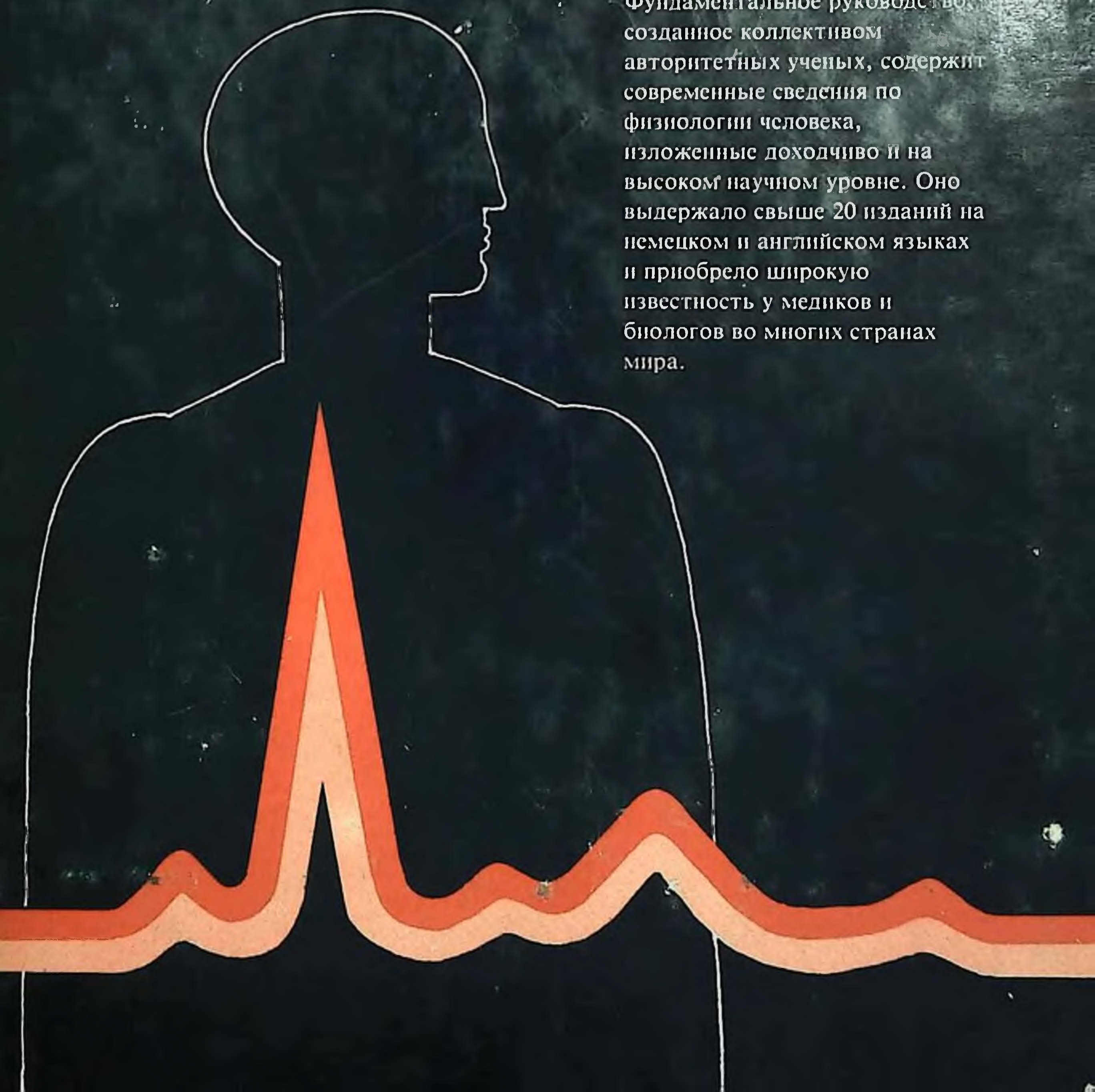


ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Фундаментальное руководство, созданное коллективом авторитетных ученых, содержит современные сведения по физиологии человека, изложенные доходчиво и на высоком научном уровне. Оно выдержало свыше 20 изданий на немецком и английском языках и приобрело широкую известность у медиков и биологов во многих странах мира.



