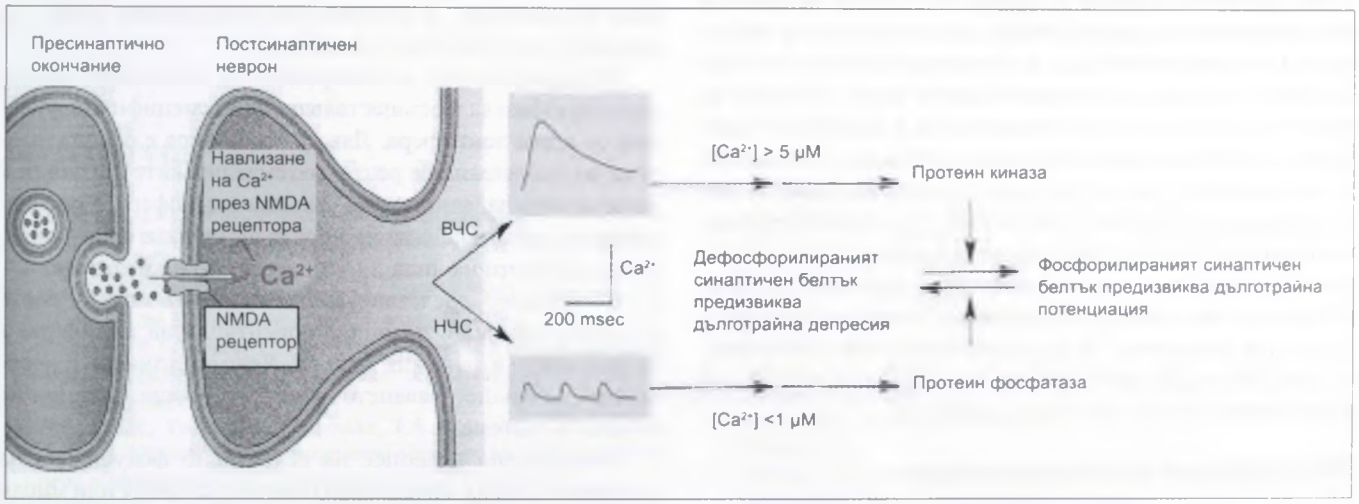
Каква е връзката на дълготрайната потенциация с обучението и паметта? Данни от опити с животни показват, че генното елиминиране на NMDA рецепторите, както и на някои кинази (протеин киназа C или Ca-калмодулин протеин киназа II), предотвратява развитието на дълготрайна потенциация в хипокампа и води до нарушаване на пространственото обучение и памет. И обратно, увеличената активност на NMDA рецепторите засилва дълготрайната потенциация и води до по-добро пространствено обучение.

Дълготрайната депресия се изразява в продължително намаляване ефективността на синаптичното предаване в даден синапс. Тя е изследвана най-добре в клетките на Пуркиние (Purkinje) в малкомозъчната кора, които получават възбуден глутаматергичен вход от катерещите се и от паралелните влакна. Многократното коактивиране на катерещите се и на паралелните влакна, окончаващи върху една и съща клетка на Пуркиние, предизвиква потискане на синаптичното предаване в синапса паралелни влакна – клетка на Пуркиние. Предполага се, че то се дължи на десенситизация на AMPA рецепторите (отговарят по-слабо на отделения глутамат) и на намаляване на техния брой в постсинаптичната мембрана поради интернализацията им. Дълготрайна депресия е наблюдавана в хипокампа и неокортекса, където тя се предизвиква от продължителна нискочестотна стимулация (1-5 Hz). Предполага се, че тази стимулация води до слабо увеличаване на Ca^{2+} в постсинаптичния неврон, което активира фосфатази, които дефосфорилират белтъци. Това намалява чувствителността и броя на вградените в постсинаптичната мембрана AMPA рецептори. Допуска се, че в тези места (хипокамп, неокортекс) голямото увеличаване на концентрацията на Ca^{2+} (над 5 μM) в постсинаптичния неврон предизвиква активиране на кинази и дълготрайната потенциация, а слабото увеличение на Ca^{2+} (под 1 μM) активира фосфатази и предизвиква дълготрайна депресия (Фиг.23.10).

Структурни промени в синапсите. *Дълготрайните форми на обучение и памет се дължат на структурни промени в синапсите в резултат на синтез на нови белтъци.* Основните структурни промени са: 1/ Увеличаване броя на активните зони в мембраната на пресинаптичното окончание; 2/ Увеличаване броя на синаптичните везикули; 3/ Увеличаване броя на пресинаптичните и постсинаптичните окончания, което води до формиране на нови синапси. Всички тези структурни промени увеличават възможността на синапсите да предават сигнали по време на създаването на дълготрайните паметови следи. Тези промени настъпват в резултат на влияния върху ядрото, които в крайна сметка водят до синтез на нови структурни и функционални белтъци. Предполага се, че CREB-1 (cAMP Response Element Binding Protein-1) е основният фактор, който предизвиква транскрипцията на гените, отговорни за структурните промени в синапсите. CREB-1 се активира в резултат на фосфорилирането му от протеин киназа A или митоген активираната протеин киназа. Вече са открити гените,



Фиг.23.9. Клетъчен механизъм на дълготрайната потенциация. А. Активирането на NMDA рецепторите в постсинаптичния неврон предизвиква навлизане на Ca^{2+} в него. Калциевите йони активира кинази, които фосфорилират AMPA рецепторите (1) и предизвикват включване на нови AMPA рецептори в постсинаптичната мембрана (2). Б. Представена е промяната в броя на AMPA рецепторите в постсинаптичната мембрана в резултат на дълготрайната потенциация.



Фиг. 23.10. Клетъчен механизъм за развитие на дълготрайна потенциация и дълготрайна депресия в хипокампа. Високочестотната стимулация (ВЧС) предизвиква голямо увеличение на $[Ca^{2+}]$ в постсинаптичния неврон, което води до активиране на протеин кинази и развитие на дълготрайна потенциация. Нискочестотната стимулация (НЧС) води до по-слабо увеличение на $[Ca^{2+}]$ в постсинаптичния неврон, активиране на протеин фосфатази и развитие на дълготрайна депресия.

които кодират компоненти на каскадата cAMP-протеин киназа А, които са важни за обучението и паметта при винената мушица (Drosophila). При мутанти с липса на тези гени има дефицит в обучението и паметта.

Неврофизиологични основи на поведението

Поведението включва всички действия или реакции на организма към външни и вътрешни стимули, които са насочени към задоволяване на основни жизнени нужди или към приспособяване на индивида към околната среда. При животните то е насочено към: намиране на храна, придобиване/запазване на жизнено пространство, защита и репродукция. При хората освен към задоволяване на тези биологични нужди, поведението е насочено и към задоволяване на социални, морални и творчески потребности.

Видове поведение

Поведението традиционно се дели на два вида: вродено и придобито в зависимост от механизма на възникването му. Винаги трябва да се помни обаче, че цялостното поведение на човек е резултат от непрекъснато взаимодействие

между вродено и заучено поведение, между генетични и външни фактори.

***Вроденото поведение** е видово специфично и относително стереотипно.* То се извършва по един и същи начин във всички индивиди от даден вид. Вроденото поведение позволява бърз, акуратен отговор на външни или вътрешни стимули, без да е необходимо време за обучение. Форма на вродено поведение са *инстинктите*, които се състоят от относително сложна поредица от реакции, насочена към удовлетворяване на жизнено важни нужди на организма. Инстинктите могат да са хранителни (свързани с осигуряване на прехраната), отбранителни, полови, родителски, групови (стадни) и др. Едни от тях се задействат от стимули от вътрешната среда (глад, жажда, полови хормони), а други - от специфични стимули в околната среда (наречени знакови или ключови). След включването им, инстинктите се осъществяват докрай, дори ако се отстрани стимулът, който ги е предизвикал.

***Придобитото поведение** е резултат на обучение* (неасоциативно и асоциативно) в хода на индивидуалния живот, затова то е *специфично за всеки индивид от дадения вид*. Чрез него животните и човек се приспособяват много по-добре към непрекъснато изменящите се условия на околната среда, отколкото чрез вроденото поведение. Характерно за хората е *когнитивното, интелигентно поведение*, което се основава на придобити знания за това кои цели са възможни, какви начини да се използват за постигането им и какви ще бъдат последствията от постигането им (виж Функции на префронталната кора). Изборът на целите и начините за постигането им е повлиян от културните, етични и социални норми и правила. Поведението на индивида се оценява като приемливо, само когато е съобразено със социалните норми, регулиращи взаимоотношенията на отделните членове в обществото. Когнитивното поведение е много адаптивно, тъй като то лесно и бързо се променя при промяна в условията (промяна в целта или резултата). За осъществяването на когнитивното поведение във висша степен е необходима интеграция на внимание, памет, обучение и мислене.

Механизми на поведението

Вроденото поведение е резултат на преработване на информацията в генетично препрограмирани нервни мрежи, свързващи действието на даден дразнител със специфичен стереотипен отговор. Придобитото поведение е резултат на преработка на информацията в модифицирани от обучението и паметта нервни мрежи, които осигуряват осъществяването на най-подходящия отговор при конкретните условия. При осъществяването и на двата вида поведение задължително участват три функционални системи – сетивна, двигателна и мотивационна. Сетивната система е свързана с преработка на информацията за действието на дразнителите от външната и вътрешна среда. Двигателната система контролира съкращението на мускулите, участващи в извършването на движенията, чрез които се осъществява поведенческия акт. Мотивационната система активно насочва поведението на индивида за постигане на дадена цел, като целта може да е задоволяване на биологични нужди, както е при вроденото поведение, или психични и социални потребности, както е при когнитивното поведение. При когнитивното поведение участва и четвърта - контролираща система, която контролира преработката на информацията в сетивната и двигателната система, както и извличането на информация от паметта съобразно поставената цел. Тя селекционира информацията, която трябва да се задържи в оперативната памет и осигурява непрекъснатото й обновяване до изпълнението на поставената задача. Функцията на контролираща система изпълнява префронталната кора, която има реципрочни връзки със сетивните, двигателни и лимбични области на кората, което позволява тя да контролира протичащите в тях процеси.

Обобщение

Висшите функции на нервната система са свързани с човешкото съзнание и се осъществяват със задължителното участие на кората на главния мозък. Те се реализират чрез интегрираната дейност на множество мозъчни структури (корови и подкорови), поради което се наричат интегративни функции. Най-голяма роля за тяхното нормално протичане имат *асоциативните зони на мозъчната кора. Префронталната асоциативна зона* има най-голямо значение за интелекта и поведението на човек, *париетотемпоро-окципиталната зона* – за комплексните възприятия (включително човешката реч) и зрително-двигателната координация, а *лимбичната асоциативна зона* – за емоциите, мотивациите и паметта.

Функционалната асиметрията на мозъчните хемисфери се изразява в осъществяването на специфични функции от всяка хемисфера. Лявата хемисфера е специализирана по отношение на речта, математическите операции и логическите задачи, докато дясната хемисфера е специализирана по отношение на пространствената ориентация, разпознаването на лица и възприемането на музиката.

Съзнанието представлява състояние на мозъка, което се характеризира с правилна ориентация на индивида за време, място и за самия себе си. Ясното съзнание е необходимо за осъществяването на всички висши функции на нервната система.

Вниманието е процес на селективно фокусиране на съзнанието върху определени стимули, събития или мисли за сметка на игнорирането на останалите. То се характеризира с увеличена честота и синхронизация на разряда на невроните, обработващи информация за селекционирания стимул и същевременно потискане активността на невроните, обработващи информация за другите стимули.

Речта е уникална човешка способност за комуникация чрез вербално кодиране. За разбирането на речта и нейното изразяване (чрез говор, писане, жестомимично или "на ум") най-важни са зоната на Вернике, зоната на Брока, gyrus angularis, gyrus supramarginalis и fasciculus arcuatus в доминантната (най-често лява) хемисфера. Зоната на Вернике е важна за разбирането на говорната реч, gyrus angularis е важна за разбирането на писмената реч, а зоната на Брока има основна роля за изразяването (експресията) на човешката реч. При увреждане на тези зони настъпва афазия.

Обучението е процес на придобиване на знания и умения за осъществяване на различни дейности въз основа на собствения опит. То бива неасоциативно (сетивно, хабитуация и сенситизация) и асоциативно (условни рефлекси и оперантни условни връзки). При *неасоциативното обуче-*

ние се научават свойствата на един или на няколко стимула, без да се заучава връзката между тях. При *асоциативното обучение* се заучава закономерната връзка между два или повече стимула или връзката между поведението на индивида и последиците от него.

Паметта представлява способност за въвеждане, съхраняване и възпроизвеждане на информация. Според продължителността си паметта бива *сетивна* (милисекунди), *краткотрайна* (секунди) и *дълготрайна* (вечна). Преминаването на информацията от краткотрайната в дълготрайната става чрез процес на консолидация. *Оперативната (работна) памет* представлява съзнателно "задържане в ума" на дадена информация с цел решаването на конкретна задача. Тя включва краткотрайна памет + обработка на информация + извличане от дълготрайната памет. Според вида на складираната информация паметта бива декларативна (експлицитна, съзнателна, явна), недекларативна (имплицитна, несъзнателна, неявна) и емоционална. *Декларативната памет* включва всички придобити знания за света и за епизоди от личния живот на индивида. Осъществява се от асоциативните зони в новата кора, коровите области около хипокампа и самият хипокамп. *Недекларативната памет* включва усвояването на умения, навици, изграждане на условни рефлекси и др. Усвояването на двигателните навици (процедурна памет) зависи от двигателните зони в кората, базалните ганглии и малкия мозък. *Емоционалната памет* е памет за събития, предизвикали емоционална реакция. Ключова роля за нейното осъществяване има амигдалата.

Неврофизиологичните механизми на обучението и паметта са свързани с промени в ефективността на синаптичното предаване в резултат на миналия опит. Тези промени са функционални при краткотрайните форми на обучение и памет и структурни при дълготрайните им форми. *Функционалните промени* включват промени в отделянето на медиатор и в чувствителността и броя на постсинаптичните рецептори. *Структурните промени* включват промени в структурата на съществуващите синапси и образуването на нови синапси.

Поведението включва всички действия на организма, които са насочени към задоволяване на основни жизнени нужди или към приспособяване на индивида към околната среда. То бива *вродено и придобито*. Поведението се осъществява със задължителното участие на три функционални системи - сетивна, двигателна и мотивационна. При когнитивното поведение, което е характерно само за човек, участва и контролираща система, чиято функция се осъществява от префронталната кора.

Литература

1. Anderson, J.R. (1995). Human Memory Encoding and Storage. In: Cognitive Psychology and Its Applications: Fourth Edition. New York: Freeman.
2. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. (2007). Neuroscience Exploring the Brain. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Behrendt, R.P., Young, C. (2004). Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model. Behavioral Brain Science, 27, 771-87.
4. Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Cox, R.W., Rao, S.M., Prieto, T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. J. Neurosci., 17, 353-362, 1997.
5. Culham, J.C., Valyear, K.F. Human parietal cortex in action. Current Opinion in Neurobiology, 16, 205-212, 2006.
6. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (eds). Principles of Neural Science. 1991. Elsevier Science Publ. Co. New York.
7. Prinz, J.J. A Neurofunctional Theory of Consciousness. In: Cognition and the Brain: Phylosophy and Neuroscience Movement. 2005. Cambridge University Press.
8. Squire, L.R., Blood, F.E., McConnell, S.K., Roberts, J.L., Spitzer, N.C., Zigmond, M.J. (Eds). Fundamental Neuroscience. 2003. Academic Press. An imprint of Elsevier Science (USA).
9. Stirling, J. Introducing Neuropsychology. Psychology Focus. 2002. Psychology Press. Taylor & Francis Group.

ФИЗИОЛОГИЯ НА ФИЗИЧЕСКАТА РАБОТА 24.

Физическата работа е една от най-честите стресови ситуации, на които е подложен организмът на човек в ежедневния му живот. При много тежко и продължително физическо натоварване метаболизмът на организма може да се увеличи 20 пъти над нормалния, каквито стойности не се достигат при никакво заболяване (дори при треска с температура над 40°C). По време на физическо натоварване е необходимо да настъпят приспособителни промени във функциите на отделните органи и системи, както за да се посрещнат по-големите енергетични нужди на съкращаващите се мускули, така и за да се поддържа телесната хомеостаза.

Промените в организма по време на физическа работа зависят от вида на физическото натоварване, общото количество извършена работа и нейната мощност. Физическите натоварвания се подразделят на *динамични (изотонични)* и *статични (изометрични)*. Всъщност всеки вид спортна или друга физическа активност включва както динамични, така и изометрични компоненти, но все пак единият вид активност преобладава.

При *динамичните натоварвания* има промяна в дължината на мускула с движения в съответните стави, а развиваната от мускулите сила не е твърде голяма. При *статичните натоварвания* се развива относително голяма мускулна сила, а почти не се наблюдава промяна в дължината им или движение в ставите. Това подразделяне е свързано с механичната активност на ангажираните скелетни мускули.

Според класификацията, основана на промените в мускулната обмяна, натоварванията биват *аеробни* и *анаеробни*. Обикновено продължителните динамични натоварвания се осъществяват при *аеробни* условия, докато статичните обременявания се изпълняват в *анаеробни* условия. Все пак има и изключения, например спринтовете, при които интензитетът на натоварването е много висок и се осъществяват за много кратко време. Енергията при тях се набавя за сметка на анаеробни процеси.

За преценка на промените в организма по време на физическа работа се налага физическото натоварване да бъде дозирано по определен критерий. Най-често използваният критерий е *максималната кислородна консумация* (VO_2 мах). *VO_2мах представлява максималната стойност на кислородната консумация при даден индивид (измерена в l/min), която може да се достигне и поддържа за определен период от време при физическо натоварване.* Тя е един обобщен показател, който отразява способността на организма да си достави максимален обем O_2 за единица време. Затова тя се нарича още *максимален аеробен капацитет*. Стойността на VO_2мах зависи от генетични фактори, възраст, пол, размери и състав на тялото (% свободна от мазнини телесна маса), степен на тренираност на индивида и др. При мъжете VO_2мах е 3 - 6 l/min, докато при жените тя е 2.5 – 4.5 l/min, т.е и при двата пола тя е над 10 пъти по-висока от кислородната консумация в покой (≈0.25 l/min). За да се изследва VO_2мах, трябва да се използва натоварване с достатъчна продължителност (най-често 6 -12 минути), при което се съкращават най-малко 50% от мускулите. По време на пробата натоварването се увеличава до достигане на постоянна стойност на кислородната консумация. Мощността на работата (работа за единица време, измерена във ватове), при която се достига VO_2мах, се означава като максимална аеробна мощност. Мощността на всяка извършвана работа може да се дозира като % от максималната аеробна мощност. Това позволява да се сравняват промените в организма на различните индивиди, които извършват работа при една и съща мощност като % от тяхната VO_2мах. Трябва да се знае, че максималната аеробна мощност е само ≈1/3 от максималната анаеробна мощност, която може да се достигне при даден индивид при много краткотрайно натоварване (няколко секунди).

Енергетика на физическата работа

Източници на енергия в работещите мускули

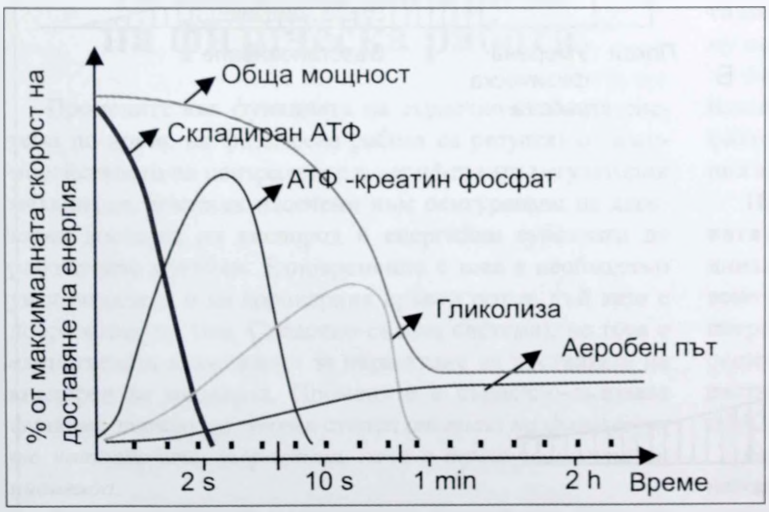
При физическа работа значително се увеличава енергетичният разход на организма. Неговото увеличение зависи от мощността и продължителността на извършваната работа. При краткотрайни физически натоварвания с много голяма мощност (спринтови дисциплини) изразходената от мускулите енергия за единица време може да бъде 100 пъти по-висока от тази в състояние на покой, докато при продължителни интензивни натоварвания (например маратон) тя е 20 - 30 пъти по-висока. Източниците на енергия за мускулното съкращение при тези два типа работа са различни.

При *краткотрайна работа с висока мощност*, при която трябва бързо да се достави голямо количество енергия, *основните източници на енергия са складираните в мускула фосфагени* (АТФ и креатин фосфат) и *АТФ, ресинтезиран по анаеробен път (в резултат на гликолиза)*. Фосфагените доставят енергия с най-голяма скорост (209 kJ/min), но поради ограничените им запаси те могат да задоволят енергетичните потребности при работа с максимална мощност само в продължение на 8 -10 s (Фиг. 24.1). След това основният източник на енергия става складираният в мускулите гликоген, който се разгражда анаеробно

до лактат. Анаеробната гликолиза е много важен път за ресинтез на АТФ в два случая. Първият е в началото на всяка физическа работа, когато поради не напълно развитите приспособителни промени в дихателната и сърдечно-съдовата система, снабдяването с O_2 е недостатъчно да задоволи енергетичните потребности на съкращаващите се мускули. Вторият случай е при работа с много голяма мощност (над VO_2max), когато потребността от O_2 е по-голяма от максималния аеробен капацитет на индивида. Стимулирането на гликолизата в съкращаващите се мускули става под влияние на симпатиковата стимулация, циркулиращия адреналин и на увеличените нива в тях на Ca^{2+} и АМФ. Анаеробната гликолиза доставя енергия с по-малка скорост (126 kJ/min) от фосфагените, поради което максималната мощност на извършваната работа намалява след първите секунди от началото на натоварването (Фиг. 24.1). Гликолизата може да осигури енергетично работата с максимална мощност само в продължение на 1 - 2 минути. Счита се, че умората при мускулна работа с голяма мощност настъпва не поради изчерпване на АТФ, а вследствие натрупване на метаболити от анаеробния метаболизъм (неорганичен фосфат, H^+) в съкращаващите се мускули. При системно извършване на работа с голяма мощност - *трениране за мощност* се увеличават гликогенните запаси и активността на гликолитичните ензими в използваните мускули, което *увеличава възможността им за ресинтез на АТФ по анаеробен път.*

При работа с продължителност повече от 2 минути основният източник на енергия е АТФ, който се ресинтезира по аеробен път. Аеробният път доставя енергия с най-малка скорост (50 kJ/min), поради което максималната мощност на аеробно извършваната работа е най-ниска, но за сметка на това тя може да се поддържа най-дълго време (Фиг. 24.1). АТФ се образува при окислението на глюкозата и мастните киселини. Една част от глюкозата се доставя от кръвта, докато друга част от нея се получава при разграждането на мускулния гликоген. За увеличеното доставяне на глюкоза от кръвта към мускулите допринасят два основни фактора. Единият фактор е увеличеното постъпване на глюкоза от черния дроб към кръвта, а другият фактор е увеличеният транспорт на глюкоза през самата мускулна мембрана. Глюкозата навлиза в кръвта поради засилената гликогенолиза и глюконеогенеза в черния дроб (виж по-долу), а увеличеният й транспорт през мускулната мембрана се осъществява по инсулино-независим път чрез активиране на различни кинази (АМФ-зависима протеин киназа, Ca^{2+}/калмодулин-зависима протеин киназа II, протеин киназа С, митоген-активирана протеин киназа). Мастните киселини са важен източник за ресинтез на АТФ при продължителна работа (над 1 час) с мощност под 60% от VO2max. Тогава тяхното окисление доставя повече от ½ от аеробно образувания АТФ (виж по-долу). Все още не са установени причините, водещи до настъпване на умора при продължителна физическа работа с малка мощност. Предполага се, че значение могат да имат както промени в ЦНС, водещи до намалено мускулно активиране, така и промени в самите мускули, настъпващи в резултат на намаляване на мускулния гликоген, промяна в концентрацията на Ca^{2+}, натрупване на активни кислородни форми и др.