Human Physiology

Edited by

**R. F. Schmidt
and G. Thews**

Translated by Marguerite A. Biederman-
Thorson

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York 1983

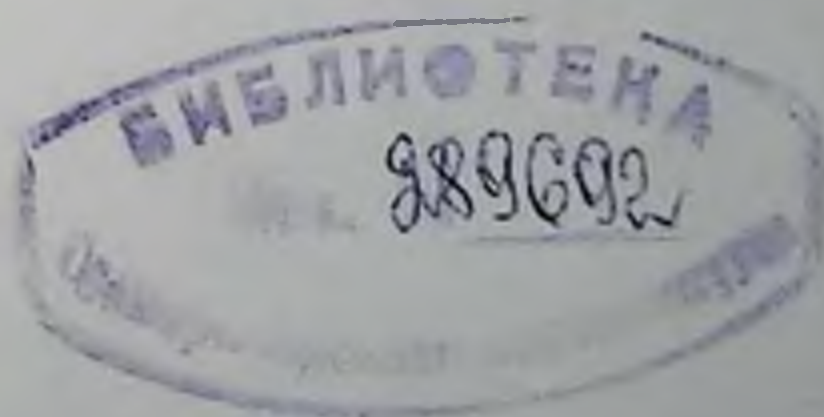
ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Том **1** Нервная
система

В четырех томах

Перевод с английского
д-ра биол. наук М. А. Каменской
и Н. Н. Алипова

под редакцией акад. П. Г. Костюка



Москва «Мир» 1985

ББК 28.073
Ф 50
УДК 591.1

Авторы: Дж. Дудел, И. Рюэгг, Р. Шмидт, В. Яниг

Физиология человека: В 4-х томах. Т.1. Пер. с англ./Под
Ф 50 ред. Р. Шмидта и Г. Тевса.—М.: Мир, 1985.—272 с., ил.

Исключительно полное учебное пособие, написанное учеными из ФРГ, выдержавшее 20 изданий на немецком языке и переведенное на английский язык. В нем на самом современном уровне рассмотрены данные физиологической науки. На русском языке руководство выходит в четырех томах. В первый том вошли главы, посвященные физиологии нервной и мышечной клеток, передаче возбуждения от клетки к клетке, малым группам нейронов, рефлексам, двигательной системе, вегетативной нервной системе, интегративным функциям нервной системы.

Предназначена для студентов-биологов и медиков, а также физиологов и врачей.

Ф 2007020000-167 св. план 1985 г.
041(01)-85

ББК 28.073
57.04

Редакция литературы по биологии

Предисловие редактора перевода

Предлагаемое читателю руководство по физиологии человека, подготовленное под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, завоевало широкую популярность за рубежом. Выпущенное вначале на немецком языке, оно переиздавалось 20 раз и всякий раз подвергалось основательной переработке и дополнялось новым материалом в соответствии с прогрессом физиологической науки. После перевода на английский язык руководство получило широкое распространение в англоязычных странах.

Отличительной чертой этой книги является исключительно четкое и последовательное изложение материала на уровне самых последних научных достижений. Авторскому коллективу из 18 специалистов, имеющих большой опыт научной и преподавательской работы, удалось решить трудную задачу — изложить основные данные и современные представления в области физиологии, сохраняя единство формы и стиля.

Продуманная рубрикация глав с выделением небольших конкретных подразделов, четкая формулировка основных положений и великолепные схемы и рисунки позволяют легко уяснить главные моменты каждого из рассматриваемых вопросов. Неизбежная для общего руководства ограниченность объема, естественно, заставила авторов давать материал в исключительно сжатой форме; однако в конце каждой главы приводится достаточно подробный список литературы, которую можно использовать для более глубокого ознакомления с вопросом. К сожалению, в этих списках не приводятся работы отечественных авторов.

Большое достоинство руководства состоит в том, что оно охватывает проблемы общей физиологии; но даже описывая фундаментальные физиологические процессы, присущие всем живым существам, авторы стремятся делать это с учетом специфических особенностей функций человеческого организма. Так как книга рассчитана в первую очередь на студентов-медиков,

в ней особое внимание уделяется патофизиологическим аспектам.

На русском языке пособие выпускается в четырех томах соответственно частям, на которые разбито оригинальное издание. Первый том — нервная система, второй том — органы чувств, третий — кровь, кровообращение и дыхание, четвертый том — обмен веществ, пищеварение, органы выделения и эндокринная регуляция.

Не все разделы физиологии представлены в руководстве одинаково полно, однако это несколько не снижает его ценности. Не приходится сомневаться в том, что данным фундаментальным руководством будут пользоваться не только студенты и аспиранты, но также научные работники, занимающиеся физиологией и смежными с ней областями биологии и медицины. Оно может послужить также справочником для практических врачей, представляя для них своего рода физиологическую энциклопедию.

Редактор приносит сердечную благодарность всем, кто участвовал в переводе книги на русский язык — М. А. Каменской (гл. 1–4), Н. Н. Алипову (гл. 5–7, 16–21 и 25–28), Н. Ю. Алексеенко (гл. 8–10), О. В. Левашову (гл. 11, 15), Ю. Б. Шмуклеру и Н. Г. Григорьеву (гл. 12–14), Б. А. Конникову (гл. 22, 23) и В. Л. Быкову (гл. 24, 29, 30).

П. Г. Костюк

Предисловие

«Физиология человека» представляет собой англоязычный вариант немецкого руководства, которое впервые было издано в 1936 г. Германом Райном и выдержало испытание временем. Подготовка полностью пересмотренного 20-го издания предпринята нами для того, чтобы книга стала доступна широкому кругу читателей, владеющих английским языком. При этом изложение было построено в соответствии со структурой учебных курсов по физиологии в большинстве стран мира.

Книга предназначена в первую очередь для студентов медицинских институтов. Она должна ознакомить их с механизмами физиологических процессов в организме человека, обеспечив таким образом основу для научного понимания патологических процессов. Материал выбран так, чтобы читатель получил не только знания, необходимые для сдачи экзаменов, но также информацию, нужную для его последующей профессиональной деятельности. Поэтому особое внимание уделено патофизиологическим аспектам.

Мы надеемся, что книга станет полезным пособием по современной физиологии как для врачей, так и для студентов. Она должна также служить источником сведений о физиологических основах их предмета для биологов, биохимиков, фармакологов, фармацевтов и психологов.

Чтобы облегчить быстрый поиск нужных сведений, мы стремились к четкой структуре и ясной подаче материала, старались выделять ключевые идеи, давать информативные иллюстрации. Ради сокращения объема мы обошлись без исторических сведений, упоминания недоказанных гипотез и подробного описания методов. В конце каждой главы имеются ссылки двух видов: на учебники и пособия, которые послужат заинтересованным читателям руководствами для дальнейшего изучения предмета, а также выборочные оригинальные статьи, ко-

торые содержат новые, не получившие широкой известности данные.

Нам хотелось бы выразить свою признательность всем тем, кто помогал подготовить и издать эту книгу, прежде всего — нашим соавторам за их готовность учесть идеи и пожелания редакторов, что способствовало ясности изложения и правильному соотношению различных разделов. Выражаем особую благодарность сотрудникам студии Гей и Бенц в Штутгарте за прекрасное выполнение иллюстраций. Мы очень обязаны доктору Маргарите Бидерман-Торсон из Оксфорда, которая отлично перевела книгу. И наконец, мы благодарны издательству за щедрую поддержку при подготовке книги к публикации.