При системно извършване на физическа работа с голяма продължителност - *трениране за издръжливост* се *увеличава оксидативният капацитет на мускулите.* Той представлява максималният обем O2, който те могат да използват за окислението на хранителните вещества. Оксидативният капацитет на мускулите зависи от плътността на капилярите, броя и размерите на митохондриите, активността на окислителните ензими, съдържанието на миоглобин и др. Тренирането за издръжливост освен че увеличава всички тези показатели, подобрява и способността на мускулите да използват мастните киселини като субстрат за окисление, което предотвратява изчерпването на мускулния гликоген. В резултат на описаните промени при трениране за издръжливост се увеличава значително максималната мощност, която може да се поддържа продължително време без развитие на умора. Тази мощност съвпада с лактатния праг, който представлява мощността на работата, при която започва рязко да се покачва концентрацията на лактата в кръвта при извършване на работа с прогресивно увеличаващо се натоварване. Някои автори приемат за лактатен праг мощността на работата, при която лактатът в кръвта достига стойност 4 mM/l (нормално е 1 - 2 mM/l). Повишаването на лактатната концентрация в кръвта настъпва в момента, в който *скоростта на навлизане на лактат в кръвта* от работещите мускули стане по-голяма от скоростта на неговото захващане от другите органи (сърце, черен дроб, бъбреци, неработещи мускули). Предполага се, че увеличената продукция на лактат в работещите мускули се дължи на включването в действие на бързите, гликолитични мускулни влакна, които се активират само при голямо натоварване. Лактатният праг е по-голям процент от максималната аеробна мощност при тренираните (70 - 80%), отколкото при нетренираните индивиди (50 – 60%). Колкото неговата стойност е по-висока, толкова по-голяма мощност (скорост) може да се поддържа по време на продъл-

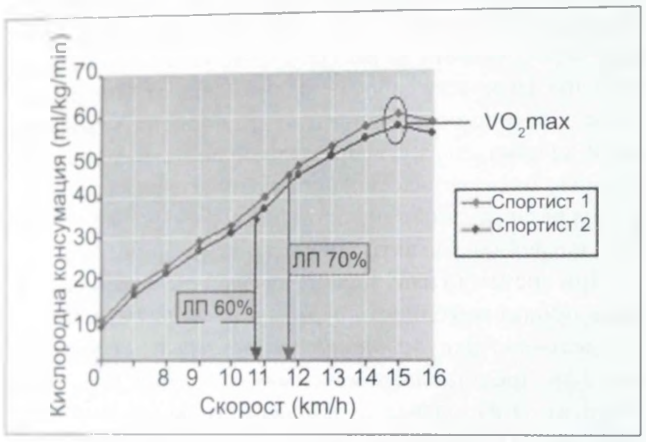


Фиг. 24. 1. Източници на енергия в работещите мускули. Представена е максималната скорост на доставяне на енергия от различните източници като функция от продължителността на мускулната работа.

жителни състезания (колоездене, маратон, спортно ходене, виж Фиг. 24.2). Затова лактатният праг е най-често използваният показател за оценка състоянието на спортистите, участващи в състезания за издръжливост.

Кислородна консумация и кислороден дълг

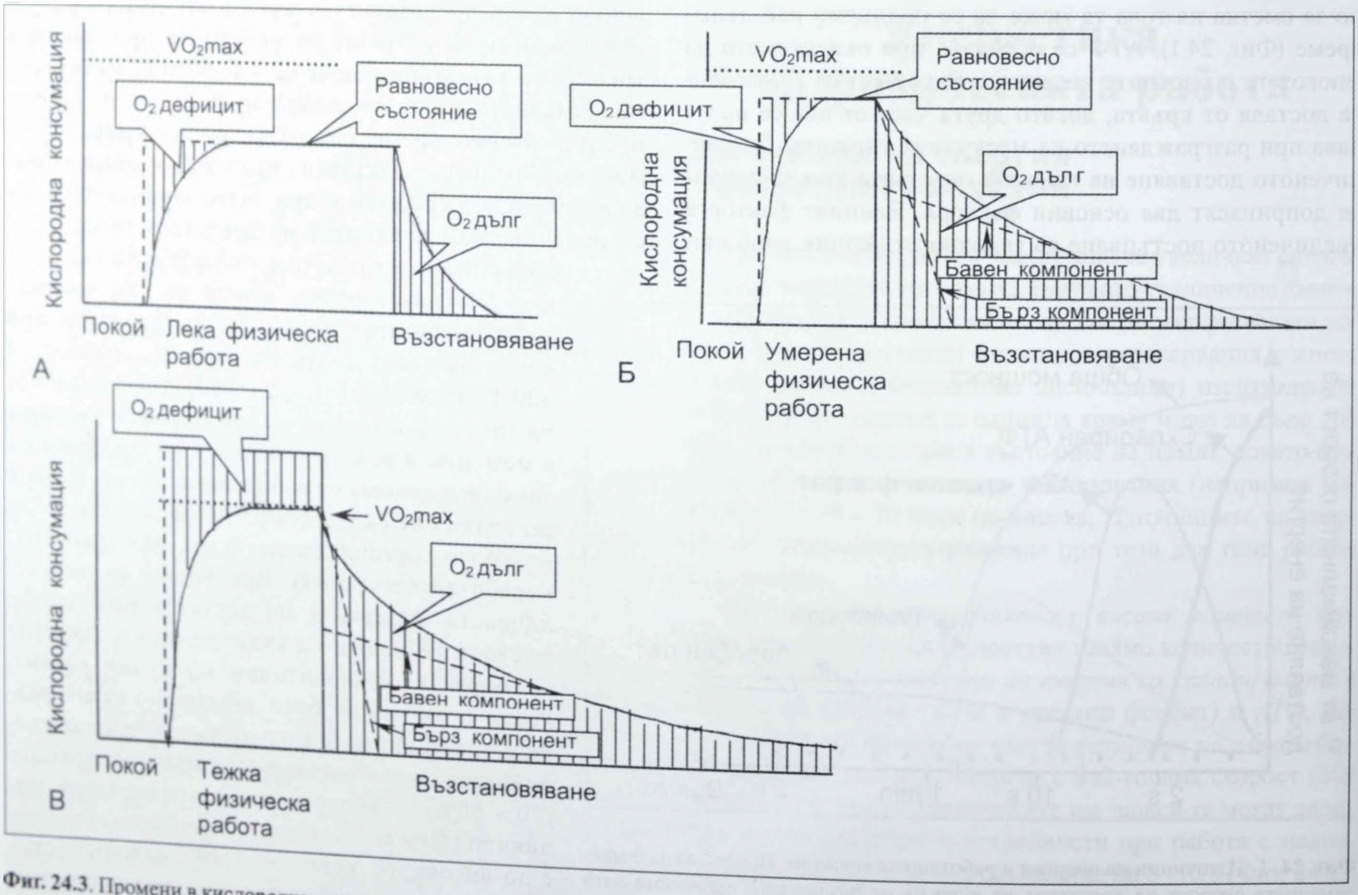
Кислородната консумация (КК) се увеличава по време на физическа работа в две фази. През първата фаза тя се увеличава експоненциално, като през тази фаза КК е по-малка от



Фиг. 24.2. Определяне на лактатен праг и VO_2max при прогресивно увеличаващо се натоварване. Представени са резултати, получени при двама колоездачи, които имат близка VO_2max, но различен лактатен праг (ЛП). Колоездачът, който има по-висок лактатен праг (70% от VO_2max) може да поддържа по-голяма скорост (12 km/h) в сравнение с този, който има по-нисък лактатен праг.

кислородната потребност. Като *кислородна потребност* се означава обемът O_2, необходим за доставяне на цялата енергия за мускулното съкращение по аеробен път. Разликата между кислородната консумация и кислородната потребност се означава като *кислороден дефицит*. През втората фаза КК достига едно постоянно ниво, при което съществува баланс между АТФ, необходим за мускулното съкращение и АТФ, синтезиран по аеробен път. Този баланс се означава като *равновесно състояние*. По време на равновесното състояние кислородната консумация е равна на кислородната потребност. Равновесното състояние може да се достигне само когато мощността на работата е по-малка от максималната аеробна мощност. Когато тя я надхвърля, равновесно състояние не се достига и цялото допълнително количество енергия (над VO_2max) се доставя по анаеробен път. Това води до развитие на допълнителен кислороден дефицит освен този, създаден в началото на физическата работа.

Във възстановителния период след физическата работа кислородната консумация остава по-висока от стойността и по време на покой. *Като кислороден дълг се означава разликата между кислородната консумация по време на възстановителния период и кислородната консумация в покой.* Например ако при покой КК = 0.250 l/min, а по време на възстановяването, което трае 10 минути, са консумирани 5.5 l O_2, тогава кислородният дълг = 5.5 – (0.250 x 10) = 3.0 l. Кислородният дълг представлява целият обем O_2, който е необходим за възстановяване на нормалното състояние на всички системи в организма след прекратяване на физическата работа. При леки натоварвания, при които кислородният дефицит в началото на натоварването е малък, КК спада бързо през възстановителния период и



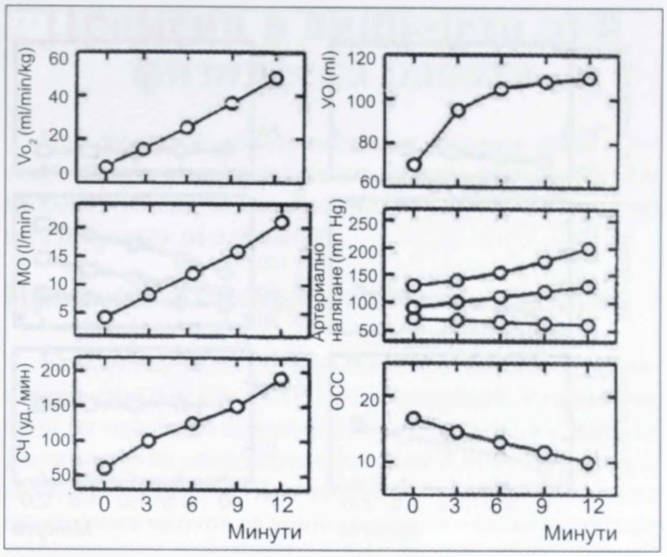
Фиг. 24.3. Промени в кислородната консумация при физическа работа. Представено е нивото на КК по време на покой, физическа работа и във възстановителния период. А. Лека физическа работа Б. Умерена физическа работа. В. Тежка физическа работа с мощност над VO_2max

тя е равна точно на кислородния дефицит, т.е кислородният дълг е равен на кислородния дефицит (Фиг. 24.3 А). При тежки натоварвания, при които има по-голям кислороден дефицит, КК спада рязко в началото на възстановителния период, което се означава като бърз компонент. След това КК намалява по-бавно до достигане на изходното състояние, което се означава като бавен компонент (Фиг. 24.3 Б и В). При тези натоварвания КК във възстановителния период е по-голяма от кислородния дефицит по време на физическата работа, т.е кислородният дълг е по-голям от кислородния дефицит. Бързият компонент на КК във възстановителния период се дължи на използването на O_2 за възстановяване на изчерпаните депа от АТФ и креатин фосфат в мускулите. Бавният компонент се дължи на: 1/ Използването на O_2 за метаболизма на лактата; 2/ Попълването на кислородните депа в кръвта (O_2, свързан с хемоглобина) и в мускулите (O_2, свързан с миоглобина); 3/ Увеличената работа на дихателните мускули и сърцето; 4/ Усилената работа на йонните помпи в мускулите за възстановяване на йонните градиенти; 5/ Увеличената телесна температура – всяко покачване на температурата на тялото предизвиква увеличение на кислородната консумация; 6/ Увеличеният метаболизъм под влияние на повишените нива на някои хормони в кръвта (адреналин, норадреналин, растежен хормон). Вижда се, че кислородният дълг отразява както анаеробния метаболизъм на предшестващата физическа работа, така и промените във всички останали системи по време на възстановителния период. Напоследък все по-често понятието кислороден дълг се заменя с по-точното понятие "*допълнителна следработна кислородна консумация*". Тъй като през възстановителния период кислородът се използва за много други процеси освен за окислението на хранителните вещества, дихателното обменно отношение намалява под стойността на респираторния квотиент. През този период то може да достигне стойност под 0.5.

Промени в сърдечно-съдовата система по време на физическа работа

Промените във функцията на сърдечно-съдовата система по време на физическа работа са резултат от взаимодействието на централните и периферните регулаторни механизми, които са насочени към осигуряване на адекватна доставка на кислород и енергийни субстрати до работещите мускули. Едновременно с това е необходимо увеличаването и на коронарния кръвен поток, тъй като е добре известно (вж. Сърдечно-съдова система), че това е единствената възможност за нарастване на доставката на кислород за миокарда. Промените в сърдечно-съдовата функция зависят до голяма степен *от типа на физическото натоварване, възрастта, пола и тренираността на индивида*.

Нервни и местни регулаторни механизми. Един от основните нервни механизми при адаптацията на организма към натоварването е *централната команда*. Този механизъм на *предварителна регулация* се изразява в активиране на симпатикусовия дял на ВНС, стимулирано от *коровата двигателна зона* и други структури в ЦНС (периакведуктната сива субстанция), което води до участяване на сърдечната дейност, повишаване на миокардния контрактилитет и промени в периферния съдов тонус. Обикновено централната команда се задейства още преди началото на самото физическо усилие. Към нервните механизми се причисляват и *рефлексите* от работещите мускули, които се включват от множеството *механо-* и *химиорецептори*, стимулирани от механични и метаболитни фактори по време на физическата работа. Интегративните структури на тези рефлекси не са добре изяснени, но еферентните механизми са свързани отново със симпатикусовите нервни влияния върху сърцето и кръвоносните съдове. По време на физическото усилие операционната точка на *артериалния барорефлекс* (вж. Сърдечно-съдова система) се покачва в резултат на повишаване на "зададената стойност" в сравняващите централни структури. Това позволява "физиологичното" повишаване на артериалното налягане без включване на механизмите за рефлексното му понижаване.

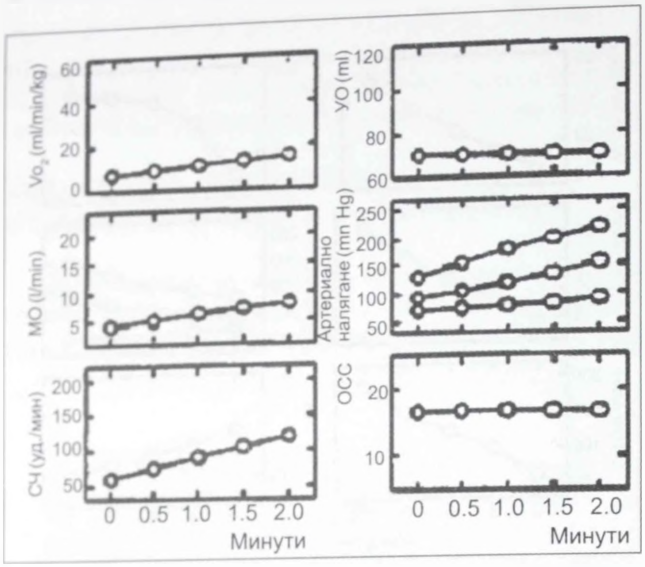


Фиг. 24.4. Промени в кислородната консумация (VO_2), УО, МО, сърдечната честота, артериалното налягане и общото съдово съпротивление по време на динамично физическо натоварване.

Местните регулаторни механизми са свързани с производството на редица съдоразширяващи метаболитни фактори, които имат значение за регулацията на мускулния кръвен поток.

Промени в основните параметри на сърдечно-съдовата система по време на физическо натоварване. При динамичните аеробни натоварвания се наблюдава съществено увеличаване на МО, тъй като при тях кислородната потребност нараства значително. За дадено натоварване съществува забележителен паралел между кривите на нарастване на кислородната консумация, сърдечната честота и МО (Фиг. 24.4).

Сърдечната честота се повишава *пропорционално* на натоварването и за определено ниво на обременяване се стабилизира в рамките на няколко минути – достига се *циркулаторното равновесие*. Умереното ускоряване на сърдечната честота до около 100 удара/минута се дължи предимно на намаляване на парасимпатикусовата стиму-



Фиг. 24.5. Промени в кислородната консумация (VO_2), УО, МО, сърдечната честота, артериалното налягане и общото съдово съпротивление по време на статично физическо натоварване.

лация към синусовия възел, а по-изразеното учестяване на сърдечната дейност се свързва с повишаване на симпатикусовия тонус. Обикновено *максималната сърдечна честота*, която може да се достигне по време на физическа работа, е честотата, която съответства на $VO_{2\,max}$. Максималната сърдечна честота в най-голяма степен зависи от възрастта на индивида, така че със задоволителна точност може да се определи по формулата:

Максимална сърдечна честота (удари/минута) = 220 – възраст

Ударният обем претърпява характерни промени по време на физическа работа (Фиг. 24.4). При физическо усилие в изправено положение *венозният приток* нараства в сравнение с този при покой и допринася за увеличаване на КДО и на УО. Увеличеният венозен приток се дължи на *симпатикусовата стимулация* към капацитивните съдове (вените), на *„мускулната помпа"* и на усиления ефект на *„сърдната помпа"* по време на физическата работа (вж. Сърдечно-съдова система). В резултат на повишаването на УО и сърдечната честота се наблюдава значително нарастване на МО, като увеличаването на VO_2 с 1 l/min води до повишаване на МО с около 6 l/min (Фиг. 24.4). Едновременно с това нараства *контрактилитетът* на миокарда, което също се дължи на *симпатикусовата стимулация* и на *хомеометричния* ефект на *повишената сърдечна честота* ("феномена на стълбата"). По-мощните съкращения на миокарда увеличават УО за сметка на намаляване на крайния систолен обем. Увеличението на миокардния контрактилитет компенсира намаляването на КДО при високите нива на натоварване. При тези условия венозният приток започва да намалява, а УО да стационира (Фиг. 24.4) поради изразеното скъсяване на диастолата вследствие на екстремната сърдечна честота.

Общото съдово съпротивление постепенно намалява, което се дължи на редуциране на съпротивлението в работещите мускули.

Тези промени закономерно водят до повишаване на систолното налягане и до стациониране или дори понижаване на диастолното налягане. Средното артериално налягане леко се повишава.

За разлика от динамичното при *статичното натоварване* се наблюдава малко повишаване на кислородната консумация. Това от своя страна обяснява умереното увеличаване на минутния обем и сърдечната честота и почти липсващата промяна в УО. Продължителното съкращение на участващите мускули предизвиква трайно притискане на мускулните кръвоносни съдове и не позволява ОСС да намалее. Поради това дори и умерените промени в МО и сърдечната честота водят до изразено покачване на систолното, диастолното и средното артериално налягане (Фиг. 24.5).

Можем да обобщим, че динамичното натоварване обременява сърдечния мускул обемно, докато статичното натоварване увеличава работата за преодоляване на налягане в системното кръвообращение.

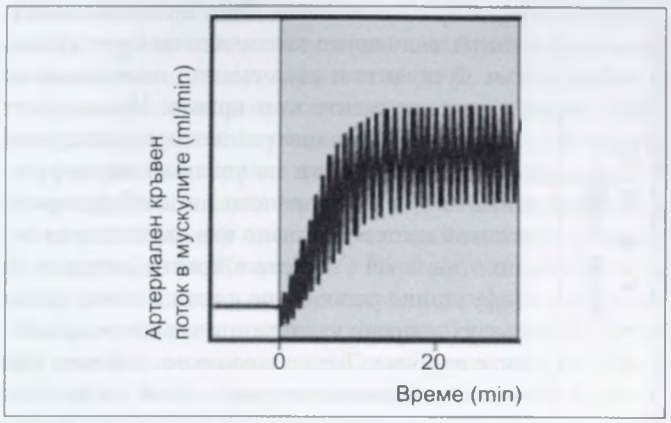
Отговорът на сърдечно-съдовата система по време на физическа работа води до промени, които повишават *кислородната потребност в миокарда* – това са *учестяването* на сърдечната дейност и *увеличаването на напрежението* в стената на камерите и *контрактилитета* на лявата камера.

Поради това най-важната задача на регулаторните механизми е *преразпределението на МО* към органите, които в момента са пряко ангажирани с физическата работа – *скелетни мускули, сърце и мозък*. Това преразпределение се осъществява за сметка на временно намаляване на кръвоснабдяването към органите на храносмилателната система (спланхникусовото кръвообращение), бъбреците и кожата (Табл. 24.1).

Когато, обаче, физическата работа е по-продължителна и произведената топлина е значителна, или когато физическото усилие се осъществява в условия на висока околна температура и влажност, кожното кръвообращение не може да намалее, тъй като то участва в механизмите на топлоотдаването. Затова и интензивната физическа работа и спортните състезания в условия на висока температура и влажност са особено натоварващи за сърдечно-съдовата система.

Таблица 24.1. Разпределение на МО към различните органи в условия на покой и физическо натоварване.

Съдова област	Кръвен поток в условия на покой (ml/min)	Процент от МО (%)	Кръвен поток в условия на VO_{2max} (ml/min)	Процент от МО (%)
Мускулен кръвен поток	1 000	18	21 840	87,4
Коронарен кръвен поток	250	5	1 000	4,0
Мозъчен кръвен поток	750	14	850	3,4
Спланхников кръвен поток	1 500	27	350	1,4
Бъбречен кръвен поток	1 200	22	360	1,4
Кожен кръвен поток	500	9	300	1,2
Други	300	5	100	0,4
Общо	*5 500*	*100*	*25 000*	*100*



Фиг. 24.6. Артериалният кръвен поток в мускулите е интермитентен – той нараства по време на отпускане на мускула, а намалява при съкращението му поради екстравазалното притискане на съда.

Регулация на мускулния кръвен поток по време на физическо усилие. При покой общият мускулен кръвен поток не надхвърля 20% от МО (1,5 до 4 ml/100g/min) (Табл. 24.1). Както и в другите съдови области симпатикусовият тонус е основният фактор, който определя съдовото съпротивление в съпротивителните съдове и съответно – мускулния кръвоток. Кръвният поток е по-голям в мускулите с преобладаващи бавни мускулни влакна, тъй като те са по-зависими от доставката на кислород.

По време на усилена физическа работа мускулният кръвоток може да се повиши 15-20 пъти – до 80-100 ml/100g/min. Местната регулация играе по-голяма роля за увеличаването на мускулния кръвен поток по време на физическа работа (*активна хиперемия*). Местните фактори са подробно описаните вече *метаболитни, миогенни и ендотелни регулатори* (вж. Сърдечно-съдова система), които предизвикват рязко намаляване на тонуса на гладката мускулатура на съпротивителните артерии и артериоли. Един от много важните метаболитни съдоразширяващи фактори е K^+, чиято концентрация силно се повишава в междуклетъчната течност по време на усилената съкратителна активност на мускулите. Подобен ефект има и *аденозинът* и *повишената концентрация на* H^+.

По време на физическо усилие съдоразширяването се подпомага от активирането на намиращите се в съдовете на скелетните мускули β_2*-адренорецептори* под влияние на *симпатикусовата стимулация* и особено от *циркулиращия адреналин*.

В скелетните мускули има още един фактор, който повлиява мускулния кръвен поток – това е външното механично притискане на съдовете по време на съкращение (Фиг. 24.6). Този фактор определя интермитентността на мускулния кръвоток – артериалният поток намалява, а венозният нараства ("мускулна помпа") по време на съкращение. При трайно тетанично съкращение на мускула този фактор може да доведе до значително повишаване на съдовото съпротивление.

В работещите мускули се наблюдават промени и в *микроциркулацията*. При покой малък брой капиляри в микроциркулаторните единици са отворени. По време на физическо усилие броят на отворените капиляри рязко нараства, с което се увеличава дифузионната и филтрационната им площ. Заедно с изместването на дисоциационната крива на оксихемоглобина това е един от факторите за увеличаването на екстракцията на кислород и кислородната консумация в работещите мускули.

Промени в дишането при физическа работа

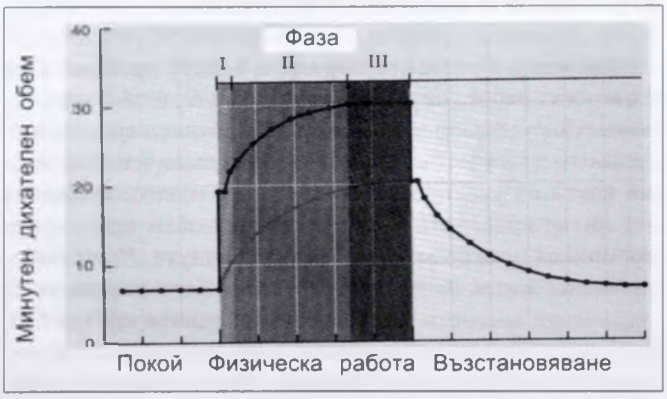
При физическа работа настъпват промени както в белодробната вентилация, така и в газовата обмяна в белите дробове и тъканите. Тези промени са резултат на променената регулация на дишането.

Промени в белодробната вентилация

Една от най-важните промени, които настъпват в дихателната система при физическо натоварване, е *увеличаването на минутния дихателен обем*. То се дължи както на увеличаване на дихателния обем, така и на увеличаване на дихателната честота. При работа с максимална мощност дихателната честота се увеличава до 35 - 45 /min, като при елитни атлети са измерени стойности дори до 60 – 70 /min. Дихателният обем се увеличава до 2 – 4 l, като той рядко може да се увеличи над 60% от ВК. Увеличаването на дихателния обем става главно за сметка на ИРО и по-малко за сметка на ЕРО. В резултат на промените в дихателния обем и дихателната честота, минутният дихателен обем се увеличава до 100 -120 l/min. При елитни атлети той може да достигне до 160 - 200 l/min. При умерено натоварване добре тренираните хора увеличават МДО главно чрез увеличаване на дихателния обем, докато дихателната честота малко се променя. В резултат на това алвеоларната вентилация се увеличава значително и тя става по-голям % от МДО - от 70% се увеличава на 85%. При увеличаване на натоварването обаче дихателният обем достига максималната си стойност (60% от ВК), след което започва много да се увеличава дихателната честота.

Увеличаването на минутния дихателен обем по време на физическа работа става в три фази (Фиг. 24.7). През първата фаза МДО рязко се увеличава, през втората фаза увеличаването му е по-бавно (експоненциално), докато по време на третата фаза МДО достига ново, по-високо стабилно ниво.

При работа с умерена до субмаксимална мощност (до 55 - 75% от VO_2max*) увеличението на минутния дихателен обем е пропорционално на увеличения метаболизъм*, т.е на увеличението на кислородната консумация и на продукцията на CO_2. Отношението МДО : КК се нарича *вентилаторен еквивалент на кислорода* (ВЕК). Той дава представа за ефективността на дишането. Дишането е по-



Фиг. 24.7. Промени в белодробната вентилация по време на физическа работа.

Фиг. 24. 8. Промени в белодробната вентилация и плазмената концентрация на лактата в зависимост от нивото на кислородната консумация по време на физическа работа.

ефективно, когато неговата стойност е по-ниска, тъй като 1 l O_2 се доставя чрез по-малка белодробна вентилация (МДО). При работа с умерена до субмаксимална мощност стойността на ВЕК е 20 – 25 l/l, като при тренираните индивиди стойността му е по-ниска от тази при нетренираните. *При работа с много голяма мощност (над 55 - 75% от VO_2max) минутният дихателен обем се увеличава повече от кислородната консумация*, в резултат на което ВЕК нараства и достига стойности над 30 l/l. Мощността на работата, при която започва да се увеличава ВЕК, се нарича *вентилаторен праг* (Фиг. 24.8). Неговата стойност обикновено съвпада с лактатния праг. При работа с мощност над този праг в кръвта попадат H^+, които са резултат от анаеробния метаболизъм в гликолитичните мускулни влакна. Една част от H^+ се буферират от HCO_3^-, при което се освобождава CO_2. Този неметаболитно произведен CO_2 заедно с H^+ стимулират дихателния център, в резултат на което МДО се увеличава допълнително и стойността на вентилаторния еквивалент на кислорода се покачва. С увеличения минутен дихателен обем се издишва както метаболитно, така и неметаболитно образуван CO_2, поради което дихателното обменно отношение се увеличава над стойността на респираторния квотиент. При тежка физическа работа ДОО може да достигне стойности до 1.5 - 2.0.

Промени в газовата обмяна

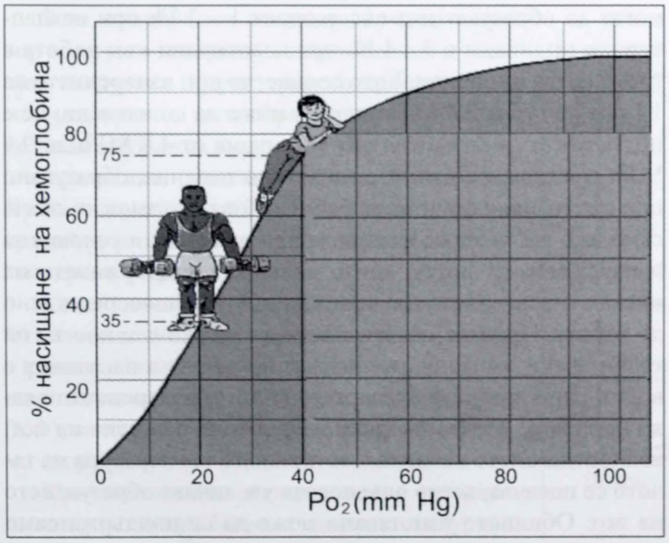
Промени в газовата обмяна в белите дробове. При физическа работа се *увеличава обемът O_2* и *обемът CO_2, които дифундират и се обменят за единица време между алвеоларния въздух и кръвта*. Това увеличение се дължи както на увеличения обем газове, които се обменят в 1 литър кръв, така и на увеличения обем кръв, който преминава през белите дробове за 1 минута. *Нето дифузионният поток на газовете се увеличава в резултат на увеличения пресорен градиент* за дифузията на O_2 и CO_2 през респираторната мембрана и на *увеличения дифузионен капацитет на мембраната*. Увеличението на пресорния градиент се дължи главно на промяна в парциалните налягания на газовете във венозната кръв - P_vO_2 спада, а P_vCO_2 се покачва. Тези промени се дължат на засиленото извличане на O_2 от кръвта към мускулите и увеличеното постъпване на CO_2 от мускулите към кръвта. Увеличеният дифузионен капацитет на респираторната мембрана се дължи на увеличената дифузионна площ от отварянето на неперфузирани в покой капиляри главно във върховете на белите дробове. Газовете в кръвта достигат до дифузионно равновесие с тези в алвеоларния въздух въпреки увеличения кръвоток през белите дробове. Това е възможно, тъй като при покой дифузионното равновесие се достига само за 1/3 от времето на контакт на кръвта с алвеоларния въздух. При физическа работа времето на контакт може да се скъси до 3 пъти (при увеличен МО 3 пъти), без това да се отрази неблагоприятно върху дифузията на газовете в белите дробове. За *увеличеното навлизане на O_2 в кръвта важна роля има и увеличената концентрация на хемоглобина* (виж по долу), който бързо свързва O_2 и така поддържа пресорния градиент за дифузията на O_2. В резултат на описаните промени обемът O_2, който навлиза от алвеолите в кръвта се увеличава и може да достигне до 4 - 5 l/min (при стойност в покой 0.25 l/min), докато обемът отделен CO_2 от кръвта към алвеолите може да достигне до 8 l/min (при стойност в покой 0.2 l/min). Газовата обмяна е по-ефективна и поради *подобреното отношение В : П*, което се дължи на по-равномерното разпределение на кръвотока в белите дробове. При работа с много голяма мощност обаче отношението В : П се влошава поради по-голямото увеличение на алвеоларната вентилация в сравнение с кръвотока. Това заедно с по-големите локални вариации в отношението В : П води до увеличаване на разликата между P_AO_2 и P_aO_2.

По време на умерена физическа работа съставът на алвеоларния въздух, както и този на артериалната кръв, не се променят съществено. *Po_2, Pco_2 и pH на артериалната кръв остават в нормални граници*, което показва, че по *време на физическа работа има хиперпнея, а не хипервентилация* (виж Физиология на дихателната система). При работа с мощност над лактатния праг обаче тези показатели се променят. pH спада вследствие на анаеробния метаболизъм в гликолитичните мускулни влакна, които се включват при работа с много голяма мощност. P_aco_2 се понижава, тъй като алвеоларната вентилация се увеличава в по-голяма степен в сравнение с продукцията на CO_2. Намалението на P_aco_2 представлява дихателна компенсация на съществуващата метаболитна ацидоза. P_aO_2 не се променя или леко спада поради увеличения дисбаланс между АВ и перфузия.

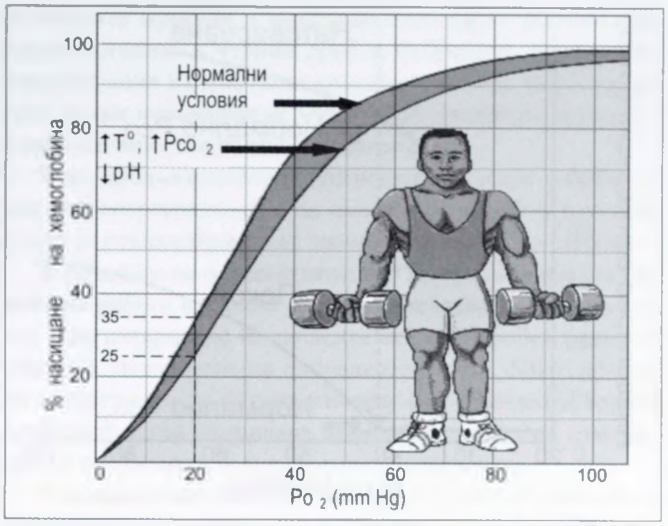
Промени в газовата обмяна в тъканите. При физическо натоварване се *увеличават много обемът O_2 и обемът CO_2, които се обменят за единица време между мускулите и кръвта*. И тук, подобно на белите дробове, това се дължи както на увеличения обем обменени газове в 1 литър кръв, така и на увеличения кръвоток през работещите мускули. Кръвотокът през мускулите може да се увеличи до 30 пъти в резултат на вазодилатацията и перфузията на капиляри, които не са били перфузира-

ни в състояние на покой. Промените в кръвоснабдяването подпомагат газовата дифузия, тъй като се *намалява дифузионното разстояние*, на което O_2 и CO_2 трябва да дифундират между кръвта и мускулните клетки. Работещите мускули консумират много повече O_2 и образуват повече CO_2, поради което Po_2 в тях спада, а Pco_2 се покачва. Това създава *по-голям градиент за дифузията на газовете между кръвта и мускулите*, което ускорява газовата обмяна. Намаленото Po_2 в работещите мускули води до по-голямо освобождаване на O_2 от оксихемоглобина - например при спадане на Po_2 от 40 на 20 mm Hg насищането на хемоглобина с O_2 намалява от 75% на 35% (Фиг. 24.9). При тежка физическа работа P_{O2} в тъканната течност на мускулите може да спадне до 3 mm Hg, при което се освобождава практически *всичкият O_2, съдържащ се в артериалната кръв, се освобождава към мускулите.*

Друг важен фактор, който спомага за по-голямото отдаване на O_2 от кръвта към мускулите, е изместването надясно на оксихемоглобиновата дисоциационна крива под влияние на увеличената температура, увеличеното Pco_2 и намаленото pH в работещите мускули (Фиг. 24.10). Промените в оксихемоглобиновата дисоциационна крива позволяват да се извлича по-голям обем O_2 към съкращаващите се мускули, без да се променя Po_2 в артериалната кръв на системното кръвообръщение. Докато при покой от 1 литър кръв се освобождат около 50 ml O_2, при тежко физическо натоварване този обем може да се увеличи до 100 - 150 ml/l, т.е 2 - 3 пъти. По-голямата екстракция на O_2 спомага за навлизане и свързване в кръвта на по-голям обем CO_2 (ефект на Холдейн - виж Транспорт на CO_2 в кръвта). В резултат на увеличения кръвоток и увеличената екстракция на O_2 от всеки литър кръв работещите мускули могат да получат до 100 пъти повече O_2 за 1 минута в сравнение с покой. Това създава възможност за синтез на голямо количество АТФ по аеробен път, което позволява извършването на продължителна мускулна работа.



Фиг. 24.9. Промени в сатурацията на хемоглобина в зависимост от Po_2 в тъканите.

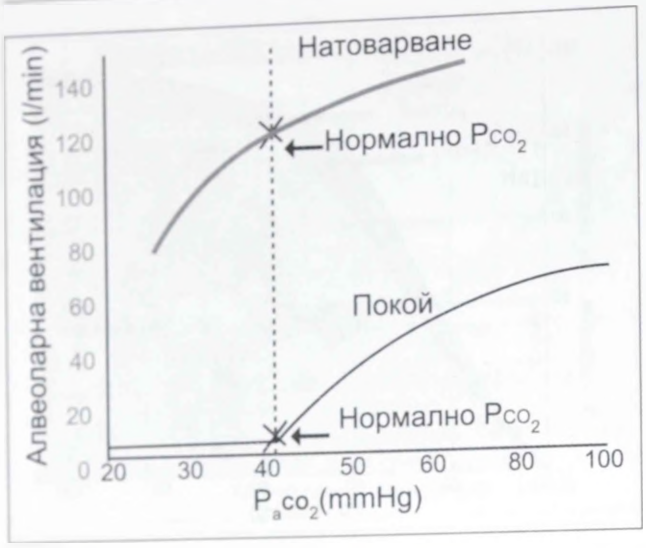


Фиг. 24.10. Промени в дисоциационната крива на оксихемоглобина в работещите мускули под влияние на увеличените Pco_2 и температура (T°) и намаленото pH.

Регулация на дишането при физическа работа

Регулацията на дишането по време на физическа работа е резултат от *съвместното действие* на нервни и хуморални фактори. В *началото на физическата работа основни са невроген*ните *стимули* от *кората на главния мозък*, информацията, която постъпва към ЦНС *от рецептори в активните крайници*. Тези стимули увеличават активността на дихателния център и предизвикват рязко увеличение на минутния дихателен обем в началото на физическата работа (I фаза – виж фиг.24.7). Счита се, че двигателната зона на кората изпраща възбудни импулси към дихателния център в ствола успоредно с командите за съкращение на мускулите. Освен тях към дихателния център постъпват възбудни импулси и от рецептори в мускулите и ставите, които се възбуждат при тяхното движение. Установено е, че дори пасивното придвижване на ръцете и краката увеличава МДО няколко пъти. Обикновено още през първата минута на физическата работа алвеоларната вентилация се покачва толкова много, че това води до намаляване на $P_a co_2$ под нормалните стойности. Това е предварителна регулация от страна на ЦНС, която осигурява много голяма АВ преди още тя да е нужна. След 30 - 40 s обемът CO_2, освободен от работещите мускули в кръвта, се изравнява с обемът издишан CO_2, което връща $P_a co_2$ към нормалните му стойности, въпреки че работата продължава. По време на физическата работа кривата, отразяваща зависимостта между $P_a co_2$ и алвеоларната вентилация се премества нагоре, което позволява нормалното $P_a co_2$ да се поддържа при по-високо ниво на АВ (Фиг. 24.11). Същевременно всяка промяна на $P_a co_2$ извън нормалните му стойности има същият стимулиращ или потискащ ефект върху АВ, какъвто има в състояние на покой. Все още не са изяснени механизмите, отговорни за тази промяна в зависимостта между АВ и $P_a co_2$, но се предполага, че това е *заучен* отговор, в осъществяването на който участва и мозъчната кора.

За *финото нагласяне на алвеоларната вентилация към метаболизма по време на физическата работа значение вероятно имат хуморалните фактори ($P_a co_2$, Po_2, H^+), които действат чрез периферните химиорецептори.* Актив-



Фиг. 24.11. Зависимост на алвеоларната вентилация от P_aco_2 при покой и по време на физическа работа.

ността на периферните химиорецептори се увеличава поради по-големите колебания в стойностите P_ao_2, P_aco_2 и $[H^+]$ по време на вдишване и на издишване, въпреки че средните им стойности остават непроменени при работа с умерена мощност (под лактатния праг). По-големите колебания в стойностите на кръвните газове и pH се дължат на увеличената метаболитна активност и на по-големия дихателен обем. Повишената плазмена концентрация на K^+, дължаща се на възбуждането на съкращаващите се мускули, също може да стимулира периферните химиорецептори. Периферните химиорецептори от своя страна стимулират по-силно дихателния център, което вероятно допринася за поддържане на алвеоларната вентилация в съответствие с метаболизма. При работа с мощност над лактатния праг, когато се развива метаболитна ацидоза, периферните химиорецептори се стимулират от увеличената $[H^+]$ в кръвта и допринасят за появата на хипервентилация (намаление на P_aco_2). За стимулирането на дихателния център по време на физическата работа значение могат да имат и други фактори. Един такъв фактор се предполага, че е дразненето на механо- и химиорецептори в работещите мускули в резултат на тяхното съкращение и на натрупването на метаболитни продукти (метаборефлекс). Информацията от тези рецептори се предава към ЦНС по тънки миелинови и амиелинови нервни влакна. Друг фактор е повишението на телесна температура, което се знае, че предизвиква увеличаване на белодробната вентилация. Стимулиращият ефект на повишената температура е много важен при работа с мощност над лактатния праг, тъй като тогава този ефект неутрализира потискащото действие на намаленото P_aco_2 върху дихателния център

Терморегулация при физическа работа

По време на физическа работа продукцията на топлина в организма рязко се увеличава главно в резултат на съкращението на работещите мускули. В зависимост от тежестта на извършваната работа това увеличение е различно, като при много тежка работа (80 - 90% от VO_2max) топлопродукцията може да надхвърли 3.6 MJ/h. *Увеличената топлопродукция води до покачване на вътрешната температура на тялото*. Степента на покачването й зависи от тежестта на физическата работа и климатичните условия, при които тя се извършва. При работа в умерени климатични условия вътрешната температура се покачва до 37.3° C при натоварване с 50% VO_2max и достига до 38.5° C при натоварване със 75% VO_2max. При много тежко и продължително натоварване тя може да се повиши до 41° C. Промяната във вътрешната температура на тялото по време на физическа работа става в два етапа. В първия етап тя се покачва в резултат на възникналия дисбаланс между топлопродукцията и топлоотдаването (топлоотдаването е по-малко от топлопродукцията), докато във втория етап тя достига ново, по-високо постоянно ниво, при което скоростта на топлоотдаването е равна на скоростта на топлопродукцията. Равновесното състояние може да не се достигне при усилена работа в гореща и влажна среда, когато отделянето на произведената топлина е затруднено. Тогава вътрешната температура се покачва непрекъснато и ако не се прекрати работата, съществува опасност от развитие на топлинен удар. Умереното повишаване на температурата по време на физическа работа има благоприятен ефект, тъй като то измества надясно оксихемоглобиновата дисоциационна крива, което увеличава отдаването на O_2 към тъканите. Освен това то подобрява извършването на мускулната работа, тъй като увеличава скоростта на мускулното съкращение и от тук – количеството работа, извършено за единица време.

Увеличението на вътрешната температура по време на физическа работа включва *терморегулаторни механизми, насочени към увеличаване на топлоотдаването*. Един от тях е *увеличаването на кожния кръвоток*, с което значително се увеличава преносът на топлина от вътрешността към повърхността на тялото, от където тя се отдава към околната среда чрез радиация, провеждане, конвекция и изпарение (виж Терморегулация). Вторият много важен механизъм за увеличаване на топлоотдаването е чрез *стимулираната от симпатикуса секреция на пот от потните жлези*. При максимална стимулация те могат да образуват пот със скорост 1 - 2 l/h при неадаптирани индивиди и 3 - 4 l/h при адаптирани към работа в топла среда индивиди. Като се знае, че при изпарението на 1 l пот се губят 2.4 MJ топлина, може да се изчисли, че с потта могат да се отделят от организма от 4.8 MJ/h до 9.6 MJ/h топлина, т.е цялото количество топлина, образувано при интензивна физическа работа. Това е възможно обаче само, ако работата се извършва при оптимални условия за изпарението на потта, които включват поддържането на ниска относителната влажност на въздуха непосредствено до кожата. При голяма влажност на въздуха или носене на тесни дрехи, които не позволяват подмяна на наситения с водни пари въздух в близост до кожата, изпарението рязко намалява. Тогава въпреки голямото образуване на пот, топлоотдаването намалява, вътрешната температура на тялото се покачва, което още повече увеличава образуването на пот. Обилното изпотяване може да се поддържа само ако се приема адекватен обем течности. В противен случай обемът на екстрацелуларната течност включително и на плазмата намалява, което води до намаляване на удар-

ния обем, минутния обем на сърцето и спадане на кръвното налягане. Това от своя страна понижава скоростта на потообразуването и намалява кожния кръвоток, което затруднява топлоотдаването и води до покачване на вътрешната температура до опасно високи стойности – развива се топлинен удар. За предпазване от тези неблагоприятни последици се изисква адекватен прием на течности при продължителна физическа работа.

Топлоотдаването по време на физическа работа се увеличава и чрез увеличената белодробна вентилация. Предполага се, че загубата на топлина чрез издишания въздух по време на работната хиперпнея може би има значение за селективното охлаждане на мозъка и предпазването му от неблагоприятните ефекти на повишената телесна температура.

Невроендокринна адаптация и промени в обмяната на веществата по време на физическа работа

Невроендокринните промени, които настъпват в организма по време на физическо натоварване, са насочени към задоволяване на увеличените потребности от източници на енергия в скелетните мускули и миокарда. Под влияние на "централната команда" се повишава тонусът на *симпатикусовия дял* на ВНС и активността на надбъбречната медула, т.е. нарастват нивата на *циркулиращите катехоламини*.

Едновременно с това се активира и *хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос*, което е израз на възникналата *стресова реакция* в отговор на повишените изисквания от физическото обременяване. *Кортизолът*, *циркулиращите катехоламини* и *повишеният симпатикусов тонус* предизвикват характерни промени в обмяната на веществата. Тяхното действие е подпомогнато от *стимулирането на глюкагона* и *потискането на инсулиновата секреция*.

Този комплексен невроендокринен отговор води до състояние, което е сходно с това при гладуване. Характерни са процесите на мобилизиране и новообразуване на субстрати за катаболизма - *чернодробна и мускулна гликогенолиза*, *липолиза* и *глюконеогенеза*. Крайният резултат е повишаване на концентрацията на свободните мастни киселини и глицерола в кръвта.

Както вече беше посочено при много интензивни и краткотрайни натоварвания в рамките на секунди основен източник на енергия са запасите от АТФ и креатинфосфат (КФ), като енергията се освобождава с голяма скорост.

При интензивно натоварване в рамките на минути *анаеробната гликолиза* осигурява необходимата енергия, при което се образува *лактат*. В същото време този лактат се оползотворява като източник на енергия в останалите мускули и миокарда, както и се насочва към глюконеогенеза в черния дроб и бъбреците. Плазмената концентрация на млечната киселина започва да расте, когато се яви неравновесие между произведеното и използваното количество лактат в тъканите.

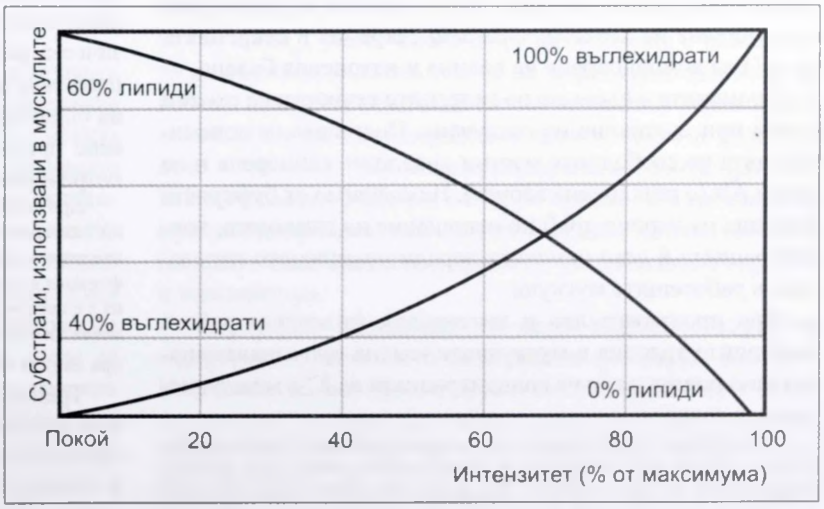
При продължителните физически усилия основната част от енергоразхода е за сметка на аеробни процеси, които се осъществяват със значително по-ниска скорост.

В началото на осъществяването на продължителна физическа работа *в черния дроб* преобладава *гликогенолизата*. При изчерпване на запасите от чернодробен гликоген нараства значението на *глюконеогенезата*. Благодарение на експресията на ензима глюкозо-6-фосфатаза в черния дроб този орган изпълнява буферна функция по отношение на плазмената концентрация на глюкозата.