Р. Шмидт, Г. Тевс

1 **Функции нервных клеток**

Дж. Дудел

Нервная система, которой посвящен первый том этой книги, состоит из нервных клеток, или нейронов. Мозг человека содержит около 25 миллиардов таких клеток; вместе со спинным мозгом он составляет центральную нервную систему (ЦНС). Всего лишь порядка 25 миллионов клеток находится на периферии или соединяет периферию с центральной нервной системой. Нервные клетки сообщаются друг с другом различными путями через посредство синапсов, которых гораздо больше (в тысячи раз), чем нервных клеток. Синаптические контакты образуются также с другими типами клеток, а именно с рецепторами (клетки, получающие информацию, например клетки сенсорных органов) и эффекторами (например, мышечные клетки). Поскольку рецепторы и мышечные клетки имеют много общих функциональных характеристик с нервными клетками, они тоже будут обсуждаться в данном томе.

В следующем разделе (1.1) рассмотрены общие свойства нервных клеток и их функции, которые будут более подробно и глубоко обсуждаться в последующих главах.

1.1 Нервные клетки: общие сведения о структуре и функциях

Нервные клетки. Нервная клетка состоит из сомы (тело клетки с ядром) и отростков, как правило, разного типа – дендритов и аксона (рис. 1-1). Дендриты часто ветвятся в нескольких точках, распространяясь во-

круг тела клетки. Обычно они образуют множество синаптических контактов с другими нервными клетками. Аксон начинается от сомы аксонным холмиком. В то время как диаметр тела клетки составляет 5–100 мкм, аксон сужается до 1–6 мкм, и по сравнению с диаметром длина его очень велика: на периферии аксон может иметь длину более метра.

Глиальные клетки. Нервные клетки обычно окружены вспомогательными клетками, которые называются глиальными. Глиальные клетки более многочисленны, чем нейроны: составляют по крайней мере половину объема центральной нервной системы. Периферические аксоны тоже окружены оболочкой из глиальных клеток – шванновских клеток. Нейроны и глиальные клетки разделены межклеточной щелью шириной 15–20 нм. Щели сообщаются друг с другом, образуя заполненное жидкостью внеклеточное пространство нейронов и глии. Через интерстициальное пространство (определения понятий интерстициального пространства и внеклеточного объема будут даны в разд. 28.1) происходит обмен веществ между нервными и глиальными клетками.

Интерстициальное пространство занимает 12–14% общего объема мозга. Этого вполне достаточно для адекватного обеспечения нервных клеток кислородом и питательными веществами путем диффузии. Нет необходимости (и мала вероятность, как, например, в случае глюкозы) транспорта питательных веществ через посредство глиальных клеток [4, 43].