Разграждането на гликогена *в мускулите* не спомага за повишаването на кръвната захар, защото както е известно в мускулните клетки липсва ензима глюкозо-6-фосфатаза. Глюкозо-6-фосфатът там се разгражда до вода и CO_2 (при достатъчно кислород) или по пътя на гликолизата достига само до лактат. Този лактат може да се включи в глюконеогенезата в черния дроб или да се оползотвори като енергиен източник в миокарда.

Скелетните мускули са едно от основните места на окисляване на мастните киселини в организма, поради което триацилглицеролите представляват важен източник на енергия при покой и при умерени натоварвания. При такъв тип физическо усилие липолизата в мастната тъкан нараства около три пъти в резултат на стимулиране на β-адренорецепторите и способства за увеличаване на доставката на мастни киселини към работещите мускули. Потиснатата инсулинова секреция подпомага усиленото разграждане на мастни киселини в мускулите. При субмаксимални и максимални натоварвания липидите вече не са основен източник на енергия и метаболизмът се насочва към използване предимно на въглехидрати (Фиг. 24.12).

Използването на аминокиселини като източник на енергия е пренебрежимо малко при острите обременявания, а при продължителна работа около 3-6% от необходимия АТФ идва от разграждане на АК. Въпреки че катаболизмът на АК няма съществено значение за произ-



Фиг. 24.12. Източници на енергия в мускулите при различна интензивност на натоварването.

водството на енергия, глутаматът, аланинът и АК с разклонена верига са необходими като източник на трикарбонови киселини за цикъла на Кребс и на субстрати за глюконеогенезата. При продължителна и интензивна физическа работа може да се наблюдава намаляване на мускулната маса поради увеличен катаболизъм и намален синтез на белтъци.

Промени в обема и състава на телесните течности по време на физическа работа

Увеличеният кръвен поток по време на физическа работа и отварянето на множество нови капиляри значително увеличава филтрационната площ в системното кръвообращение. От своя страна намаляването на артериоларното съпротивление води до повишаване на хидростатичното налягане в системните капиляри. По тази причина при интензивно динамично натоварване силно *нараства количеството филтрирана течност* към интерстициалното пространство и се *редуцира плазменият обем*. Намаляването на обема циркулираща кръв води до намаляване на МО, а хиповолемията се явява допълнителен фактор, който способства за активиране на симпатикуса по време на физическа работа.

Увеличеното количество филтрирана течност създава условия за образуване на повече междуклетъчна течност и за повишен лимфен дренаж от работещите мускули.

Хиповолемията се дължи и на *нарастналата потна секреция* поради увеличената топлопродукция при интензивна физическа работа, особено ако тя се провежда при висока околна температура. У спортисти, упражняващи спортове за издръжливост (напр. маратонски бегачи), загубите на течност в условия на висока температура могат да достигнат екстремни стойност – до 3-4 l/h. Загубата на такива големи количества от хипотоничната трансцелулярна потна секреция предизвиква *хиперосмотична дехидратация*, което вече се отразява и върху обема и състава на *вътреклетъчната течност*. Тези промени предизвикват стимулиране на *алдостероновата* секреция и секрецията на *АДХ* за компенсиране на водния и натриевия баланс.

Промените в *състава* на телесните течности са сходни с тези при състояние на гладуване. Повишава се концентрацията на свободните мастни киселини, глицерола и на някои АК (с разклонена верига). Независимо от буферната функция на черния дроб по отношение на глюкозата, концентрацията ѝ леко намалява поради повишеното използване в работещите мускули.

При продължителна и интензивна физическа работа възбудните явления в мускулните влакна причиняват значително повишаване на концентрацията на K^+ в междуклетъчната течност.

Промяната в концентрацията на екстрацелуларния K^+ може да предизвика промени във възбудимостта на мускулните влакна чрез промяна в равновесния потенциал за K^+ и намаляване на мембранния потенциал на покой до стойности, при които бързите натриеви канали започват да се инактивират. При продължителна интензивна физическа работа може да се наблюдава повишаване на K^+ дори и в системното кръвообращение.

Повишаването на концентрацията на H^+ в резултат на анаеробната гликолиза първо в клетките, а след това и в ЕЦТ води до развитието на *метаболитна ацидоза*, която е и една от причините за развитието на умора. Натрупването на H^+ в мускулните влакна нарушава калциевата обмяна в клетката, както и намалява чувствителността на контрактилните елементи към Ca^{2+}.

В *кръвта* се наблюдава *покачване на хематокрита*, а оттам и на *вискозитета*. Повишеният вискозитет увеличава *общото съдово съпротивление* и *следнатоварването*, с което допълнително се обременява сърдечният мускул.

Повишението на хематокрита и вискозитета се обяснява не само с намаляване на обема на плазмата, но и с *увеличаването на* абсолютния *брой на формените елементи* в кръвта като резултат от *преразпределителни промени*. Повишеният симпатикусов тонус намалява комплайънса на капацитивните съдове, свива костномозъчните синуси и капсулата на слезката. Всички тези структури играят ролята на кръвни депа (вж. Сърдечно-съдова система). Абсолютното повишение на броя на червените кръвни клетки и на концентрацията на хемоглобина е благоприятно от гледна точка на подобряване на кислород-транспортиращия капацитет на кръвта, но от друга страна то води до увеличаване на вискозитета и на съдовото съпротивление.

Промени в организма при спортуване и редовна физическа активност

Редовното упражняване на физическа активност и спортуването водят до характерни промени в организма на индивида, които се проявяват не само при натоварване, но и в условия на покой.

Спортистите имат *ниска сърдечна честота* при покой (обикновено под 60 удара/минута) поради доминирането на парасимпатикусовите влияния. *Ударният обем* е по-голям от обичайния във връзка с увеличения венозен приток и КДО при по-продължителната диастола. Тези особености на ССС дават възможност за по-голям функционален резерв при физическа работа, като увеличаването на МО се осъществява предимно за сметка на нарастване на УО и в по-малка степен на сърдечната честота. Едно и също по интензитет натоварване причинява много по-изразено ускоряване на пулса у нетренирания индивид в сравнение с тренирания.

При много интензивна спортна активност се развива *"физиологична" хипертрофия* на сърдечния мускул (увеличаване на дебелината на камерната стена). Въпреки че при този тип хипертрофия сърдечната функция е подобрена (увеличен УО и МО), възникват условия за промяна в електрофизиологичните характеристики на кардиомиоцитите, които могат да бъдат причина за ритъмни разстройства и дори внезапна смърт при елитни спортисти.

Тренираността води до повишаване и на VO_{2max}, което е естествено, тъй като тя представлява произведение от максималния МО и максималната кислородна екстракция в тъканите.

В скелетните мускули също се наблюдават промени, свързани с повишената физическа активност. Нарастването на *мускулната сила* е свързано с увеличаване на дебелината

на мускулните влакна (*хипертрофия*) и се дължи на добавяне на успоредно разположени саркомери. Нарастването на мускулните влакна на дължина чрез включване на последователно разположени саркомери осигурява възможност за *по-висока скорост* на скъсяване на мускула. Вероятно скелетните мускули притежават и ограничена способност за образуване на нови мускулни влакна (*хиперплазия*) от т.нар. сателитни клетки (стволови клетки със способност за диференциране в мускулни), но все още не са изяснени механизмите, които могат да стимулират този процес.

Съществуват значителни различия в промените, които настъпват в мускулите у спортисти, упражняващи динамични (аеробни) спортове в сравнение с тежкоатлетите, упражняващи предимно статични (анаеробни) натоварвания. В първия случай се наблюдава увеличаване на броя и гъстотата на капилярите с цел намаляване на дифузионното разстояние и подобряване на екстракцията на кислорода. Нараства броят на митохондриите и се увеличава експресията на ензимите на окислителното фосфорилиране. За тежкоатлетите и културистите е характерно натрупването предимно на мускулна маса и съкратителни белтъци за сметка на хипертрофия и може би и хиперплазия на мускулните влакна.

По-голямата мускулна маса у мъжете е свързана най-вече с действието на мъжкия полов хормон *тестостерон*. Съществуват множество синтетични аналози на тестостерона, които вече са забранени от международните спортни институции. Тези фармакологични препарати имат засилени *анаболни ефекти* и редуцирано *маскулинизиращо действие*. Освен при спортисти тези препарати се използват и за възстановяване на мускулната и костна маса у индивиди с тежки консумативни заболявания. За съжаление анаболните стероиди притежават значителни странични действия, най-важните от които са вирилизация и развитие на аменорея у жените-спортистки; нарушена сперматогенеза у мъжете поради потискане на собственото производство на тестостерон; поведенчески промени с прояви на агресивност; нарушения в липидната обмяна и на черодробната функция.

Описаните физиологични промени в кръвообращението и обмяната на веществата, които съпътстват *умерената физическа активност*, са едно от най-добрите средства за профилактика на исхемичната болест на сърцето, хипертонията, мозъчния инсулт, затлъстяването и диабета.

Обобщение

По време на физическа работа настъпват адаптивни промени в организма, насочени основно към задоволяване на енергийните потребности на съкращаващите се мускули. При краткотрайна работа с висока мощност основните източници на енергия за работещите мускули са складираните в тях фосфагени и анаеробната гликолиза, докато при продължителна работа енергията се доставя главно от окислението на глюкозата и мастните киселини. Кислородната консумация в началото на физическата работа винаги е по-ниска от кислородната потребност, което се означава като кислороден дефицит. При работа с умерена мощност се достига равновесно състояние, при което има равновесие между АТФ, необходим за мускулното съкращение и АТФ, синтезиран по аеробен път. При работа с много голяма мощност (над VO_2max) равновесно състояние не се достига. Като кислороден дълг (допълнителна следработна кислородна консумация) се означава разликата между кислородната консумация по време на възстановителния период и кислородната консумация в покой.

Промените в сърдечно-съдовата система по време на физическа работа са насочени към осигуряване на адекватна доставка на енергийни източници и кислород към работещите мускули и миокарда. Те са резултат от взаимодействието на нервни и местни регулаторни механизми.

При динамичните физически натоварвания, при които са ангажирани голям брой мускулни групи, се наблюдава значително увеличение на МО и нараства обемната работа на сърцето. Този увеличен МО подлежи на преразпределение, като за кратко време се намалява кръвния поток към спланхникусовата област, бъбреците и кожата, а кръвотокът към работещите мускули и миокарда се увеличава. При по-продължителни интензивни натоварвания, особено при висока околна температура, кожният кръвен поток също нараства с оглед на терморегулацията. Тези регулаторни промени обуславят умереното повишаване на систолното налягане, лекото намаляване на диастолното и нарастването на пулсовото налягане.

При статичните натоварвания, при които кислородната потребност се променя в по-малка степен, МО се променя незначително, но общото съдово съпротивление в мускулите не намалява, поради което и систолното, и диастолното налягане се покачват – нараства работата на сърцето за преодоляване на налягането.

Мускулният кръвен поток в работещите мускули се увеличава значително под влияние предимно на местните регулаторни фактори – метаболитни, миогенни и ендотелни.

Промените в дихателната система по време на физическа работа са насочени към осигуряване на по-голяма белодробна вентилация, чрез която да се достави по-голям обем O2 и да се отстрани по-голям обем CO_2 от организма. Минутният дихателен обем се увеличава в резултат на нарастване както на дихателния обем, така и на дихателната честота. При работа с умерена мощност увеличението на МДО е пропорционално на увеличението на кислородната консумация. При работа с много голяма мощност (над 55 - 75% от VO_2max) увеличението на МДО е по-голямо от това на кислородната консумация, което води до увеличаване на вентилаторния еквивалент на кислорода.

Ускорената газова дифузия по време на физическа работа се дължи на увеличения пресорен градиент за газовете (O_2 и CO_2), увеличената дифузионна площ и намаленото разстояние, на което трябва да дифундират газовете. За по-големия обем обменени газове спомага и увеличената хемоглобинова концентрация в кръвта, както и подобреното отношение вентилация:перфузия в белите дробове. За по-голямото отдаване на O_2 от кръвта към работещите мускули допринася изместването надясно на оксихемоглобиновата дисоциационна крива от увеличените Pco_2, $[H^+]$ и температура.

Регулацията на дишането по време на физическа работа е резултат от действието на нервни и хуморални фактори. В началото на физическата работа основни са неврогенните стимули (от мозъчната кора и рецептори в мускулите), докато по-късно водеща роля придобиват хуморалните фактори (P_aco_2, Po_2, H^+, K^+), действащи главно чрез периферните химиорецептори. По време на физическа работа с умерена мощност (под лактатния праг) съществува работна хиперпнея, а не хипервентилация, тъй като P_aco_2 остава

непроменено въпреки стимулираното дишане. При работа с много голяма мощност (над лактатния праг) се развива хипервентилация, която чрез пониженото P_aco_2 спомага за компенсиране на метаболитната ацидоза.

В началото на физическата работа топлопродукцията е по-голяма от топлоотделянието, което води до покачване на вътрешната температура на тялото. В хода на физическата работа се достига до равновесно състояние, при което произведената топлина е равна на отдадената топлина и телесната температура се поддържа постоянна на ново, по-високо ниво. По-високата телесна температура задейства терморегулаторни механизми, насочени към засилено топлоотдаване. Те включват увеличаване на кожния кръвоток и стимулиране на секрецията на потните жлези. За увеличеното топлоотдаване допринася и увеличената белодробна вентилация.

По време на физическа работа се наблюдават характерни промени в невроендокринната регулация на организма. Повишава се симпатикусовият тонус и секреторната активност на надбъбречната медула и хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, стимулира се глюкагонът и се потиска инсулиновата секреция. Всички тези промени са насочени към осигуряване на субстрати за катаболните процеси и производство на АТФ. Активират се мускулната и чернодробната гликогенолиза, липолизата и глюконеогенезата. Много интензивните и краткотрайни натоварвания се осъществяват за сметка на запасите от КФ, енергията за интензивните и кратки усилия се осигурява предимно от анаеробната гликолиза, а за дълготрайните физически усилия – от аеробния катаболизъм.

Физическата активност предизвиква промени и в обема и състава на телесните течности. Развива се хиповолемия, която се дължи на увеличената филтрация в системните капиляри и потната секреция. Могат да се наблюдават и електролитни промени, както и метаболитна ацидоза. Намаленият плазмен обем и повишаването на абсолютния брой на формените елементи води до увеличаване на хематокрита и вискозитета на кръвта.

Литература

1. Borsheim, E., Bahr, R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. Review article. Sports medicine, 33, 2003, 1037-1060.
2. McArdle, W.D, Katch, F.I., Katch, V.L. Exercise Physiology. Energy, nutrition and human performance. 2014, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.
3. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: Classification of Sports. J Am Coll Cardiol, 45, 2005, 1364-1367.
4. Mohrman, D.E., Heller, L.J. Cardiovascular Physiology, 2018, 9th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
5. Molina P.E. Endocrine Physiology, 2018, 5th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
6. White, M.D. Components and mechanisms of thermal hyperpnea. J Appl Physiol 101, 2006, 655-663.

ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА ПРИ СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ 25.

Все по-голям брой хора изкачват високопланински върхове или се спускат под водата. На много се налага временно да работят на големи височини (астрономи, строители и др.) или дълбоко под водата (водолази и изследователи). Увеличават се и космическите изследвания, които изискват продължителен престой на космонавтите в микрогравитационни условия. Тези хора трябва да престояват и да работят при специални условия, които предизвикват необичайни ответни реакции в човешкия организъм и водят до функционални и морфологични промени в него.

В този раздел ще бъдат разгледани промените, които настъпват във функциите на човешкия организъм, когато той е поставен в заобикаляща среда, характеризираща се с намалено налягане (хипобарни условия) или в среда с повишено налягане (хипербарни условия), както и в условия на безтегловност и високи ускорения.

ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА ПРИ ХИПОБАРНИ УСЛОВИЯ

Характеристики на атмосферния въздух

Въздухът, който образува земната атмосфера, представлява смес от различни газове, които не влизат в химични реакции помежду си. Най-ниският слой от атмосферата, наречен тропосфера, съдържа около 90 % от масата на цялата атмосфера и има средна дебелина около 15 km. Над полюсите тя изтънява и става около 10 km, а в екваториалните и тропическите ширини достига до 16 - 18 km. Съставът на въздуха е: азот (N_2) - 78 %; кислород (O_2) - 21 %, аргон (Ar) - 0,93 % и 0,07 % други газообразни примеси. Налягането, което той упражнява върху земната повърхност се нарича атмосферно или барометрично налягане. На височината на морското равнище налягането на въздуха е *760 mm Hg* или *една атмосфера* и се нарича *нормобарно налягане*.

С изкачване на височина барометричното налягане намалява и става *хипобарно*. Съответно на това намаление спада и стойността на парциалното налягане на O_2 (Po_2) въпреки, че процентното му съдържание във въздуха остава същото (21%).

На таблица 25.1 са представени стандартните стойности на атмосферното налягане и Po_2 при различни височини. Както се вижда от таблицата при височина 5500 m стойностите на двете налягания са два пъти по-ниски от тези при морско равнище, а при 8848 m те са около три пъти по-ниски.

Таблица 25.1. Стандартни стойности на атмосферното налягане и Po_2 при различни височини. Стойностите за Po_2 са изчислени за сух въздух.

Височина (m)	Атмосферно налягане (mm Hg)	Po_2 в атмосферен въздух (mm Hg)
0	760	159
1000	679	141
2000	605	125
3000	537	111
4000	476	98
5000	420	86
5500	394	81
7000	325	67
8848 Еверест	253	51

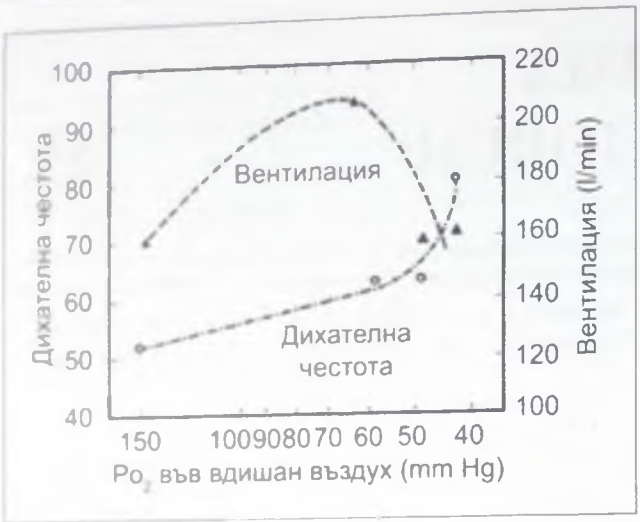
Функционални промени предизвикани от ниско Po_2

Човешкият организъм е отворена система, която съществува само свързана с околната среда. В неговите клетки протичат метаболитни процеси, които изискват непрекъсната доставка на O_2 от атмосферния въздух и белият дроб е първата част от тази „метаболитна машина", която влиза в директен контакт с външната среда. В него на нивото на алвеоларно-капилярната мембрана се осъществява газова обмяна на O_2 и CO_2, обемът на която зависи от метаболитните потребности на организма (физическа работа или покой). Чрез промяна на белодробната вентилация дихателната система осъществява адекватно снабдяване на клетките с O_2 и отстраняване на образувания от тях CO_2.

При всяко по-значително изкачване на височина, настъпва увеличение на белодробната вентилация. Това от една страна се дължи на повишен енергоразход предизвикан от физическото усилие, а от друга на намаленото налягане на заобикалящия въздух и по-ниските стойности на Po_2.

Резултатът от дишането на въздух с понижено Po_2 е спадане на Po_2 в кръвта и намалено снабдяване на клетките с O_2. В тъканите се развива състояние на кислородна недостатъчност, което се нарича *респираторна (хипоксична) хипоксия*. Тя предизвиква различни физиологични промени в дихателната и сърдечно-съдовата система крайният ефект, от които е увеличаване на доставката на O_2 до тъканите.

Промени в дихателната система. Хипоксията възбужда периферните химиорецептори, главно тези локализирани в каротидните телца, а последващият отговор е нарастване на белодробната вентилация. Този *хипоксичен вентилационен отговор* настъпва обикновено при достигане на височина от 3000 m, при която стойността на Po_2 в атмосферния въздух е около 111 mm Hg, а в алвеолите око-



Фигура 25.1. Графики, представящи зависимостта между белодробната вентилация, дихателната честота и Po_2. (Вентилационните промени и тези на дихателната честота не се дължат само на хипобарните условия, но и на голямото физическо усилие, което изкачването на височина изисква.)

до 65 mm Hg. Всяко следващо нарастване на хипоксията предизвиква експоненциално нарастване на вентилацията като максимална вентилация се достига при Po_2 в атмосферния въздух около 60 mm Hg, което отговаря на височина от около 6300 m. След този максимум вентилацията започва да намалява (Фиг. 25.1).

В белия дроб настъпват и други промени. Нарушава се газовата обмяна и намалява насищането на кръвта с O_2. Причините са в намалената дифузия на O_2, поради ниското Po_2 в заобикалящата среда и повишеното кръвното налягане в белодробния кръг на кръвообращението, което се предизвиква от респираторната хипоксия. Усложнението на белодробната хипертония е оток на белия дроб, който още по-силно влошава газовата обмяна.

От друга страна увеличената белодробна вентилация силно намалява Pco_2 в кръвта (*хипокапния*) и води до развитие на *респираторна алкалоза*, която понижава афинитета на хемоглобина към O_2 и намалява насищането на кръвта с O_2.

Промени в кръвта. Още в началото на изкачването на височина хемоглобиновата концентрация се увеличава и това се дължи на съпътстващата физическото усилие дехидратация на организма. При достигане на по-големи височини настъпва респираторна хипоксия, която стимулира продукцията на еритропоетин и производството на еритроцити. В резултат на това хемоглобиновата концентрация достига до 200 g/l. Тези промени в периферната кръв водят до увеличение на нейния вискозитет и съсирваемост, и до нарастване на вероятността за настъпване на инфаркт или венозна тромбемболия.

Промени в мозъка. Хипоксията потиска функциите на централната нервна система. Инцидентите, които се случват при изкачване на екстремни височини, вероятно се дължат на неправилна преценка, дължаща се на понижена мозъчна функция (Фиг. 25.2). При достигане на екстремни височини, безпомощното състояние на *диспнея* (влошено и мъчително дишане), което също се дължи на мозъчната хипоксия, влошава още по-силно състоянието на организма и забавя изкачването.

След завръщане при нормобарни условия мозъчната

Фигура 25.2. Ефекти на хипоксията върху централната нервна система.

функция се подобрява, но в някои случаи остават трайни изменения.

Други физиологични ефекти предизвикани от хипоксията. Респираторната хипоксия предизвиква многобройни физиологични ефекти, като едни от най-важните са намалена способност за извършване на физическа и умствена работа и нарушения в продължителността и качеството на съня.

С изкачване на височина, максималната кислородна консумация (МКК) на организма намалява и това се дължи на ниското Po_2 на вдишвания въздух. При височина от 3000 m тя е само 85% от МКК, а при 5000 m само 60%. На връх Еверест МКК е около 20% в сравнение с тази при нормобарни условия. Силно намалената максимална кислородна консумация е причина за намалената способност за извършване на физическа работа, израз на което е бързо нарастване на умората при изкачване на височина. Причината е в намаленото производство на енергия в митохондриите на клетките.

Интерес представлява фактът, че миокардният контрактилитет при здрави хора се запазва дори и при изкачване на екстремни височини.

При хипобарни условия, способността за извършване на умствена работа е силно намалена и влошена. Повечето от хората, работещи при височина 4000 m допускат много аритметични грешки, показват намалено внимание и обща умствена умора. При височина 1500 m нощното виждане се влошава, а при 5000 m то намалява с 50% (Фиг. 25.2). Настъпилите промените се обясняват с мозъчна хипоксия. При тези условия настъпват и силни нарушения на съня - чести събуждания предизвикани от внезапно спиране на дишането, сънуване на кошмари и др. Субективно, нарушенията на съня се възприемат като най-потискащите последствия от високопланинското изкачване.

Болести свързани с изкачване на височина

Остра планинска болест. Тя се развива при здрави лица, които извършват бързо високопланинско изкачване. Първият ден протича безсимптомно, но в следващите дни настъпват главоболие, гадене, световъртеж, възбуда, еуфория, затруднено дишане, отказ от храна, нарушения на съня и др. Най-вероятните причини за настъпването на острата планинска болест са респираторната хипоксия, респираторната алкалоза, голямото физическо усилие и ниската температура на въздуха. Острата планинска болест се развива при около 43% от алпинистите. След няколко дена симптомите отзвучават, но в повечето случаи

нарушенията на съня остават.

Хронична планинска болест. Тя се развива при продължителен престой на голяма височина. Физиологичните и патофизиологични промени, които настъпват са: покачване на еритроцитите и хематокрита; покачване на белодробното налягане; дилатация на дясната камера; спадане на периферното артериално налягане и сърдечна недостатъчност. Ако лицето не се пренесе на по-ниска височина - настъпва смърт.

Високопланински белодробен оток. Това е тежко състояние, което не винаги се предхожда от симптомите на острата планинска болест. Развива се от два до четири дена след изкачване на височина над 3000 m. Характерните симптомите на белодробния оток са: прогресивно влошаване на дишането; кашлица с отделяне на храчки; посиняване на устни (цианоза); покачване на телесната температура до 38,5 ^{0}C и др. Причината не е установена, но се свързва с белодробната хипертония, предизвикана от респираторната хипоксия.

Високопланински мозъчен оток. Това е най-злокачествената форма на острата планинска болест. Развива се при 1- 2% от хората достигнали височина 4500 m. Симптомите са обърканост, затруднено придвижване, промени в настроението, халюцинации, безсъние и смърт. Най-вероятната причина е вазодилатация на мозъчните съдове, предизвикана от респираторната хипоксия и преминаване на течност от капилярите към мозъчната тъкан.

Аклиматизация към ниско Po_2

Аклиматизацията към ниско Po_2 се развива при по-продължителен престой при тези условия и се дължи на активиране на различни физиологични механизми. След около 4 дневен престой при хипобарни условия, увеличената белодробна вентилация, предизвикана от хипоксията, започва бавно да намалява и това се дължи на покачване на Po_2 в артериалната кръв и на намаление на чувствителността на дихателния център.

Производството на еритропоетин, което рязко нараства с изкачването на височина, след около 4 дена започва да намалява. В резултат на неговата стимулация, след няколко дена започва увеличение на броя на еритроцитите в периферната кръв. Еритроцитозата се запазва толкова дълго, колкото е дълъг престоят на човека при тези условия.

Израз на аклиматизацията е и настъпилата частична компенсация на респираторната алкалоза, дължаща се на увеличена екскрецията на HCO_3^- от бъбреците.

В тъканите също настъпват компенсаторни промени. Броят на митохондриите и съдържанието на цитохромоксидазата в клетките нараства. В мускулите се увеличава количеството на миоглобина.

ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА ПРИ ХИПЕРБАРНИ УСЛОВИЯ

При спускане под вода човек попада в среда с *хипербарно* налягане, което се създава от тежестта на водния пласт разположен над тялото. Налягането, което пластът създава, зависи право пропорционално от неговата дебелина. В солените морета и океани на всеки 10 m дълбочина налягането нараства с 1 атмосфера. От това следва, че ако човек се спусне на 10 m под водата върху тялото му ще действа налягане от две атмосфери - едната създадена от тежестта на въздуха, а другата от тежестта на водния слой (Табл. 25.2). В сладководните басейни налягането нараства с 1 атмосфера на всеки 10,4 m дълбочина.

Подводните спускания предизвикват значителни промени в органите и функциите на човешкия организъм. Хипербарната среда повлиява най-силно изпълнените с газ пространства на човешкото тяло като намалява техния обем по начин, който е описан от закона на Boyle. Законът гласи, че при постоянна температура, произведението от обема (V) и налягането (P) на даден газ остава константна величина (P.V = const.). От това следва, че на 10 m под водата, обемът на въздуха в белия дроб ще бъде два пъти по-малък в сравнение с обема, който има при морско равнище, защото върху него ще действа налягане два пъти по-голямо. Съответно и парциалните налягания на газовете, съставящи този въздух ще бъдат два пъти по-високи.

Таблица 25.2. Стойности на налягането при различна морска дълбочина.

Дълбочина (m)	Налягане (атмосфери)
Моско равнище	1
10	2
20	3
30	4
40	5
50	6
90	10

Ефекти от високото парциално налягане на газовете върху човешкия организъм

При дишането на атмосферен въздух с повишено налягане, в човешкия организъм настъпват функционални промени, които се предизвикват от основните газове в атмосферата - азот и кислород.

Азотна наркоза. Азотът е основен съставляващ компонент (78%) на атмосферния въздух. Той е силно инертен газ, който при нормобарни условия преминава през течностите и тъканите на тялото, без да влиза в химични реакции с тях и без да повлиява функциите на организма. Когато водолазът се спусне под водата и започне да диша въздух с повишено парциално налягане на азот, при определени условия може да настъпи състояние наречено *азотна наркоза*. Това състояние се развива при спускане на дълбочина по-голяма от 25 m и се дължи на токсичния ефект на разтворения в кръвта азот. Азотната наркоза наподобява алкохолното опиянение. Типичните симптоми са еуфория, възбуда, намалена способност за извършване на прости задачи и накрая безсъзнание. Причината за настъпването на азотната наркоза не е напълно изяснена. Допуска се, че азотът блокира Na^+ - каналчета и провеждането на възбуждането в нервните клетки.

При изплуване на повърхността, симптомите на азотна наркоза изчезват.

Кислородна интоксикация (отравяне). O_2 е жизнено важен газ за човешкия организъм и липсата му води до смърт. Дишането обаче на въздух с високо съдържание на O_2 (> 21%), крие риск от предизвикване на *кислородна интоксикация*. Причината е, че увеличената доставката на O_2 до клетките води до вътреклетъчно образуване на големи количества супероксиден анион O_2^- (свободен радикал) и водороден прекис (H_2O_2), които клетките не успяват да отстранят.

Аналогично на по-горното, дишането на атмосферен въздух с повишено налягане (хипербарни условия) води до нарастване на количеството на физически разтворения в кръвта O_2, до увеличено снабдяване на клетките с O_2 и до образуване на голямо количество свободни радикали, които предизвикват увреждане на клетъчния метаболизъм и клетъчна смърт. Нервната система се уврежда най-силно. Симптомите при кислородна интоксикация са: гадене, мускулни конвулсии, дезориентация, нарушение на зрението и др. Може да настъпи смърт.

Декомпресия и декомпресионна болест

Бързото изкачване на водолазите от голяма дълбочина до повърхността причиняват *декомпресионна болест*. Тя се дължи на бързото спадане на налягането в заобикалящата среда, което води до бързо освобождаване на разтворените в клетките и кръвта газове под формата на газови мехурчета. Тези мехурчета предизвикват газова емболия (запушване) на кръвоносните съдове и нарушение на кръвообращението в органите. Лечението изисква бързо поставяне на пострадалия в камера под налягане и провеждане на бавна декомпресия.

ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗЛИЧНИ УСКОРЕНИЯ И УСЛОВИЯ НА БЕЗТЕГЛОВНОСТ

Гравитация, земно ускорение и гравитационни сили

Всички тела в природата, които имат някаква маса си взаимодействат като взаимно се привличат. Явлението се нарича *гравитация*, а силата му зависи от масата на телата и разстоянието между тях. Тъй като Земята има огромна маса тя е тази, която тегли всички тела към своя център. Силата на тегленето се измерва с ускорението, което предава на предметите. Стойността му е 9,8 m/s^2 и се нарича *земно ускорение* (*g*). Това означава, че ако се пренебрегне съпротивлението на въздуха, предметите свободно ще падат със скорост, която ще нараства с 9,8 m/s за всяка секунда от падането.

Според втория закон на Нютон за движението, силата (F) е равна на масата на тялото (m) умножена по ускорението (a), (F = m.a). С този закон може да се определи гравитационната сила, която Земята оказва на телата и тя ще бъде равна на масата на съответното тяло умножена по земното притегляне (F_1 = m. *g*). Като се опита да направи отскок на височина, всеки човек, може да усети тази гравитационна сила, която е насочена към центъра на Земята. Тя има големина равна на неговото тегло.

Земното притегляне въздейства на функциите на всички форми на живот в биосферата. Човешкият организъм, подобно на другите живи организми се е приспособил към това природно явление като е развил биологични структури и регулаторни механизми, чрез които да устоява на неговата сила.

Ефекти на високите ускорения върху човешкия организъм

Бързите промени в скоростта и посоката на движение на летателните апарати, увеселителните и други съоръжения създават различни по големина и посока сили, които действат върху човешкия организъм и променят неговите функции. Големината на всяка една сила, може да се определя чрез ускорението, което тя предава на тялото. В практиката, като единица мярка за сила се използва единицата наречена *g* - сила. 1g сила е тази, която предава на тяло с определена маса, ускорение равно на земното ускорение (9,8 m/s^2). Що се отнася до посоката на *g* силите, те се означават като положителни (+ *g*), когато действат от главата към краката и като отрицателни, когато действат от краката към главата (-*g*) (Фиг. 25.3).

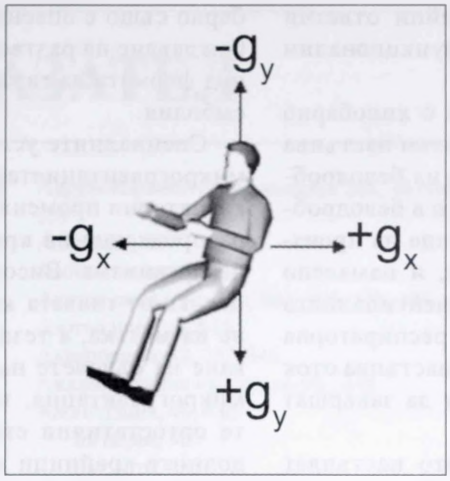
Устойчивостта на организма на *g* силите зависи от тяхната големина, продължителност и посока на действие. Под въздействие на тези сили меките тъкани, които изграждат човешкото тяло се деформират и огъват, но твърдият череп при локално въздействие, може да издържи на голям натиск. Прилагането, обаче на постоянна сила от порядъка на 15 *g* в продължение на минути и часове води до смърт.

Ефектите от прилагането на *g* силите върху организма са най-значителни върху кръвообращението. При сила, създаваща ускорение по-голямо от + 5 g (излитане на космически кораб) и вертикално положение на тялото, налягането на кръвта в краката нараства петкратно, което води до разширение на кръвоносните съдове в тази област на тялото и пренасочване на кръвта от горната част на тялото към долната. В резултат на това преразпределение мозъкът се обезкървява. След около 5 секунди зрението се влошава, появява се „черна пелена" пред очите и настъпва загуба на съзнание. Ефектите от + *g* силите успешно се предотвратяват чрез употребата на антигравитационни костюми, които имат двойни стени и съдържат вода или въздух под налягане. Налягането в тях се регулира така, че да притискат корема и краката със сила, пропорционална на приложената *g* сила. Това намалява венозната задръжка в краката и помага за поддържане на необходимата венозна набавка към сърцето и нормалното кръвоснабдяване на мозъка.

Ефектите от действието на - *g* силите върху тялото са по-малко драматични. Под въздействието на - *g* силите настъпва повишение на мозъчното артериално налягане. В резултат на това настъпва значително кръвонапълване на съдовете на главата и шията, появяват се капилярни кръвоизливи около очите, силна пулсираща болка в главата, обърквание и „червена пелена" пред очите. Въпреки голямото повишение на мозъчното артериално налягане, съ-

довете на мозъка не се разкъсват, тъй като настъпва съпътстващо повишение на интракраниалното налягане в резултат на придвижване на цереброспинална течност към главата. Тази течност предпазва стените на кръвоносните съдове от разкъсване, действайки като възглавница разположена около мозъка.

Поносимостта на *g* силите, действащи напречно на тялото е много по-голяма, отколкото при силите, приложени по оста на тялото. Човешкият организъм може да понесе в продължение на няколко минути, сила равна на 17*g*, ако тя действа в посока гръден кош - гръб и само сила 11*g*, ако тя действа в посока гръб - гръден кош. Ето защо, по време на излитане космонавтите заемат положение, при което *g* силите да действат в посока гръден кош - гръб.



Фигура 25.3. Посока на действие на *g* силите представени в двуизмерна координатна система.

Фигура 25.4. Промени в разпределението на кръвта в човешкото тяло в условията на нормална гравитация (ляво) и в условията на мокрогравитация (дясно).

Ефекти на микрогравитацията и високите ускорения върху човешкия организъм

Липсата на гравитационно поле в космическото пространство прави тялото на човека безтегловно, тъй като теглото е продукт от земното ускорение и неговата маса. Орбитата, в която космическите кораби обикалят около Земята създава микрогравитационни условия. Тези условия предизвикват функционални и морфологични промени в телата на космонавтите, които известно време след завръщането на Земята изчезват.

Промени в разпределението на кръвта в сърдечно-съдовата система. На Земята човек прекарва по-голямата част от денонощието в право или седнало положение и това е причина голяма част от кръвта му да се намира в долната част на тялото. За да поддържа нормално кръвно налягане и в горната половина на тялото, както и при всяка промяна в положението си, организмът си е изработил рефлексни и хормонални механизми, чрез които да осъществява нормално кръвообращение на всички органи.

В условията на микрогравитация, при много силно намалено влияние на земното притегляне, настъпва преразпределение на кръвта в сърдечно-съдовата система, т.н. *изместване на течностите*. Количеството на кръвта в долните крайници намалява и краката изтъняват, стават т.н. „птичи крака". Обратно, в горната част на тялото кръвта се увеличава като най-силно е увеличението в областта на шията и лицето. Появява се т.н. „подпухнало лице" (Фиг. 25.4). Очите се зачервяват и шийните вени изпъкват. Към това се прибавя главоболие и запушване на носа. Преразпределението на кръвта и липсата на ортостатични стимули води до намалена секреция на ренин, алдостерон и антидиуретичен хормон, и до обезводняване на тялото.

Промени в опорно-двигателната система. Опорно-двигателният апарат поддържа вертикалното положение на тялото и се „противопоставя" на земното притегляне. Липсата на обичайните при земните условия физически натоварвания води до атрофия на мускулатурата, особено на тази на долните крайници. Тъй като гръбначният стълб вече не се компресира от земното налягане, прешлените му слабо се раздалечават и дължината на тялото нараства. Лигаментите и мускулите на гърба се отпускат и това е причина космонавтите често да се оплакват от болка в гърба.

След около 10 дена в космоса, съдържанието на калция и фосфатите в костите намалява с 3,2%. Загубата на част от тези минерали води до намаление на плътността на костите и до остеопороза, а усилената им екскреция чрез урината до образуване на бъбречни камъни. Космонавтите в голяма степен предотвратяват тези последствия от микрогравитацията чрез ежедневно извършване на усилени натоварвания, обичайно чрез велоергометър или тредмил (движеща се пътечка).

Промени в други системи. Намалената мускулна работа води и до намалено производство на еритроцити и до развитие на анемия. Формата на еритроцитите се променя като от биконкавна става сферична.

В космоса, липсата на вестибуларна и соматосетивна информация води до загуба на равновесие и правилна ориентация. Единствената информация, която помага на космонавтите да се ориентират в пространството около тях е тази, която получават чрез зрителната система.

Около 60 - 70% от космонавтите развиват т.н. *космическа болест*. Тя протича с гадене, виене на свят и повръщане, които продължават два или три дена.

При завръщане на Земята размерът и функциите на тялото се нормализират.

Обобщение

Човешкият организъм е напълно приспособен към всички фактори на заобикалящата го среда. Поставен обаче при специални условия, като намалено или повишено барометрично налягане, микрогравитация и

високи ускорения, той развива необичайни ответни реакции и в него настъпват характерни функционални промени.

Така например при попадане в среда с хипобарно налягане, в клетките на човешкия организъм настъпва хипоксия, която предизвиква нарастване на белодробната вентилация, покачване на налягането в белодробния кръг на кръвообращението, увеличение на производство на еритропоетин и еритроцити, и намалено енергопроизводство в клетките. Хипервентилацията от своя страна, води до развитието на респираторна алкалоза. Ако хипоксията е много тежка настъпва оток на белия дроб и на мозъка, които могат да завършат със смърт.

Съвсем различни са промените, които настъпват в организма, когато той попадне в хипербарна среда. Вдишването на въздух с повишеното P_{N_2} и повишеното P_{O_2} води до развитието съответно на азотна наркоза и кислородна интоксикация. И двете състояния са много опасни и могат да предизвикат смърт. Бързата промяна на барометричното налягане - от хипербарно до нормобарно също е опасна, защото предизвиква бързо освобождаване на разтворените в клетките и кръвта газове под формата на газови мехурчета и развитие на газова емболия.

Специалните условия, които високите ускорения и микрогравитацията създават, предизвикват трети вид характерни промени, които се дължат най-вече на преразпределяне на кръвта в сърдечно-съдовата система на организма. Високите ускорения, които действат в посока от главата към краката водят до обезкървяване на мозъка, а тези с обратна посока до кръвонапълване на съдовете на главата и шията. В условията на микрогравитация, поради отсъствието на нормалните ортостатични стимули, количеството на кръвта в долните крайници намалява и краката изтъняват, а в горната част на тялото кръвта се увеличава и лицето подпухва. Това преразпределяне на кръвта води до намалена секреция на ренин, алдостерон и антидиуретичен хормон, и до обезводняване на тялото. В опорно-двигателния апарат настъпва остеопороза и атрофия на мускулите.

Литература

1. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology - 11th ed. Elsevier Inc, Philadelphia, Pennsylvania, 2006.
2. Peacock A. Oxygen at high altitude. BMJ, 317:1063-1066, 1998.
3. Schoene R. Limits of human lung function at high altitude. J Exp. Biology, 204: 3121-3127, 2001.

АЗБУЧЕН УКАЗАТЕЛ

А

α-актинин, 66
α-амилаза, 223, 229, 231
Авитаминоза, 265
Автокринна регулация, 341
Автоматия, 48, 79, 112
Авторегулация на бъбречен кръвоток, 287
Агути-свързан пептид, 252, 372, 507
Адаптация, 407, 442, 443
  към светлина, 442, 443
  на рецепторите, 407
Адаптивна термогенеза, 260
Адекватен дразнител (стимул), 406
Аденилатциклаза (аденилилциклаза), 27, 343, 348
Аденозин, 485, 486, 493
Аденохипофиза, 347-351,
адренокортикотропен хормон, 248, 347 - 348, 359-360, 504
  гландотропни хормони 347 - 348
  гонадотропни хормони, 348
  гонадотропин-освобождаващ хормон, 348, 504
  допамин, 351
  ефекторни хормони, 347
  инсулиноподобен растежен фактор I и II, 348, 505
  инхибиращи хипофизиотропни пептиди, 345
  лутеинизиращ хормон, 348, 375-379, 381-383, 390, 391
  кортикотропин-освобождаващ хормон, 348, 360, 504
  меланокортинов рецептор, 359, 360
  меланоцитостимулиращ хормон, 348
  обратна връзка (дълга, къса), 344
  освобождаващи хипофизиотропни пептиди, 345
  парвоцелуларни хипоталамични неврони, 345
  пролактин, 350-351
  пролактин-инхибиращия фактор, 351, 505
  пролактин-освобождаващ пептид (фактор), 351, 504
  пролактинов рецептор, 350
  проопиомеланокортин, 348, 507
  рецептори за соматотропен хормон, 347-348
  соматотропен хормон, 347- 351
  соматотропин-освобождаващ хормон, 349, 505
  соматостатин, 349
  тиреостимулиращ (тиреотропен) хормон, 347-348
  тиреотропин-освобождаващ хормон, 348, 351, 504
  фоликулостимулиращ хормон, 348, 376-377, 379, 382, 383, 391, 392
Адиадохокинезия, 477
Адипокини, 254, 255
Адипонектин, 255, 505
Адреналин и норадреналин, 146, 248, 255, 361-362, 535
Адренокортикотропен хормон, 248, 347-348, 359
Азотемия, 299
Азотен баланс, 249
Азотен оксид, 62, 292, 303, 304, 378, 493
Азотна наркоза, 545
Аквапорини, 18, 345-346
Аклиматизация към ниско Po_2, 545
Акомодация, 48, 432
  на нерва, 48
  на окото, 432
Акромегалия, 350
Аксонален транспорт, 397
Аксонно хълмче, 397
Активен транспорт, 19
  антипорт, 22
  вторично активен, 21
  първично активен, 19
  симпорт, 21
  Активини, 378, 381
Активни зони (на пресинаптичната мембрана), 53
Актин, 66, 398
Актомиозин, 68
Акционен потенциал, 44
Албуминурия, 294, 300
Алвеоларна вентилация, 169, 537
  уравнение на, 170, 181
Алвеоларни макрофаги, 164
Алвеоларни сакове,162
Алвеоларни ходове, 162
Алвеоларно газово уравнение, 181
Алвеоларно мъртво пространство, 185
Алвеоларно налягане, 170
Алвеоларно пространство, 162
Алвеоли, 164
Алдостерон, 291, 293, 356-357, 456
Алексия с аграфия, 520
Алкално-киселинно равновесие, 284, 292, 293, 318, 328
Амакринни клетки, 435
Активини, 378, 381
Амиелинови влакна, 49
Амигдала, 510, 524
Амилорид-чувствителни каналчета, 292, 293, 456
Аминоацидурия, 249
Аминопептидаза, 230
Амнезия, 510, 525
  антерограда, 511, 525
  ретрограда, 510, 525
  Амплитудно кодиране, 396, 407
Анатомично мъртво пространство, 162, 169
Ангиотензин II, 289, 303, 306, 326, 359, 369, 456
Ангиотензин конвертиращ ензим, 302, 303, 370
Андроген-свързващ белтък, 377
Андрогени, 353, 356
Андростендион, 353
Анорексигенни пептиди, 261, 372
Аносмия, 450
Антерограден аксонален транспорт, 397, 398
Антеролатерална система, 415
Антидиуреза, 300, 303
Антидиуретичен хормон (вазопресин), 292, 293, 294, 298, 305, 325, 326, 327, 345-347, 456, 502
Антидромно провеждане, 51
Антикоагуланти, 104
Антиноцицептивна система, 421
Антитромбин, 105
Анурия, 300
Аортни телца, 196
Апикално/базална полярност, 234
Аполипопротини, 236
Арахидонова киселина, 28, 341
Артериален барорефлекс, 147, 533
Артериална система, 133-137
пулсова вълна, 135, 135
Артериални барорецептори (каротидни, аортни), 147, 148
Артериални химиорецептори, 147
Артериална хипертония, 137, 369, 360, 371
Артериална хипотония, 137, 360
Артериално налягане 135
  диастолно, 136
  нормални стойности, 136
  общо съдово съпротивление, 136, 152, 153
  пулсово налягането (амплитуда на налягането), 136
  регулация, 146-151
  систолно, 136
  средно, 135
  фактори, определящи артериалното налягане, 135 - 136
Артикулация, 162
Аскорбинова киселина, 268
Аскорбат, 268
Асоциативни зони, 408, 409, 515
  лимбична, 514, 517
  парието-темпоро-окципитална, 514, 516
  префронтална, 514, 515
Астигматизъм, 433
Астроцити, 400
Атриален натриуретичен пептид, 292, 306, 326, 370, 502
Афазия, 521
Аферентни пътища (сетивни системи), 408
Ахалазия, 213
Ацетилхолин, 59, 60

Б

Бавни мускулни влакна, 76
Бавновълнов сън, 483
Базални ядра, 426
Безвкусен диабет, 300, 346
Базиларна мембрана, 425
Безтегловност, 547
Безусловни рефлекси, 402
Белодробен паренхим, 161
Белодробна вентилация, 160
  нарушения на, 180
Белодробни капацитети, 169
Белодробни обеми, 168
Белодробно кръвообращение, 155,156
  алвеоларни съдове, 156

екстраалвеоларни съдове, 156
Бери-бери, 268
Биливердин, 244
Биливердинредуктаза, 244
Билирубин (директен, индиректен), 244
Бинаурикуларен слух, 430
Биогенни амини, 60
Биоелектична активност на мозъка, 480
Биологични ритми, 487
Биполярни клетки (on- и off-), 436, 437
Бодрост, 480
Болест на Адисон, 360
Болка, 419, 421
первична (бърза), 419
вторична (бавна), 419
висцерална болка, 421
отразена (пренесена), 421
Болкови рецептори (ноцицептори), 414, 415
Ботулизъм, 53
Брадикинин, 304, 370, 414, 415
Бременност, 385, 386, 387
Бронхи, 162
Буферни системи, 331, 330
хидрогенкарбонатна, 331, 330
фосфатна, 331
белтъчна, 331
хемоглобинова, 331
Бъбречна регулация на pH, 335, 333, 334
хидрогенкарбонатен механизъм, 335
фосфатен механизъм, 335
амониев механизъм, 336
Бъбречен кръвоток, 287, 303
авторегулация, 287
Бъбречни нерви, 286
Бъбречни простагландини, 304
Бързи мускулни влакна, 76
Бързовълнов (парадоксален) сън, 483
Бягаща вълна, 426