Очевидно, глиальные клетки служат

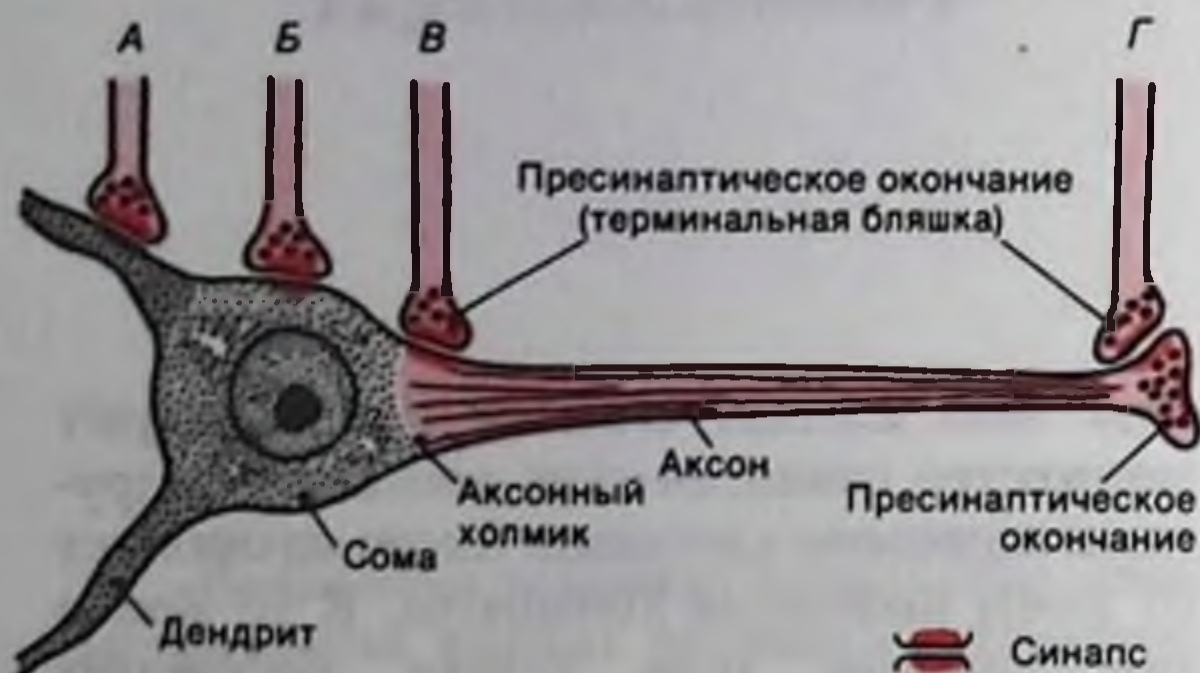


Рис. 1-1. Синапсы на нейроне. А. Аксо-дендритный синапс. Б. Аксо-соматический синапс. В. Проксимальный аксо-аксонный синапс — обычно тормозный. Г. Дистальный аксо-аксонный синапс, который всегда бывает тормозным (пресинаптическое торможение).

опорным и защитным аппаратом для нейронов, а не источником их питания. Более подробно функции глии представлены в разд. 1.4.

Обмен растворенных веществ. Растворенные вещества могут поступать в интерстициальное пространство из капиллярных кровеносных сосудов и (в ЦНС) из спинномозговой жидкости в желудочки мозга. Капиллярная сеть мозга очень густа, так что большинство нейронов удалено от ближайшего капилляра не более чем на 50 мкм [4]; диффузионные пути для кислорода, CO_2 и метаболитов невелики. Центральная нервная система человека потребляет около 20% (50 мл/мин) от общего количества кислорода, поглощаемого в состоянии покоя. Прекращение кровотока примерно на 10 с вызывает значительное нарушение функций мозга и потерю сознания, а через 8–12 мин повреждения обычно становятся необратимыми. Регуляция системы кровообращения направлена в первую очередь на обеспечение мозга (см. гл. 18).

Гемато-энцефалический барьер. Некоторые вещества могут переходить из плазмы крови в мозг очень медленно или

вообще не попадают туда; таким образом, между кровью и мозгом существует барьер. Механизмы, обеспечивающие этот барьер, до конца не выяснены. Отчасти он может быть обусловлен особой структурой стенок капилляров мозга, а также их взаимоотношениями с нейроглией. Кроме структурных препятствий процессу диффузии здесь, вероятно, играет роль избирательность обмена между глиальными клетками и интерстициальным пространством. Более подробные сведения о морфологии и микроморфологии нервных клеток и вспомогательных тканей читатель найдет в учебных пособиях по анатомии и гистологии.

Общие сведения о функциях нервных клеток. Нервные клетки специализируются на переработке информации. Кроме этой особой функции нервные клетки, так же как и другие, должны обеспечивать *поддержание* собственной структуры и функций, *приспосабливаться* к изменяющимся условиям и оказывать регулирующее влияние на соседние клетки — например, путем индукции процесса формирования синаптических структур на клетках, с которыми они образуют синапсы (см. разд. 1.3). Механизмы нейрональной *пластичности* (функциональной адаптации нейронов и групп нейронов; см., например, гл. 4) и *межклеточных взаимодействий* до сих пор выяснены крайне недостаточно, однако они определяют развитие нормальных функций нервной системы и иннервируемых органов и непосредственно участвуют в процессах обучения и памяти.