В

Ваго-вагален рефлекс, 207
Вазопресин (виж антидиуретичен хормон)
Вдишване, 166
Вегетативна нервна система (ВНС), 491-502
адренергични рецептори, 497
ацетилхолинови рецептори, 497
вегетативни рефлекси, 501, 502
ефекти след денервация, 501
места без двойна инервация, 495
медиатори, 496, 502
надбъбречна медула, 502
отговори на ефекторните органи, 497
особености на симпатиков и парасимпатиков дял, 493, 496
парасимпатиков дял, 492
симпатиков дял, 491
симпатикова алармена реакция, 503
тонус на ВНС, 500
Вегетативни рефлекси, 501, 502
предсърдни рефлекси, 501
рефлекс на Безолд-Яриш, 502
рефлекс на Бейнбридж, 502
Везикулни протеини, 53
Вено-артериален шънт, 164, 183, 184
анатомичен, 164
физиологичен, 184
Вентилаторен еквивалент на кислорода, 535
Вентилаторен праг, 536
Вентрален зрителен поток, 516
Вентрална респираторна колона, 188, 189
Вергентни движения, 446
Вестибуларен нистагъм, 467
Вестибуларни рефлекси, 467
вестибулоспинални рефлекси, 467
вестибулошийни рефлекси, 467
Вестибуларни ядра, 466, 467
Вестибулоспинален път, 466
латерален, 466
медиален, 466
Видове мускулни влакна, 76
Вили, 208, 234
Виментин, 398
Високопланински белодробен оток, 545
Високопланински мозъчен оток, 545
Висцералнен тип гладки мускули, 78
Висцерална плевра, 161
Висши (интегративни) функции, 515 - 529
Витален капацитет, 169
Витамини, 265-269
витамин А, 265
витамин B_1, 238, 268
витамин B_2, 238, 268
витамин B_3, 238, 268
витамин B_6, 238, 269
витамин B_9 (фолиева киселина), 238, 269
витамин B_{12}, 238, 269
витамин С, 238, 268
витамин D, 267, 321, 367
витамин Е (токоферол), 267
витамин Н (биотин), 269
витамин К, 268
пантотенат, 238, 269
Вкусови брадавици (папили), 452
Вкусови луковици, 452, 453
Вкусови рецепторни клетки (вкусови рецептори) 439, 440 (фиг)
Вкусови усещания, 453
Влакнини, 264
Внимание, 515, 519
Водна диуреза, 303
Водна интоксикация, 358
Воден баланс, 283, 314
Волеви движения, 471, 517
Временна сумация, 58
Втори посредник, 26, 27, 29, 55, 343
Вторични зрителни зони, 441
Вторични корови зони, 408
Вторични полови белези, 378, 382
Вторични рецептори, 406
Вторично активен транспорт, 21, 22, 288, 333
Второкачествени белтъци, 264
Вулнерабилен период, 112
Въглеоксихемоглобин, 188
Възбуден постсинаптичен потенциал, 57
Възбудимост, 39
Възбудни (on-) зони (на рецептивното поле), 409
Възбудно-проводна система, 109, 112, 113
автоматия, 112
атриовентрикуларен възел, 112, 113
влакна на Пуркиние, 111, 112, 113
пейсмейкърен потенциал, 112
пейсмейкърни канали, 112
синусов възел, 112, 113
снопче на Хис, 112, 113
спонтанна деполяризация, 112
Възбуждане, 39, 44
Възвратно задържане, 403, 404
Въздушен поток, 176
промени при спокойно дишане, 176
промени при форсирано дишане, 176
Външни първични аферентни неврони, 206
Вътрешен фактор на Castle, 227
Вътрешна температура, 538
Вътрешни първични аферентни неврони, 206

Г

Газова дифузия, 180, 181, 536
в белите дробове, 181, 536
в тъканите, 181, 536
физични закономерности, 180
Галакторея, 350, 504
Гама-аминомаслена киселина, 62, 351, 477, 485
Гаметогенеза, 375
Ганглийни клетки (on- и off-), 436
Гастрин, 215, 221
Гастро-ентерален рефлекс, 216
Гастро-илиачен рефлекс, 216
Гастро-инхибиращ пептид, 215, 221
Гастропареза, 215
Генератор на дихателния ритъм, 191
Герминативни клетки, 375
Гигантизъм, 350
Главни клетки, 226
Главни слюнни жлези, 222
Глад, 372, 505
Гладки мускули, 77
висцералнен тип, 78
дискретен тип, 78, 377
Гласообразуване, 162
Глаукома, 432
Гликогенолиза, 247, 539
Гликолиза, 247, 531, 539
Глицин, 62
Глия, 399
Гломерули (в обонятелната луковица), 451
Гломерулна филтрация, 287, 301
Гломеруло-тубулен баланс, 305
Глутамат, 61, 427, 436, 457
Глутамат - глутаминова совалка, 400
Глутатион, 243
Глюкагон, 247-248, 255
Глюкозен праг, 290
Глюкозни преносители 2 и 5, 234, 247, 248
Глюкозозависим инсулинотропен полипептид, 221
Глюкозурия, 248, 290, 299, 364
Глюкокортикоиди, 248, 251, 255, 305, 354, 355, 356, 357, 358
Глюконеогенеза, 248, 255, 538
Глюкорецептори, 249
Глюкуронилтрансфераза, 244
Глюкостатичен механизъм, 248, 506
Глюкостатична функция, 248
Гол и Бурдах снопове, 415
Гонади, 375
Гонадолиберин, 504
Гонадотропни хормони, 344, 347-348
Горен мотоневрон, 465
Горен оливарен комплекс, 428
Граафов фоликул, 381
Гравитация, 546
Градуални отговори, 407
Грелин, 349-350, 372, 506, 508
Гуанилатциклаза, 29, 370, 377, 435, 443
Густдуцин, 455
Гълтане, 213

Д

Двигателна единица, 74
Двигателни неврони (мотоневрони), 395
Двойна реципрочна инервация, 464
Двойно виждане, 448
Двойно опонентни клетки (цветно зрение), 445
Двуочно (бинокулярно) зрение, 447
Дебит, 175, 197
Дебитно-обемна крива, 177
Дезинхибиция (снемане на задържането), 404
Декомпресионна болест, 546
Декортикационна ригидност, 468
Дендритни шипчета, 396
Дендритни клетки, 97
Деполяризация, 41
Дерма, 310
Дерматом, 421
Десинхронизация, 481
Десмозоми, 109
Дефекация, 217
Дехидроксиаскорбинова киселина, 268
Децерабрационна ригидност, 469
Диацилглицерол, 27, 343
Дивергенция, 403, 446
Дизметрия, 476
Динеин, 398
Дипептидази, 231, 232
Дирекционална чувствителност, 418, 439
Дискретен тип гладки мускули, 78, 377
Дислипидемия, 254
Дисменорея, 384
Дисоциационна крива на CO_2, 189
Диспаратност, 447
Диспнея, 544
Дисфагия, 214
Диуреза, 369
Диуретици, 308
Дифузионен капацитет, 182, 536
Дифузия (проста), 20
Дифузия (улеснена), 20
Дихателен обем, 168, 535
Дихателен център, 191, 192, 537
  влияния върху, 193
  генериране на дихателния ритъм, 191
Дихателен цикъл, 166
Дихателна регулация на pH, 331, 332
Дихателна честота, 169, 535
Дихателни мускули, 160, 167
Дихателни пътища, 161, 162, 175
  генерации, 161, 162
  горни, 161
  долни, 161
  проводна зона, 161
  респираторна зона, 162
  функции на, 162, 163
  съпротивление, 175, 176
  методи за оценка съпротивлението, 178
Дихателно обменно отношение, 181, 536
Дихидроксихолекалциферол, 266
Дихидропиридинов рецептор, 43, 70
Дихидротестостерон, 374, 377
Дишане, 160, 176, 197
  апнеустично 199
  атаксично 200
  етапи на, 160
  периодично, 199
  форсирано, 176
Докозахексаенова киселина, 265
Долен мотоневрон 465
Доминантна хемисфера, 520
Донаново равновесие, 23
Допамин, 60, 349, 477
Допълнителна двигателна кора, 471
Допълнителна следработна кислородна консумация, 533
Дорзална респираторна група, 191
Дорзален зрителен поток, 516
Дразнимост, 39
Дразнител (стимул), 39, 414
Дълбока сетивност, 413
Дълготрайна депресия, 526
Дъвкане, 213
  център на, 213
  цикъл на, 213
Дълготрайна потенциация, 525
  AMPA рецептори и, 525
  NMDA рецептори и, 525
Дъмпинг синдром, 215

Е

Единично мускулно съкращение, 71
Едно-опонентни клетки (цветно зрение), 444
Ейкозапентаенова киселина, 265
Ейкозаноиди, 265
Екзолфтам, 354
Екзоцитоза, 23, 53, 341
Екзопептидази, 233
Експираторен резервен обем, 168
Експираторни мускули, 168
Експириум, 166
Екстерорецептори, 411
Екскреция на H^+ с урината, 333
Екскреция на екзогенни вещества, 296
Екстракардиална регулация на миокарда, 126 -129
Екстрапирамидна системи, 472
Екстрафузални мускулни влакна, 461
Екстрацелуларна течност, 314, 325, 327, 328
Екстрацелуларни колагенази, 319
Ексцентрични съкращения, 74
Еластаза, 229, 232
Електричен градиент, 19, 39
Електрически синапси 51
Електровъзбудими мембрани, 41
Електроенцефалограма, електроенцефалография, 480, 484
  α-вълни (α-ритъм), 480, 484
  β-вълни (β-ритъм), 480
  δ-вълни (δ-ритъм), 480, 484
  q-вълни (q-ритъм), 480, 484
Електрокардиография, 113 -116
  AB-проводно време, 114, 116
  атриовентрикуларен блок, 116
  бедрен блок, 116
  дихателна аритмия, 115
  екстрасистола, 115, 116
  камерно мъждене, 116
  "кръжащо" възбуждане,115-116
  отвеждания,114
  предсърдно мъждене, 116
  произход на основните ЕКГ вълни и зъбци, 113-115
  пристъпна камерна тахикардия, 116
  пристъпна надкамерна тахикардия, 116
  "реентри" механизъм, 115-116
  синусова аритмия, 115
  средна електрична ос на сърцето, 115
  "тригерирана" активност, 115
Електромагнитни рецептори, 433, 434
Електромиограма, 71
Електромиография, 71
Електроневъзбудими мембрани, 41
Електротонични потенциали, 43
Електрохимичен градиент, 19, 39
Емоции, 508, 516
Емулгиране на мазнини, 233
Ендемична гуша, 270, 355
Ендемичен кретенизъм, 270, 355
Ендогенни опиати, 63, 375, 422
Ендоканабиноиди, 62, 345
Ендокринна регулация, 341-344
  автокринна, 341
  неврокринна, 341
  паракринна, 341
Ендокохлеарен потенциал, 425
Ендолимфа, 425, 466
Ендопептидаза, 232
Ендорфини, 63, 422
Ендотелини, 145, 146, 283, 304, 371
Ендоцитоза, 23, 293
Енергиен еквивалент на кислорода, 258
Енергийно равновесие, 257, 252
Енкефалини, 63, 421, 422, 477
Ентерална нервна система, 205
Ентероендокринни клетки, 204, 226
Ентерокиназа, 228, 229
Ентерохепатална циркулация (на жлъчни киселини), 240
Ентерохромафинподобни клетки, 221
Ентероцити, 204
Епидермис, 310
Епиталамус, 508
Епифиза, 341, 371, 509
Ерекция, 378
Еритропоетин, 94, 284, 370, 509, 545
Еритроцити, 85
Ергокалциферол, 266
Естрадиол, 382
Естриол, 382, 387
Естрогени, 254, 3745, 392
Естрон, 382
Ефект на Бор, 187
Ефект на Холдейн, 190
Ефективни осмоли, 23
Ефективно филтрационно налягане в системните капиляри, 138
Ефекторен ензим (отговорен за втори посредник), 26, 55, 56
Ехокардиография, 125
Еякулация, 375, 378

Ж

Жажда, 368
Желатиназа, 232
Желязо-свързващ белтък, 238
Жизнена вместимост, 168
Жлъчни киселини (соли), 229, 230, 243
Жълто тяло, 382, 385

З

Зависими от лиганд канали 18
Зависими от потенциала канали, 41, 42
Зависимост дължина-напрежение, 72, 119, 120

Зависимост налягане-обем, 172, 173
на белите дробове, 172
на гръдния кош, 174
на дихателната система, 174
Зависимост сила-скорост, 74, 120
Задни снопове - лемнискус медиалис (система), 415
Задържен постсинаптичен потенциал, 57
Задръжни (off-) зони (на рецептивното поле), 409, 418
Задръжни медиатори, 59
Залъгомашна жлеза, 362 - 367
алфа-клетки, 362
амилин, 367
бета-клетки, 362
глюкагон, 362, 366 - 367
глюкагонов рецептор, 366
глюкозни преносители, 363-364
глюкозурия, 365
делта-клетки, 362, 367
захарен диабет, 365
инсулин, 363-366
инсулиназа, 363
инсулино-глюкагоново отношение, 367
инсулинов рецептор, 363
лангерхансови острови, 362
панкреатичен полипептид, 362, 367
регулация на секрецията на глюкагон, 366
регулация на секрецията на инсулин, 365
свързващ пептид (С-пептид), 363
соматостатин, 367
физиологични ефекти на глюкагона, 366
физиологични ефекти на инсулина 363-364
хиперликемия, 365
хипогликемия, 365-366
хиперинсулинемия, 364
Задържане, 404, 391-2, 392, 449
възвратно, 404
латерално, 404
постсинаптично, 404
пресинаптично, 404
реципрочно, 404
Закони 20, 46, 50, 51, 167
„всичко или нищо", 46
за двупосочното провеждане, 50
за изолираното провеждане, 51
за физиологичната цялост, 50
на Лаплас, 120, 171
на Поазьой, 130-131
на Фик, 20
Затлъстяване, 261
Захараза, 231
Звездовидни клетки 462
Звукова вълна, 422, 423
Звуково налягане, 423
Земно ускорение, 546
Зона (поле) на Брока, 395, 470, 516, 520
Зона на Вернике, 395, 520
Зона на комфорт, 273
Зрителен пигмент, 434
Зрителна острота, 443, 444
Зрителна реакция на приземяване, 469

И

Издишване, 166, 177
спокойно, 166
форсирано, 177
Изтъчване, 274, 275
Изометрични съкращения, 72, 119, 120
Изоосмотична реабсорбция, 289
Изотоничен разтвор, 23
Изотонични съкращения, 72, 119, 120
Изпарение, 274, 275
Изпотяване, 274, 275, 276
Изпреварваща регулация, 35
Изпълнителен орган (ефектор), 401
Имунитет, 96, 508
вроден, 96
придобит, 97
Имуноглобулин А 163
Индекс на телесна маса, 260
Инициализация на движенията, 460
Инозитолтрифосфат, 27, 28, 342, 450
Инспираторен капацитет, 169
Инспираторен резервен обем, 168
Инспираторни мускули, 167
допълнителни, 167
задължителни, 167
Инспириум, 166
Инстинкти, 402
Инсулин, 248, 250, 255, 363-366
Инсулиноподобни растежни фактори (соматомедини), 251, 348-349, 504
Интегративни функции (на нервната система), 515
Интенционен тремор, 476
Интеркаларни дискове, 110
Интеркаларни клетки, 284, 291, 333
Интерлевкини, 94, 311, 359, 371, 414
Интернализиране на рецептори, 342
Интерорецептори, 491, 501
Интерстициална течност, 313
Интестинални клетки на Кахал, 210
Интестино-интестинален рефлекс, 216
Интракардиална регулация на миокарда, хетерометрична и хомеометрична, 126
Интраплеврално пространство, 161
Интрафузални влакна, 461
Интрацелуларна течност, 304, 314
Интерстициална течност, 304
Инхибини, 376, 378, 382
Ипсилатерална реципрочна инервация, 461

Й

Йонни помпи, 18
Йонни канали, 17, 18, 42-43, 55-6, 395, 401
активация на, 42
инактивация на, 42
калиеви 42, 111, 427
калциеви, 43, 111, 427
лигандзависими, 56
механозависими, 18, 395
натриеви, 42, 111
нерегулируеми, 18
потенциалзависими, 55-6
термочувствителни, 401
Йонотропни рецептори, 54

К

Кавеоли, 77
Калбиндин, 236
Калдезмон, 77, 79
Калидин (лизилбрадикинин), 370
Каликреин, 369
Каликреин-кининова система, 304, 369
Калмодулин, 29, 77, 343
Калсеквестрин, 69
Калциеви канали, 43, 111
Калциево-фосфатна обмяна, 318
Калций активирани хлорни каналчета, 218
Калций-калмодулин-зависими протеинкинази, 30
Калцитонин, 321, 351, 355, 367
Калцитонин-ген свързващ белтък, 421
Калцитриол, 266, 322
Канали (в сетивните системи), 409
Капсаицин, 455
Карбаминохемоглобин, 87, 189
Карбоанхидраза, 269, 296, 295, 332
Карбоксипептидаза, 229, 231, 232
Карбоксихемоглобин, 87
Кардиомиоцит, 109-112
абсолютен (ефективен) рефрактерен период, 111
акционен потенциал, бавен, бърз (тип "плато"), 111-112
бърз натриев канал, 110
десмозоми, 109-110
електрични синапси (цепковидни) връзки, 109-110
интеркаларен диск, 109
калиев изправителен канал, 110-111
калиеви канали, 110-111
калциев канал от L-тип, 110, 112
калциев канал от Т-тип, 112
конексини, 109-110
конексони, 109
относителен рефрактерен период , 111
саркоплазмен ретикулум, диади, 109
супернормален период, 111
Т-тубулна система в кардиомиоцита, 109
Каротени, 266
Каротидни телца, 196
Касета, свързваща АТФ, 21
Каталлексия, 486
Катаракта ("перде"), 433
Катерещи се влакна, 474
Катехоламини, 361-362, 365
Кафява мастна тъкан, 276
Кашлица, 163, 198
Квашиуоркър, 249, 264
Квинони, 268
Кетонови тела, 242, 249
Кинезин, 398
Кинестезия, 413
Кинини, 283, 369, 421
Кислороден дефицит, 532
Кислороден дълг, 532
Кислороден капацитет на хемоглобина, 188
Кислородна интоксикация, 546
Кислородна консумация, 186, 532
Кислородна потребност, 532
Кислородна сатурация на хемоглобина, 186
Кихане, 164
К-комплекси, 481, 484
Клатрин, 398
Клаудин, 16, 25
Клетки на Панет, 204
Клетки на Пуркиние, 473, 474
Клетки на Шван, 49, 399
Клетъчен имунитет, 98
Клетъчна мембрана, 16
апикална, 24
базолатерална, 24
двойнолипиден слой на, 16

интегрални белтъци на, 17
мембранни белтъци на, 17
Климактериум (менопауза), 392, 401
Клирънс, 301, 302, 303
Клирънс на свободната вода, 303
Когнитивни функции, 393
Кодиране на информацията, 410
Кожа, 310
цвят на кожата, 312
функции на кожата, 312
Кожно кръвообращение, 157, 310
Коластра 389
Колбички, 432, 434
Колипаза, 233
Колонка (корова), 441
Конвекционален транспорт, 19
Конвекция, 274
Конвергенция, 402
Конгенителен мегаколон, 217
Конексони, 52, 110,
Кониоцелуларни неврони, 432
Консолидация на паметта, 524
Константа на време, 44
Константа на дължина, 44
Конститутивна секреция, 341
Контралатерална реципрочна инервация, 462
Концентрични съкращения, 74
Корови зони, 395, 408
Корови представителства, 406, 408, 417, 419
Коронарно кръвообращение, 153, 154
авторегулация, 154
кислородна консумация в миокарда, 153
местна регулация, 154
нервна регулация, 154
Кортиев орган, 425
Кортизол, 251, 488, 539
Кортикализация на функциите, 393
Кортикобулбарен път, 471
Кортико-папиларен осмотичен градиент, 296, 298
Котрансмитери, 59, 420
Кортикоспинален път, 471
вентрален, 471
латерален (порамиден), 471
Кортикотропин-освобождаващ хормон, 348, 503
Косми, 311
Космическа болест, 547
Котрансмисия, котрансмитери 59, 427
Кохлеарни ядра, 428
Кошчеви клетки, 474
Крайна слюнка, 223
Крайни цистерни, 69
Креатинфосфат, 68, 75
Креатинфосфокиназа, 75
Кретенизъм, 354
Крива на Хорвег-Вайс, 47
Крипторхизъм, 376
Криптохроми, 487
Критичен потенциал, 45
Кръв, 83-88
функции, 83
свойства, 83
формени елементи, 85, 86
кръвна плазма, 83
Кръвни групи, 88
Кръвно-тестикуларна бариера, 377
Кръвен поток (ламинарен, осев, турбулентен), 130-132
Кръвна захар, 247-249
глюкорецептори, 249
глюкостатичен механизъм, 248
нормогликемия, 248
хипергликемия, 248
хипогликемия, 248
Кръвна плазма, 83
Кръвно-мозъчна бариера, 138
Кръвообращение, обща характеристика, 107
амортизиращи съдове, 107
белодробно, 107, 155-156
капацитивни (резервоарни) съдове, 107
обменни съдове, 107
системно, 107
средно циркулаторно налягане, 151
съпротивителни (резистивни) съдове, 107
функционална морфология на кръвоносните съдове, 132-133, 141
Кръвоснабдяване на белите дробове, 164
нутритивно, 164
функционално, 155, 156, 164
Кръвоспиране, 101
Кръвосъсирване, 101
външен път, 102
вътрешен път, 102
Кръг на Папец, 510
Кръстосан екстензорен рефлекс, 464
Къмплайънс, 173, 174
на белите дробове, 173
на гръдния кош, 174
на цялата дихателна система, 174
специфичен, 174

Л

Лабиринт (вътрешно ухо), 424, 425
Лайдигови клетки 375, 376, 378
Лактаза, 231
Лактатен праг, 531, 536
Лактация, 388, 389
Ларинкс, 161
Латентен период, 71
Латерална система, 459, 470, 477
Латерално задържане, 404, 405, 409, 437
Левкотриени, 414
Левкоцити, 90, 357
лимфоцити, 92, 357
неутрофилни гранулоцити, 90
еозинофилни гранулоцити, 92
базофилни гранулоцити, 92
моноцити, 92
Левкоцитна формула, 90
Левкоцитурия, 299
Лептин, 260, 261, 354, 372, 506
Либерини, 503
Лиганд-зависими йонни канали, 56, 409
Лиганди, 25
Лиганд-рецепторен комплекс, 25
Лизилбрадикинин, 303, 370
Лимбична система, 451, 509
Лимфа, 94
Лимфна система, 94, 139-140
Лимфоиден ред, 93
Лимфоцити, 311
Линейна скорост на кръвта, 129, 134
Линейни ускорения, 467
Линоленова киселина, 264
Липаза, 223, 226, 229, 231, 232
Липозоми, 16
Липопротеини, 84, 242, 252-253
Липостатичен механизъм, 506
Логорея, 520
Локален отговор, 44
Локален съдоразширяващ рефлекс, 208
Лутеална фаза, 381, 382
Лутеинизиращ хормон, 348, 375-379, 381-383, 391

М

Магноцелуларен път, 438
Магноцелуларни зрителни неврони, 438
Магноцелуларни хипоталамични неврони, 345, 456, 507
Майснерови телца, 411
Макроелементи, 269
Максимален аеробен капацитет, 530
Максимален среден експираторен дебит, 177
Максимална кислородна консумация, 530
Макули, 466
Малки слюнни жлези, 222
Малтаза, 231, 232
Малък мозък 472, 473, 475, 476
вестибулоцеребелум, 474
вмъкнато ядро, 473
зъбчато ядро, 474
зърнести клетки, 474, 475
клетки на Пуркиние, 473, 474
кора на, 473, 474
спиноцеребелум, 473, 475
цереброцеребелум, 473, 476
шатрово ядро, 474
Маркирани (белязани) линии, 409
Мастни жлези, 311
Махаловидни движения, 216
Медиална система, 458, 459, 468
Медиатори, 59
Медуларен сърдечно-съдов център, 148
Междинни неврони (интерневрони), 395
Междуклетъчна сигнализация, 25
автокринна, 25
ендокринна, 25
паракринна, 25
Меланин-концентриращ хормон, 506
Меланокортинов рецептор, 348, 359
Меланопсин, 455
Мелатонин, 371, 378, 487, 488, 508
Меланоцитостимулиращ хормон, 348, 506
Мембранен потенциал, 39
Мембранни рецептори, 25
Менаквинони, 268
Менопауза, 391
Менструален цикъл, 381, 383
менструация (десквамационна фаза), 384
пролиферационна фаза, 384
секреционна фаза, 384
Метаболитен синдром, 254
Метаболитна алкалоза, 337
Метаболитна ацидоза, 337
Метаботропни рецептори, 54
Метилкобаламин, 269
Метхемоглобин, 87, 188
Механизъм на хормоналното действие, 342-344
аденилатциклаза, 343
гуанозиндифосфат (ГДФ), 343
гуанозинтрифосфат (ГТФ), 343
диацилглицерол, 343
инозитолтрифосфат, 343
калмодулин, 343
калмодулин-зависими кинази, 343
протеинкиназа А, 343