При выполнении специальной задачи по *переработке информации* каждая нервная клетка получает информацию, проводит ее на более или менее далекое расстояние и передает одной или нескольким другим клеткам. Информация обычно поступает от других нервных клеток, и ее получение происходит с помощью синапсов, расположенных на дендритах или теле клетки (рис. 1-1). Однако нейрон может также получать информацию через синаптические

контакты с клетками, специализированными для восприятия информации, — рецепторами сенсорных органов или даже непосредственно из внешней среды с помощью специализированных дендритов. Проведение информации осуществляется по аксону — тонкому довольно длинному волокну. И наконец, информация передается к другим клеткам — нейронам или эффекторам (например, мышцы или клетки желез) — через синапсы между этими клетками и нейронами — носителями информации.

Мы говорим сейчас об информации как об абстрактном понятии (см. гл. 15). Она закодирована в нейроне в виде электрических или химических сигналов. В этой главе мы остановимся прежде всего на представлениях о природе электрических сигналов и их распространении по аксону, упомянув также о химических сигналах и их передаче. Специальные механизмы рецепции сигналов и синаптической передачи рассмотрены в гл. 3.

1.2 Потенциал покоя

Нервная и мышечная клетки, подобно другим клеткам организма, ограничены липопротеиновой мембраной, которая является хорошим электрическим изолятором. Мембрана соответствует нейро- и сарколемме, которые выявляются с помощью электронного микроскопа. По обе стороны мембраны, между содержимым клетки и внеклеточной жидкостью, обычно существует электрическая разность потенциалов — мембранный потенциал. Мембранный потенциал оказывает влияние на процессы трансмембранного обмена веществ и в этом отношении важен, например, для функции эпителия почечных канальцев (см. гл. 27). В нервных и мышечных клетках изменения мембранного потенциала составляют основу деятельности клетки — переработки информации и процесса сокращения. Поэтому мембранный потенциал и его изменения следует рассмотреть подробно.