протеинкиназа С, 343
тирозинкиназни рецептори, 343
транскрипционни фактори, 343
фосфолипаза С, 343
цикличен аденозинмонофосфат (цАМФ), 343
Механозависими йонни канали, 18, 407, 427
Механочувствителни калциеви канали, 80
Механорецептори, 406, 411, 412, 501
Мигриращ миоелектричен комплекс, 212
Мисли, 49
Миелинизирани влакна, 49
Миелинова обвивка 49, 394
Миентерален плексус, 205
Миелоиден ред, 93
Микрогравитация, 547
Микроелементи, 269
Микротубули, 398
Микрофиламенти, 398
Микроциркулация, 137-139
артериоли, 137
вазомоция, 138
венули, 137
ефективно филтрационно налягане, 138-139
капиляри, 137
коефициент на рефлексия, 138
колоидно-осмотично налягане, 138, 139
кръвно-мозъчна бариера, 138
магистрален съд, 137
метаартериоли, 137
микроциркулаторна единица, 137
прекапилярни сфинктери, 137, 138
сили на Старлинг, 138-139
тъканно налягане, 138
филтрационен коефициент, 138
хидростатично налягане в капилярите, 138
Микрозоти, 400
Миция, 300, 301
Минералкортикоиди, 356-357
Миниатюрни очни движения, 446
Минутен дихателен обем, 169, 535
Минутен обем на сърцето, 107, 108, 122, 123, 151-153, 533-534
Миелин, 66
Миелинкиназа, 79
Мионеврален синапс, 68
Многатичен рефлекс, 461
Миопия (късогледство), 433
Миофибри, 65
Миофибрили, 65
Миофиламенти, 65
Миелене, 393
Митоген активируема протеинкиназа, 27, 362
М-клетки (мембрано-подобни клетки), 208
Млечни жлези (развитие), 385, 387, 388
Модели на: 16, 20
помпата и изтичането, 20
Сингер и Николсон, 16
Мозъчна асиметрия, 516, 517
Мозъчен натриуретичен пептид, 369
Мозъчно кръвообращение, 154, 155
авторегулация, 155
местна регулация, 155
нервна регулация, 155
цереброспинална течност, 155
мостова респираторна група, 191, 192
Мотилин, 212, 221
Мотивация, 511, 512, 516
Мотоневрони, 395, 459
Моторна плочица, 68
Мощност на мускулното съкращение, 76
Мукозна имунна система, 163
Мукозни клетки, 204, 220
Мукоцилиарна почистваща система, 162
Мултимодални (полимодални) неврони, 482
Мускулатура, 458
осева (проксимална), 458
дистална, 458
Мускулна триада, 69
Мускулен кръвен поток, 534 - 535
Мускулен тонус, 461, 486
Мускулни вретена, 413, 463, 469
Мускулни съкращения, 71,72, 74
Мъжка репродуктивна система, 376
Мъхести влакна, 474
Мюлеров инхибиращ фактор, 376

Н

Надбъбречна кора, 355-361
алдостерон, 356-357
адренокортикотропен хормон, 347-348, 359
адреногенитален синдром, 361
ангиотензин II, 359
адренархе, 359, 379
андрогени, 359, 355
андростендион, 359
белтъци на топлинния шок, 357
болест на Адисон, 360
водна интоксикация, 358
вирилизация, 361
синдром на Кушинг, 360
глюкокортикоиди, 355-359
глюкокортикоидни рецептори, 357
дехидроепиандростерон, 359
17-кетостероиди, 356
кортизол, 357-359
кортикостерон, 357
кортикотропин-освобождаващ хормон (КОХ), 348, 360
меланокортинов рецептор 336, 348, 359
минералкортикоиди, 355, 356
полови надбъбречни стероиди, 355, 359
прегненолон, 356
псевдохермафродитизъм, 361
ренин, 359
първичен хипералдостеронизъм (синдром на Кон), 360
синдром на Кушинг, 360
стероиден диабет, 357
стрес, 358, 360
транскортин, 356
физиологични ефекти на глюкокортикоидите, 357-359
фармакологични ефекти на глюкокортикоидите, 358
фетален надбъбречен кортекс, 356
17-хидроксикортикостероиди, 356
Надбъбречна сърцевина, 361-362
адреналин, 146, 361
адренергични рецептори, 361
допамин, 361
физиологични ефекти на катехоламините, 361, 539
катехоламини, 361
метаболизъм на катехоламините 361
норадреналин, 361
стресова реакция, 361-362
феохромоцитом, 362
хромафинни клетки, 361
Нарколепсия, 486
Натриев баланс, 283
Натриеви канали, 42
Натриево-калиева помпа, 21, 288, 350
Натриеви рецептори, 508
Натрий - зависим глюкозен преносител, 234
Натриуреза, 369
Неадренергична бронходилататорна система, 166
Неврокринна регулация, 341
Невромодулатори, 341
Невронален цитоскелет, 398
Невронални растежни фактори, 398
Невропептиди, 63, 285, 492, 507, 508
Невросекреция 333, 345
Невротрансмитер (виж медиатори)
Неврофиламенти, 398
Неврохипофиза (задна хипофиза), 345-347
антидиуретичен хормон (вазопресин), 345
безвкусен диабет, 347
вазопресинови рецептори, 346
магноцелуларни неврони, 345
невросекреция, 345
неврофизини, 345
обемни стимули и АДХ 334-335, 346
окситоцин, 347
окситоцинови рецептори, 347
осмотични стимули и АДХ, 345
паравентрикулно ядро, 345
супраоптично ядро, 345
хипоталамо-хипофизен тракт, 345
Незаменими аминокиселини, 250, 264
Незаменими мастни киселини, 246, 265
Неидентифициран хормон, 215
Нейонна дифузия, 295
Неостриатум, 477, 478
Непряка калориметрия, 261
Нервна плочка, 387
Нервни влакна, 51
класификация по Ерлангер и Гасер, 51
класификация по Лойд, 51
ортодромно провеждане по, 51
антидромно провеждане по, 51
Нервни мрежи, 402
Нервно-мускулен синапс (мионеврален синапс), 57
Нето дифузионен поток, 180
Нефрон, 284
кортикални нефрони, 284
юкстамедуларни нефрони, 285
аферентна артериола (vas afferens), 285
еферентна артериола (vas efferens), 285
бъбречни тубули, 285
интеркаларни клетки, 285, 292
междуклетъчни връзки, 285
юкстагломерулярен апарат (ЮГА), 286
филтрационна мембрана, 288
Нехолинергична бронхоконстрикторна система, 166
Ниацин, 268
Никотинова киселина, 268
Норадреналин, 60, 286
Нормобарно налягане, 543
Носна кухина, 161, 175
Ноцицептори, 414
Нощна слепота, 266
Нуклеази, 228, 230, 231
Нуклеозидази, 231
Нуклеотидази, 231, 232

О

Обезцветяване (на зрителния пигмент), 434
Обменен калций, 322
Обмяна на белтъците, 249-251
азотен баланс, 249
аминокиселини, 250
глюкогенни аминокиселини, 250
декарбоксилиране, 250
кетогенни аминокиселини, 250
незаменими (есенциални) аминокиселини, 246, 250
окислително дезаминиране, 250
протеазоми, 249
регулация, 250-151
трансаминиране, 250
Обмяна на въглехидратите, 247-249
гликогенолиза, 247, 540
гликогеногенеза, 248
гликолиза, 247, 539
глюкозни преносители, 247
глюконеогенеза, 248, 539
окислително фосфорилиране, 247
пентозофосфатен шънт, 247
регулация, 248
цикъл на трикарбоновите киселини, 247
Обмяна на желязото, 87
Обмяна на енергия, 257, 262
Обмяна на липидите, 251 - 255
липопротеинлипаза (ендотелна), 253, 254
мастна тъкан, висцерална, кафява, 254
мастни киселини, 253, 254
регулация, 254, 255
рецептори, активирани от пролифераторите на пероксизомите, 253, 254
триацилглицероли, 251, 254
фосфолипиди и сфинголипиди, 251
холестерол и производни, 254
хормоно-чувствителна липаза, 252, 255
Обонятелен епител, 448
Обонятелна луковица, 451
Обонятелни рецепторни клетки (обонятелни рецептори), 448
Обратен миотатичен рефлекс, 462
Обратно захващане (на медиатора), 59
Обръщане на потенциала, 45
Обструктивна сънна апнея, 487
Обучение, 393, 521, 525
асоциативно, 521, 522
неасоциативно, 521
Овулация, 381, 383
Одоранти, 449
Одорантни рецептори (одорантни мембранни рецептори), 449
Одорант-свързващи протеини, 449
Окончания на Руфини, 406
Оксидативен капацитет на мускулите, 531
Окситоцин, 344, 345, 388
Оксихемоглобин, 87, 537
дисоциационна крива на, 186
Олигодендроцити, 398
Олигозахариди, 231
Олигурия, 300
Омега-3 мастни киселини, 265
Омега-6 мастни киселини, 265
Оогенеза, 380
Опашато ядро, 476
Оперантни условни връзки, 522
Опонентна теория (Херинг), 445
Оптичен апарат (на окото), 432
Орбитофронтална кора, 451
Орексигенни пептиди, 261
Орексин (виж Хипокретин)
Оргазъм, 378, 385
Орган на Корти, 425, 426
Орексин, 506
Орексигенни пептиди, 261, 372, 506
Ориентационни колонки, 439
Ориентировъчен рефлекс - 508
Ортодромно провеждане, 51
Осмоза, 22
Осмолалитет, 22, 326
Осморецептори, 327, 347, 501, 508
Осмотичен клирънс, 303
Осмотична диуреза, 290, 294
Осмотично налягане, 22
Осмотично свободна вода, 303
Основна обмяна, 259, 262
Остатъчен обем, 168
Остеоцитна остеолиза, 319
Остра планинска болест, 544
Осцилиращи (реверберираши) кръгове, 403
Отношение вентилация: перфузия, 183-186, 536
Отолити (отоконии), 466
Отразена (пренесена) болка, 421
Отрицателна обратна връзка, 33, 343
Охлюв (кохлея), 423
Очни движения, 446
Очнодоминантни колонки, 440

П

Палеостриатум, 477
Палидум, 477, 478
Памет, 393, 510, 515, 523, 524
декларативна (експлицитна), 510, 527
дълготрайна, 524
емоционална, 525
краткотрайна, 523
недекларативна (имплицитна), 517, 524
оперативна, 514, 524
процедурна памет, 511, 524
сетивна, 523
Панкреас (Вж. Задстомашна жлеза), 362-367
Панхипопитуитаризъм, 350
Парадоксален сън, 483
Паратхормон, 291, 305, 320, 367-368,
Парацелин-1, 25
Парацелуларен транспорт, 233, 268
Паращитовидни жлези, 367-368
вторичен хиперпаратиреоидизъм, 369
главни клетки, 367
калцитонин, 351, 355, 367
остеобласт, 368
остеокласт, 368
остеокласт диференциращ фактор, 367
паратхормон, 366
тетания, 368
физиологични ефекти на паратхормона, 368
хиперпаратиреоидизъм, 369
хипопаратиреоидизъм, 369
Парвоцелуларни зрителни неврони, 438
Парвоцелуларни хипоталамични неврони, 344
Париетална плевра, 161
Паркинсоновата болест, 478
Парциално налягане, 164, 170, 180, 183, 185, 187, 194, 536
на O_2 в алвеоларен въздух, 164, 169, 180, 183
на O_2 в артериална кръв, 182, 184, 198, 535
на O_2 във венозна кръв, 180, 184
на CO_2 в алвеоларен въздух, 165, 169, 179, 182, 198
на CO_2 в артериална кръв, 182, 198, 535
на CO_2 във венозна кръв, 180, 183
Пелагра, 268
Пепсини, 226
Пепсиногени, 226, 231
Перилимфа, 425, 466
Перисталтични движения, 211
Перитубулна капилярна мрежа, 284
Периферни мембранни белтъци, 17
Пигментен епител, 438
Пирамидна път, 471
Пирамиден синдром, 472
Пирамидна система, 472
Пирамидните клетки на Бец, 470
Пиридоксал, 269
Пиридоксалфосфат, 269
Пиридоксин, 269
Пирогени, 282
Плазмени белтъци, 84
Плазмени кининогени, 303
Плазминоген, 106
Пластичност, 79
Плацента, 386, 387
Плеврална кухина, 161
Плеврална течност, 161
Плеврално налягане, 170, 175, 176
Пътни зони, 77
Пътни телца, 77
пневмоторакс, 166
Поведение, 393, 508, 511, 512, 514, 515, 528, 527
вродено, 528
когнитивен контрол на, 515
придобито, 528
Повръщане, 214
Повърхностно напрежение, 171
Пойкилотермни организми, 272
Показател на Тифно, 179
Покривна мембрана, 425
Пол (генетичен, гонаден, фенотипен), 375
Полидипсия, 364
Полимодална информация 381
Полиурия, 299, 364
Полов акт, 377, 384
Полови хормони, 374, 375, 380, 381, 391
Полово диференциране, 375
Положителна обратна връзка, 36
Полукръжни канали, 466, 467
Полупропускливост, 18
Понто-геникуло-окципитални вълни, 486
Популационен код, 410
Постсинаптични мембранни рецептори, 54
метаботропни, 54
йонотропни, 54
Послесмъртно вкочаняване, 69
Посттрандиален период, 211
Постротаторен нистагъм, 467
Постсинаптични потенциали, 56, 395
Постсинаптично задържане, 56, 57, 404
Постурални рефлекси, 469
вестибулоспинални, 469
вестибулошийни, 469
реакция на изправяне, 469
реакция на опора, 469
реакция на поставяне (приземяване), 469
шийноспинални, 469
шийношийни, 469

Потенциал - зависима Cl резорбция, 237
Потенциал на действие, 44
Потенциал на покой, 40
Потни жлези, 310
Праг на съкращение, 69
Прагово дразнене, 45
Преддверие, 463
Предвиждаща регулация, 36
Предизвикани потенциали, 482
Предсърдни рецептори, 147, 149
Преносител на двувалентни метали 1, 237
Преносители, 18
Пресбиопия, 433
Пресинаптични рецептори (авторецептори), 59
Пресинаптично задържане, 404
Пресорна диуреза, 151, 299
Пресорна натриуреза, 151, 299
Прехиломикрони, 236
Принцип на Бернули, 130
Пристенни клетки, 226
Прихванат потенциал, 41
Прицъпвания на Ранвие, 50
Провеждане, 274
Проводимост 49
Прогениторни клетки, 93
Прогестерон, 380, 381, 386
Пролактин, 350 - 351
Промени в метаболизма по време на физическа работа, 539
анаеробна гликолиза, 539
гликогенолиза, 539
глюконеогенеза, 539
липолиза, 539
лактат, 539
Промени в обема и състава на телесните течности по време на физическа работа, 540
вискозитет, 540
метаболитна ацидоза, 540
потна секреция, 540
формени елементи, 540
хематокрит, 540
хиперкалиемия, 540
хиперосмотична дехидратация, 540
Промени в сърдечно-съдовата система по време на физическа работа, 533-536
артериално налягане, 533 - 534
венозен приток, 534
"тръбна помпа", 534
максимална сърдечна честота, 534
минутен обем, 533, 534
мускулен кръвен поток, 534-535
"мускулна помпа", 534
общо съдово съпротивление, 534, 540
ударен обем, 533, 534
циркулаторно равновесие, 533
Проопиомеланокортин, 348, 506
Проприорецептори, 412, 460, 462
Проприоцептивен усет, 413
Проследяващи очни движения, 446, 471
Проста дифузия, 20
Простагландини, 284, 289, 293, 303, 304, 341, 369, 371, 384, 414
Простатна жлеза, 377
Простациклин, 371
Прости корови неврони (в зрителната кора), 439
Пространствен праг, 412
Пространствена разделителна способност, 412
Пространствена сумация, 57
Протеазоми, 249
Протеинкинази, 26, 29, 55, 56, 343
протеинкиназа А, 29, 343, 366, 368
протеинкиназа С, 29, 343
протеинкиназа G, 30
тирозинкиназа, 30, 56, 343
Протеинфосфатази, 29
Протеогликани, 285
Протеогликанази, 319
Протеолитични катепсини, 319
Противотоков множителен механизъм, 290, 297
Противотоков обменник, 298
Противотоков топлинен обменник, 310, 376
Пръчици, 432, 434
Пряка калориметрия, 260
Птиалин, 223
Пубертет, 378, 379, 388
Путамен, 477, 478
Първична слюнка, 223
Първича урина, 287
Първична двигателна зона, 470
Първична зрителна зона (кора), 441
Първични корови зони, 408, 441, 470
Първични репродуктивни органи (гонади), 374
Първични рецептори, 406
Първокачествени белтъци, 264
Пътуваща (бягаща) вълна, 426

Р

Работа на мускулното съкращение, 76
Работа при дишане, 178, 179, 180
еластична, 179
съпротивителна, 179
Равновесен потенциал, 39
Равновесно състояние, 532
Раждане, 385, 388
Разделителна (различителна) способност, 412
Разменници, 21
Разпространение със затихване (с декремент), 44
Растежен хормон, 248, 251, 346, 347 - 350
Реабсорбция, 292
Реактивен астроцит, 400
Реакция на Ломан, 75
Регенеративна деполяризация, 45
Регулатор на трансмембранната проводимост (при кистичната фиброза), 21, 219
Регулаторни механизми по време на физическа работа, 534-539
адреналин, 535
активна хиперемия, 535
артериален барорефлекс, 534
глюкагон, 539
инсулин, 538
контрактилитет на миокарда, 534
кортизол, 539
местни регулатори, 535
предварителна регулация, 533
преразпределение на МО, 534
симпатикусова стимулация, 520-521, 525
стресова реакция, 539
централна команда, 533
циркулиращи катехоламини, 539
"феномен на стълбата", 534
регулаторни системи, 33
затворена, 33, 36
изпреварваща, 35
отворена, 33
предвиждаща, 36
Регулация на апетита, 372, 506
Регулация на артериалното налягане, 146-151
артериален барорефлекс, 149, 533
артериални барорецептори, каротидни, аортни, 147, 149
артериални химиорецептори, 147, 149
барорефлексна чуствителност, 149
буферни нерви, 147
дезактивация на барорецепторите, 149
депресорна зона, 148
дълготрайна регулация на артериалното налягане, 151
ефекторни механизми, 148-149
краткотрайна регулация, 147-150
медуларен сърдечно-съдов център, пресорна зона, 148
предсърдни рецептори, 147, 149
пресорна диуреза, 151
пресорна натриуреза, 151
сърдечно-съдов център, 147-148
централна команда, 149, 532
Регулация на дишането, 190-200, 537
метаболитна, 190
поведенческа, 190
рефлексна, 197
хуморална, 194-197
Регулация на кръвния поток, 143-146
автакоиди, 146
авторегулация, 143
адреналин и норадреналин, 146, 534
азотен оксид, 144-145
активна хиперемия, 143-144, 532
ангиотензин II, 146
брадикинин, 146
бързи механизми, 143
вазопресин, 146
дълготрайни механизми, 144
ендотелни фактори, 144-145
ендотелин, 144-145, 146
исхемия, 143
катехоламини (адреналин, норадреналин), 146
кинини (брадикинин, лизилбрадикинин), 146, 370
локални механизми, 143, 144, 535
метаболитна теория, 143
нервна регулация, 145, 146
реактивна хиперемия, 143
системни механизми, 145-146
теория за нуждата от кислород, 143
функционална хиперемия, 143
хистамин, 146
Регулация на миокардната функция, 122-129
батмотропен ефект, 126-127
дромотропен ефект, 126-127
екстракардиална регулация, 126-127
електролитна регулация, 128-129
ендокринна регулация, 128
инотропен ефект, 127
интракардиална регулация (саморегулация), хетерометрична и хомеометрична, 125
контрактилитет, 122, 124, 534
лузитропен ефект, 128
сърдечни функционални криви, 129, 151-153
нервна регулация, 126-128
паракринна регулация, 128
преднатоварване, 122-123
следнатоварване, 123-124

съдови функционални криви, 151
сърдечен индекс, 124
феномен на стълбата (ефект на Боудич), 126, 534
хронотропен ефект, 126-127
хуморална регулация, 128-129
Регулация на обема на ЕЦТ, 325
Регулация на осмолалите на ЕЦТ, 327
Регулация на приема на храна, 372, 506
Регулация на позата, 469
Регулация на хормоналните рецептори, 342-343
десенситизация, 342
интернализиране, 342
регулация „нагоре", 342
регулация „надолу", 342
Регулирана секреция, 342
Резистин, 505
Ренин, 284, 286, 287, 289, 303, 304, 306, 325, 369
Реобаза, 47
Реполяризация, 47
Репродуктивен тракт, 375, 377, 384
мъжки , 375, 377
женски, 375, 384
Репродуктивна система, 375
мъжка, 375
женска, 380
Ресничест мускул, 432
Респираторен епител, 161
Респираторен квотиент, 258
Респираторна алкалоза, 336, 544
Респираторна ацидоза, 337
Респираторна (хипоксична) хипоксия, 335, 543
Респираторна мембрана, 181
нето дифузионен поток през, 181
патологични промени, 182
устройство, 181
Респираторни бронхиоли, 162
Ретикуларна активираща система, 482, 484-487
Ретикуларна мембрана, 425
Ретикуларна формация, 482
Ретикуло-таламична активираща система, 483
Ретина, 435, 436
амакринни клетки на, 435, 436
хоризонтални клетки на, 435, 436
ганглийни клетки на, 435, 436
биполярни клетки на, 435, 436
Ретинал, 265
Ретинална нервна мрежа, 435-438
Ретиноева киселина, 266
Ретиноиди, 266
Ретинол, 265
Ретинотопична организация, 439
Ретрограден аксонален транспорт, 397, 398
Рефлекс, 401
Рефлексна дъга, 401
Рефлекс на Бабински, 464
Рефлекс на Hering-Breuer, 198
Рефлекс на отдръпване, 463
Рефрактерен период, 48, 111, 112
абсолютен, 48, 111
относителен, 48, 111, 112
супернормална фаза, 48, 112
Рецептивно отпускане, 214
Рецептивно поле, 408, 409
Рецепторен потенциал, 41, 396, 406, 407, 435
Рецепторна ендоцитоза, 23
Рецептори (интерорецептори) в дихателните пътища и белия дроб, 198
белодробни, бавноадаптиращи се, стреч, 198
белодробни, бързо адаптиращи се, 198
белодробни, свързани с С-влакна, 198
Реципрочно задържане, 403
Реципрочна инервация, 462
Рециркулация на урея, 294, 299
Реч, 393, 519, 520
Рианодинов рецептор, 70
Рибофлавин, 268
Ригидност, 468
Родопсин, 434
Руброспинален път, 459, 470
Руфини (окончания), 399

С

Сакадични очни движения, 446, 471
Сакулус, 469, 466
Салтаторно предаване, 50
Саркомер, 66
Саркоплазмен ретикулум, 69, 109
Сегментиращи движения, 211
Секретин, 215, 221, 229
Секреция на пот, 538
Семенна течност (сперма), 377
Сензитизация, 415
на рецепторите, 415
като вид обучение, 522
Сензорна модалност, 406, 409
Серотонин, 61
Сертолиеви клетки, 375
Сетивен „хомункулус", 417
Сетивни неврони, 396
Сетивни рецептори, 406, 407, 412-414, 425, 433, 448, 452
вкусови, 452
вторични, 406
зрителни, 433
мускулни, 413
ноцицептори, 414
обонятелни, 448
проприорецептори, 412
първични, 406
слухови, 425
тактилни, 413
телце на Голджи, 413
терморецептори, 406, 413
Сетивни функции, 406
Сигнални молекули (лиганди), 25
Симпорт, 22
Синапс, 51, 69
електрически, 51
мионеврален, 51
химически, 51
Синаптични мехурчета (везикули), 53
Синаптобревин, 53
Синаптотагмин, 53
Синаптофизин, 53
Синдром на неспокойните крака, 487
Синдром на несъответната секреция на АДХ, 347
Синдром на Клод Бернар-Хорнер, 500
Синтаксин, 53
Синхронизация, 481
Ситост, 366, 507
Система на комплемента, 97
Скорбут, 268
Следови потенциали, 45, 46
Слезка, 95
Сложни корови неврони (в зрителната кора), 439
Слухов нерв, 424
Слухова кора, 429
Слухови рецептори (слухови сетивни клетки), 425
Слюнка, 222
Слюнни жлези, 222
Смесени мицели, 235
Собствени стомашни жлези, 226
Солна киселина, 226
Соматосетивни зони 404-5
Соматостатин (соматостатин инхибиращ хормон), 221, 222, 349, 367, 421
Соматостатини, 63
Соматотопичен принцип, 417
Соматотропин-освобождаващ хормон, 349, 504
Соматотропен (растежен) хормон, 248, 251, 347-350
акромегалия, 350
гигантизъм, 350
грелин, 349, 372
инсулиноподобен растежен фактор I и II, 251, 348-349
метаболитни ефекти, 349
рецептори за СТХ, 347
хипофизен нанизъм, 350
Сперматогенеза, 376, 379
Специфичен глад, 456
Спланхникусово кръвообращение, 156, 157
Статини, 503, 504
Стволови клетки на нервната плочка, 399
Стереогнозия, 415
Стереоскопично зрение (стереопсис), 447, 516
Стереоцилии, 425, 463
Стеркобилин, 244
Стеркобилиноген, 244
Стомашни жлези, 226
главни клетки, 226
ентероендокринни клетки, 204, 226
мукозни клетки, 204, 220
пристенни клетки, 226
Страбизъм (кривогледство) 436
Стресова реакция, 248, 358, 361, 504, 539
Стриола, 466
Субмодалност (качество, признак) на стимула, 409
Субмукозен плексус, 205
Субстанция Р, 370, 414, 421, 477
Субталамично ядро, 476, 477
Сукраза (виж захараза), 231
Супернормална фаза, 48
Супрахиазмично ядро, 359, 486, 489, 509, 514
Сухожилен орган (телце) на Голджи, 462
Събитийно свързани потенциали, 482
Съдово съпротивление, 126-128
Съзнание, 393, 480, 518
Съкратимост, 65
Съкращение на кардиомиоцита, 116-120
зависимост дължина-напрежение, 119
зависимост сила-скорост, 119
здрави връзки (напречни мостчета), 117
изометрично съкращение, 119
изотонично съкращение, 119
калций-индуцирано освобождаване на калций, 117
отпускане на кардиомиоцита, 117
химиомеханичен цикъл, 117
Сън, 480, 484, 486

Сънни вретена, 484
Съгуване, 480, 484, 486
Съответстващи (кореспондиращи) точки, 447
Съпротивление при дишане, 171, 175
еластично, 171
нееластично, 175
Сърдечен цикъл, 120-121
асинхронно съкращение, 121
бързо пълнене, 120
диаграма налягане-обем, 122
диастаза, 120
диастола, 107, 120
изоволуметрично съкращение, 121
изоволуметрично отпускане, 121
изтласкване, 121
комплайнс на камерната кухина, 120
краен диастолен обем, 120
краен систолен обем, 121
минутен обем, 107, 124-125
работа на сърцето, 122
систола, 107, 120
ударен обем, 107, 121, 532, 533
фракция на изтласкване, 121
Сърдечни тонове, 121-122
Сърфактант, 172
Сърце – функционална морфология, 108
ендокард, 108
епикард, 108
миокард, 108
перикард, серозен, фиброзен, 108
работен миокард, 109
Състав на алвеоларния въздух, 180
Състав на атмосферния въздух, 180
Състав на вдишания въздух, 180
Състав на издишания въздух, 181

Т

Т-каналче, 69
Т лимфоцити, 163
Тактилни рецептори (за допир, натиск и вибрации), 413
Тахикинини, 63
Тегление на разтворителя, 289
Тектоспинален път, 467
Телесна температура, 272, 504, 505
Телесни течности, 314, 316, 324, 324, 325
обем и състав, 323
значение и баланс на основните електролити, 316, 325
Телца на Майснер, 411
Телца на Фатер-Пачини, 411
Теория на приплъзването, 67
Терминална респираторна единица, 162
Термогенеза, 277
нехимична, 277
химична, 277
Термогенен ефект на храната, 260
Термогенин, 277
Терморегулаторни механизми, 273
Терморецептори, 277, 278, 406, 413, 500
Термочувствителни йонни канали, 413, 414
Тетанични съкращения, 71
Тетрастиламоний, 43
Тетродотоксин, 43
Тестикуларен детерминиращ фактор, 374
Тестиси, 376, 375, 376, 377
Тестостерон, 251, 255, 374, 375, 391
Тиамин, 268
Тиаминпирофосфат, 268
Тиреоглобулин, 351-352
Тиреоидни рецептори, 352
Тиреостимулиращ хормон, 347, 354
Тиреотропин-освобождаващ хормон, 354, 504, 508
Тирозинкиназа, 30, 56
Тироксин - свързващ глобулин, 351
Тироксин (тетрайодтирозин), 350
Тимус, 95
Тиреотоксикоза, 354
Титин, 66,
Тоничен (дълготраен) разряд, 408
Тонични рецептори, 408
Тоничност на разтвора, 23
Тонове (чисти и сложни), 423
Тонотопичен принцип, 429
Топлина на мускулното съкращение, 76
Топлинен баланс, 272, 273
Топлоотдаване, 273, 524, 538
Топлопродукция, 273, 524, 538
Топологичен принцип, 408
Тотален белодробен капацитет, 169
Трансдукция, 341, 407, 427
Трансдуцин, 434
Трансезофагеален рефлукс, 214
Трансепителиален транспорт, 24, 356
Транскобаламин, 238
Транскрипционни регулатори, 347
Транскрипционни фактори, 342
Транспорт, 19 - 24
вторично активен, 21, 22
парацелуларен, 24, 25, 268
пасивен, 20, 288
проста дифузия, 19
първично активен, 20, 21
трансцелуларен, 24, 268
улеснена дифузия, 19, 20, 361, 363
Транспорт на липидите, 251-253
апопротеини, 251
липопротеини с висока плътност, 252-253
липопротеини с междинна плътност, 252-253
липопротеини с много ниска плътност, 252-253
липопротеини с ниска плътност, 252- 253
обратен транспорт на холестерола, 252
транспорт на екзогенни липиди, 252
транспорт на ендогенни липиди, 252
хиломикрони, 235, 252
хиломикронни остатъци, 252
Транспортен максимум, 290, 292
Транспулмонално налягане, 171, 172, 173
Трансферин, 237
Трансцелуларен транспорт, 233
Трансцелуларна течност, 313
Трахея, 161
Тремор, 478
Треперене, 276
Треска, 281
Триацилглицероли, 283
Тривариантна теория (Юнг-Хелмхолц), 444
Трийодтиронин (трийод тирозин), 351
Трипсин, 229, 232
Тромбопоетин, 100
Тромбоцити, 100
Тропомиозин, 66
Тропонин, 66
Тубулин, 398
Тубулни епителни клетки, 284
Тубулно-гломерулна обратна връзка, 288, 304
Тъканни хормони, 369-372
азотен оксид (NO), 304, 371
ангиотензин II, 371
арахидонова киселина, 370
атриален натриуретичен пептид, 369
брадикинин, 303, 370
грелин, 349-350, 372
ендотелини, 284, 304, 371
еритропоетин, 94, 370
калликреин, 370
кинини, 370
лептин 354, 372
лизилбрадикинин (калидин), 146, 370
мелатонин, 371
мозъчен натриуретичен пептид, 370
орексигенни пептиди, 261, 372, 506
простагландини, 371
простациклин, 371
С-тип натриуретичен пептид, 370
уродилатин, 370
Тъканно-специфична хемостаза, 105
Туморен некротичен фактор-алфа, 94
Тъканно-вискозно съпротивление на белите дробове, 175
Тъпанчева мембрана, 423

У

Убиквитини, 249
Ударен обем, 107, 121, 534
Улеснена дифузия, 19, 20
Умора на мускула, 76
Унипотентни прогениторни клетки, 93
Уравнения на: 39, 40, 329
Голдман –Ходжкин -Кац, 40
Нернст, 39
Хендерсон –Хаселбах, 329
Уробилин, 242
Уробилиноген, 242
Уродилатин, 304, 370
Усещане за горчиво, 454
Усещане за кисело, 454
Усещане за лютиво, 455
Усещане за сладко, 455
Усещане за солено, 454
Условни рефлекси, 402, 522
Устойчиво състояние, 20
Утрикулус, 466
Ухо (външно, средно и вътрешно), 423, 424, 425
Ушно-доминантни колонки, 429

Ф

Фази в дейността на яйчниците, 381, 382
фоликуларна фаза, 381, 382
лутеална фаза, 382, 384
Фазичен (краткотраен) разряд, 408
Фазични рецептори, 408
Фактори на кръвосъсирването, 102
Фамилна хиперхолестеролемия, 254
Фармакомеханично свързване, 80
Фарнезил, 17
Фатер-Пачиниеви телца, 411, 412
Феномен на вратата, 422
Феритин, 238
Феропортин, 238

Фероредуктаза, 238
Фетален хемоглобин, 385
Фибриноген, 105
Фибринолиза, 105
Фибринолизин, 376, 383
Физиологично мъртво пространство, 185
Физическа работа, 530-542
аеробна, 530
анаеробна, 530
динамично (изотонично) натоварване, 530, 534
статично (изометрично), 530, 534
Филагрин, 309
Филоквинони (виж витамин К), 268
Филтрационен коефициент, 287
Филтрационна мембрана, 287
Флавинадениндинуклеотид, 268
Флавинмононуклеотид, 268
Флексорен рефлекс, 463
Флипази, 16
Фолиева киселина, 269
Фоликуларна фаза, 380, 381
Фоликулостимулиращ хормон, 375-377, 379, 382, 383, 391, 392
Фонация, 162
Форсиран витален капацитет, 179
форсиран експираторен обем за 1 s, 179
Фосфагени, 75, 530
Фосфатази, 230, 231
Фосфатидил инозитол дифосфат, 28
Фосфатидил холин, 28
Фосфодиестераза, 434
Фосфолипази , 28, 30, 231, 233, 343
фосфолипаза А2, 28, 231, 233
фосфолипаза С, 28, 343, 369
фосфолипаза D, 28
фосфолипаза G, 30
Фоторецептори, 432, 434
Фузия (сливане), 448
Функционален остатъчен капацитет, 169

Х

Хабитуация, 522
Хаптокорин (R-белтък), 238
Характеристична честота (на звуковата вълна), 430
Хаустриране, 217
Хеликотрема, 425
Хематурия, 300
Хемибализъм, 477, 478
Хемоглобин, 87
Хемодинамика, принципи, 129-135
вазодилатация (съдоразширяване), 131
вазоконстрикция (съдосвиване), 131
вискозитет, 132
закон на Поазьой,130, 131
поток (дебит), ламинарен, осев, турбулентен, 129-132
принцип на Бернули, 130
линейна скорост на кръвта, 129, 134
"сили на плъзгане", 132, 144
съдово съпротивление, 130-131
Хемопоеза, 92, 93
Хем-оксигеназа, 232
Хемопоетични стволови клетки, 93
Хемостаза, 370
Хем-пренасящ белтък, 237
Хетерометрична регулация на миокарда, 125, 126
Хидростатичен градиент, 19
Хиломикрони, 236
Химиомеханично свързване, 68
Химиорецептори, 194-197, 500
периферни, 196-197, 500
централни, 194-196, 500
Химичен градиент, 19
Химически синапси, 52
Химотрипсин, 232
Хипербарни условия, 545
Хипербарно налягане, 545
Хипервентилация, 170
Хипервитаминоза, 264
Хипергликемия, 248, 357, 365-366
Хиперколонка (макроколонка), 440
Хиперметропия (далекогледство), 433
Хиперполяризация, 41
Хипертиреоидизъм, 354
Хипертрофия на сърдечния мускул, 110, 370
Хипобарни условия, 543
Хиповентилация, 170
Хиповитаминоза, 265
Хипогликемия, 248, 366
Хипокамп, 508, 509, 510
Хипокапнична бронхоконстрикция, 186
Хипокапния, 544
Хипокретин, 486
Хипоксичен вентилационен отговор, 543
Хипоксична вазоконстрикция, 164, 185
Хипоксия, 369, 542, 543, 189
Хипопаратиреодизъм, 369
Хипоталамо-хипофизна система (тракт), 344-347, 371, 503
Хипоталамус, 344, 394, 485, 503, 508, 509
вегетативни функции, 505
водно солеви баланс, 508
еритропоеза и имунитет, 508
невросекреция, 504, 505
регулация на апетита, 506
регулация на жаждата, 508
регулация на циркадианните ритми, 509
телесна температура, 504, 505
Хипотиреоидизъм, 354-355
Хипофиза, 344
Хипофизен нанизъм, 350
Хистамин, 146, 414, 485
Холекалциферол, 267
Холестерол и производни, 254
Холестеролестераза, 231, 233
Холецистокинин, 215, 221, 230, 492
Хомеометрична регулация на миокарда, 126, 127
Хомеостаза, 32
Хомеотермни организми, 272
Хорея, 477, 478
Хоризонтални клетки, 436, 437
Хормон, 341, 342
екзоцитоза, 342
конститутивна секреция, 342
регулирана секреция, 342
свързване на хормона с плазмени белтъци, 342
химична природа, 342
Хормонален рецептор, 342
десенситизация, 342
мембранен, 342, 343
"регулация надолу" ("down-regulation"), 342
"регулация нагоре" (up-regulation"), 342
цитозолен, 344
ядрен, 344
Хороптер, 447
Хранене, 263
Хранителен рацион, 271
Хранително поведение, 372, 505
анорексигенни пептиди, 261, 272, 507
орексигенни пептиди, 261, 371, 506
периферни хормони, лептин, инсулин, грелин, 261, 372, 505
Хромафинни клетки, 501
Хромафинподобни клетки, 228
Хронаксия, 47
Хронична планинска болест, 545
Хуморален имунитет, 98

Ц

Цветна опонентност, 445
Цветни клъбца, 440
Цветно зрение, 440
Централна ямка, 433, 434, 438
Център на „възнаграждение", 509
Център на „отбягване", 509
Център на глада, 506
Център на гълтане, 214
Център на жажда, 326, 508
Център на повръщане, 216
Център на ситост, 506
Център на слюноотделяне, 225
Цепковидни връзки, 25, 52, 110
Цереброспинална течност, 151
Цианкобаламин, 238
Цианоза, 189, 545
Цикличен аденозинмонофосфат, 27, 343, 450
Цикличен гуанозинмонофосфат, 29, 377, 435
Циклооксигеназа, 369, 371
Цикъл на Лимн -Тейлър, 68
Циниеви връзки, 432
Циркадианен ритъм, 485, 488, 508, 513
Цистинурия, 293
Цитокинови рецептори, 347, 348, 350
Цитокони, 97, 340, 371
Цитоплазмен рецептор, 25
Цитоскелет, 17, 386

Ч

Честотно кодиране, 396, 410
Честотно-зависими колонки. 429
Четковиден слой, 231
Човешки хорионгонадотропен хормон, 374, 385, 391, 392
Чревни власинки (виж вили), 208, 234

Ш

Шванови клетки, 49, 387
Шийни рефлекси 457
шийношийни 457
шийноспинални 457
Шум, 423
Щитовидна жлеза, 351-355
дейодиназа, 352
ендемична гуша, 355
ефекти на щитовидните хормони, 251, 352-353
еутиреоидизъм, 353
"йодна помпа", 351
калцитонин, 351, 355

мазонд, 351
лептин, 354
„обърнат" трийодтиронин, 350, 351
парафоликулни клетки, 351
пендрин, 351
пероксидаза, 351
ретиноидни рецептори, 352
тетрайодтиронин, 248, 351
тиреоглобулин, 351
тиреостимулиращ хормон, 348, 354
тиреотропин-освобождаващ хормон, 336, 354
тироксин-свързващ глобулин, 352
тироксин-свързващ преалбумин (транстиретин), 352
тиреоидни рецептори, 352
трийодтиронин, 248, 351
хипертиреоидизъм, 354
хипотиреоидизъм, 354-355
щитовиден фоликул, 351

Ъ

Ъглово ускорение, 467

Ю

Юкстагломеруларен апарат, 286

Я

Ядрени рецептори, 25, 352, 351
Яйчници (виж фази), 380-384
Ясно виждане (най-близка точка на ясно виждане), 433

Азбучник на латиница

A

Adrenarche, 380
Aqueducts cerebri, 422
Angulus minimum separabile, 444
Arbor vitae, 473

C

Capsula interna, 473
Chordae tendineae, 108
Clostridium botulinum, 54
Colliculus inferior, 430
Colliculus superior, 439, 446, 471
Corona radiate, 381
Corpus albicans, 382
Corpus callosum, 516
Corpus geniculatum laterale, 447, 439, 440, 443
Corpus geniculatum mediale, 429
Corpus haemprrhagicum, 382
Corpus luteum, 382
Crista ampullaris, 465
Cupula, 465
CREB-1, 526

D

Ductus deferens, 377
Dura mater, 421

E

Eminencia mediana, 344

F

Fasciculus arcuatus, 520
Fasciculus gracilis et cuneatus, 415
Fissura calcarina, 439
Fovea centralis, 439,434,438

G

Gyrus angularis, 516, 519, 520
Gyrus cinguli, 509, 514, 516
Gyrus dentatus, 516, 523
Gyrus parahippocampalis, 509
Gyrus postcentralis, 417, 455
Gyrus temporalis superior, 429
G-протеин, 26, 55, 341, 435

H

Heat shock proteins, 272
Hematopoetic Stem Cells (HSCs), 93
Herpes zoster, 399

J

Janus-киназа, 347

K

Kinocilium, 466

L

Labia minora, 310
Lemniscus medialis, 415, 455
Lemniscus lateralis, 429
Locus coeruleus, 482, 485, 486

M

Macula densa, 256, 286, 303
Mass movements, 217
Menarche, 380
Menses, 384
Membrana basilaris, 425
Membrana reticularis, 425
Membrana tectoria, 425
Mydriasis, 498
Miosis, 498
M. detrusor, 301

N

N. pudendus, 378
N. splanchnicus major, 360
NREM сън, 483
Nuclei gracilis et cuneatus, 415
Nuclei raphe, 422, 482
Nucleus arcuatus, 505
Nucleus dentatus, 474
Nucleus emboliformis, 474
Nucleus globosus, 474
Nucleus gustatorius, 455
Nucleus interpositus, 474
Nucleus tractus olfactorius 439
Nucleus tractus solitarii, 455, 485, 507, 508

O

Organum vasculosum lamine terminalis, 345, 508

P

Papillae circumvallatae, 453
Papillae foliatae, 453
Papillae fungiformes, 453
Patch clamp, 41
Perspiration insensibilis, 275
Ptosis, 500

R

Rami albicans, 490
REM сън, 485
Rho-киназа, 342
Rigor mortis, 68

S

Sacculus, 468
Scala media, 425
Scala tympani, 425
Scala vestibuli, 425
Set point, 260
Settling zone теория, 260
SNARE-комплекс, 53
Split brain patients, 516
Sratum basale, 310
Sratum corneum, 310
Sratum germinativum, 310
Sratum granulosum, 310
Sratum spinosum, 310
Stereocilia, 466
Stria vascularis, 425
Substancia gelatinosa, 420
Substantia nigra, 477, 478

T

Thelarche, 380
Tractus olfactorius, 451
Tractus solitarius, 445
Tractus spinothalamicus lat. et med, 420
Transient receptor potential, 413
Trp-йонни канали, 414
TNF-alpha, 94

U

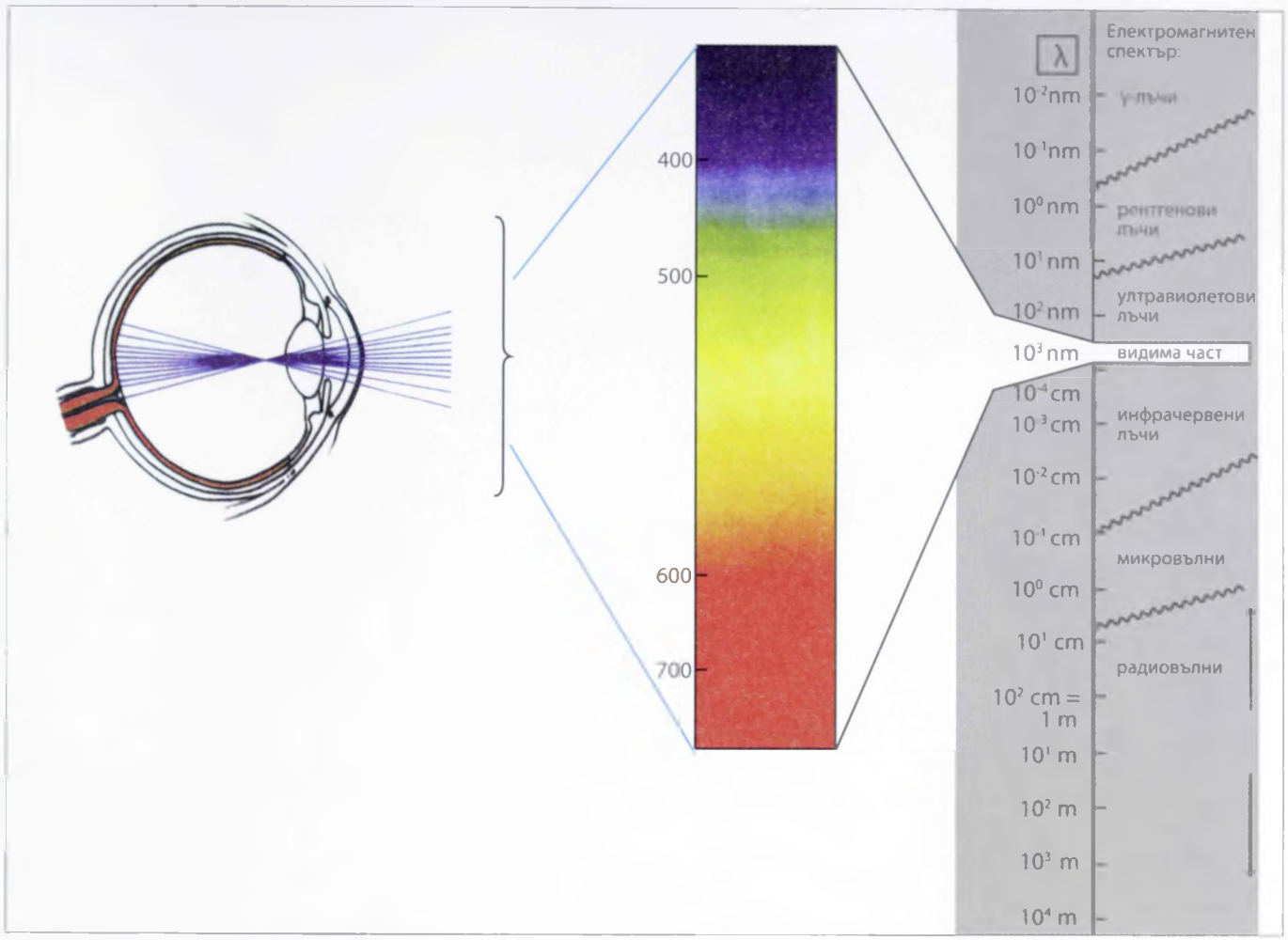
Umami – вкус, 456
Utriculus, 489
Up-regulation, 341
Down-regulation, 341

V

V_1 – V_5 зони 427-9
V_1 – рецептор, 345,
V_2 – рецептор, 344, 346
Vas deferens, 346, 378
Vasa recta, 299
Vestibulum, 465

Z

Zona glomeruloza, 354, 355
Zona fasciculata, 354, 355
Zona pelucida, 381
Zona reticularis, 354, 355



Фиг. 19.32. Окото — сетивният орган на зрителната система и неговият адекватен дразнител — видимата част на електромагнитния спектър (модификация по Rhoades & Pflanzer's Human Physiology, Sanders Pulb., 1992).

Нарушение на цветното зрение: ахроматопсия на дясната част на зрителното поле. Така изглежда света при левостранно увреждане на зрително поле V4.