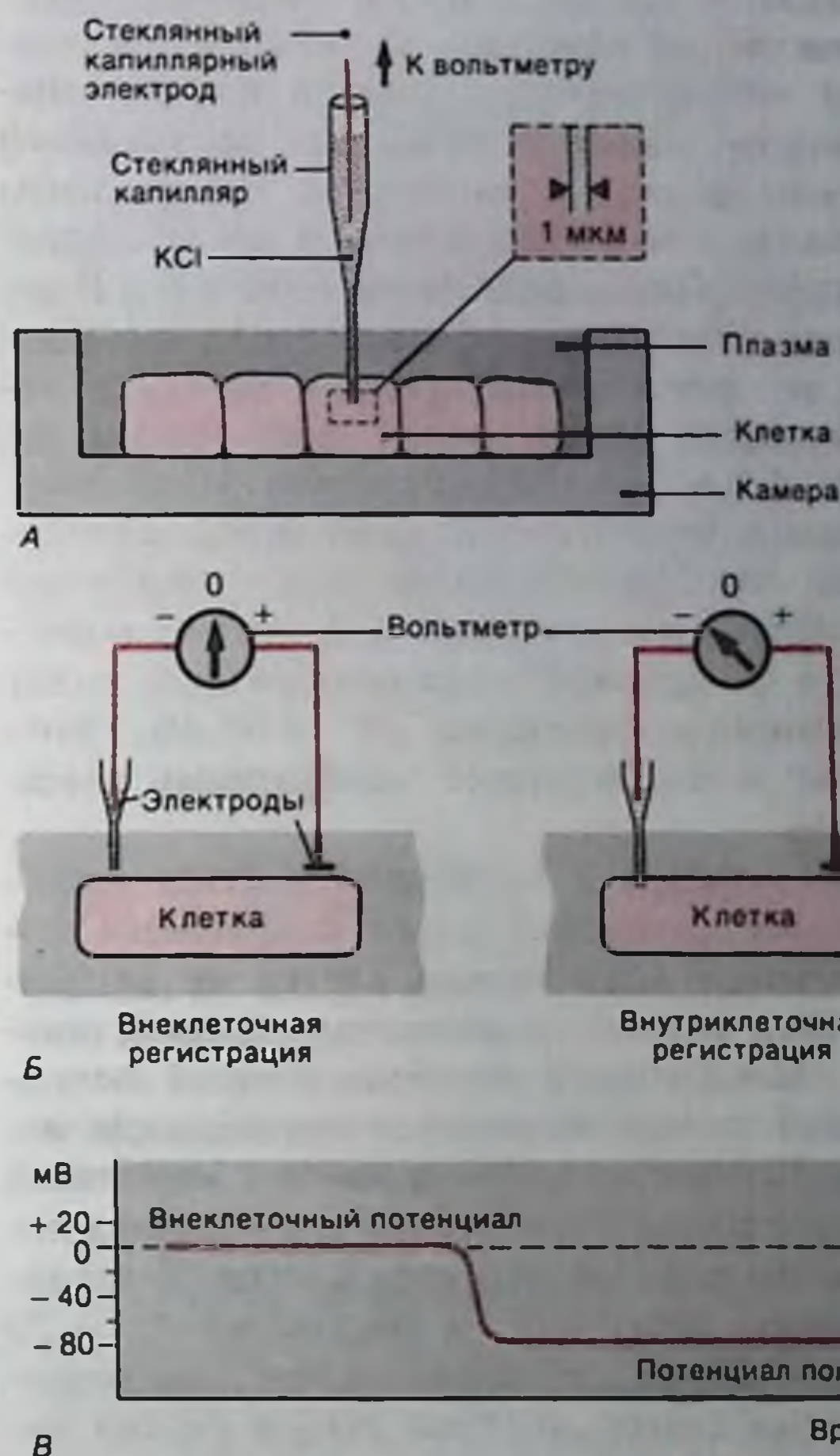


Рис. 1-2. Внутриклеточная регистрация мембранного потенциала. А. Клетка помещена в камеру, заполненную плазмой крови (или физиологическим раствором). Б. Слева: оба электрода, отводящий и референтный, находятся вне клетки — вольтметр регистрирует между ними нулевую разность потенциалов. Справа: отводящий электрод введен в клетку, а референтный находится вне клетки — вольтметр регистрирует величину потенциала покоя. В. Потенциал до и после введения электрода в клетку.

Измерение мембранного потенциала

Схема для измерения мембранного потенциала показана на рис. 1-2. Датчиком, который обнаруживает присутствие потен-

циала в клетке, служит микроэлектрод — стеклянный капилляр, вытянутый так, чтобы получился очень тонкий кончик (диаметром менее 1 мкм), и заполненный проводящим ток раствором. Референтным электродом во внеклеточной среде служит хлорированная серебряная пластинка. В начале регистрации оба электрода находятся во внеклеточной среде, и разности потенциалов между ними нет; график на рис. 1-2, Б показывает нулевую величину «внеклеточного потенциала». Когда отводящий электрод проходит через клеточную мембрану в клетку (рис. 1-2, справа), вольтметр регистрирует скачкообразный сдвиг потенциала примерно до -80 мВ. Этот сдвиг и соответствует мембранному потенциалу.

В нервной и мышечной клетках мембранный потенциал долго сохраняется постоянным, если только клетки не активируются какими-то внешними воздействиями. Мембранный потенциал такой покоей клетки называется потенциалом покоя. Потенциал покоя нервной и мышечной клетки всегда отрицателен, его величина постоянна для каждого типа клетки. У теплокровных животных он составляет от -50 до -100 мВ, за исключением гладкомышечных клеток, которые имеют низкий потенциал покоя, порядка -30 мВ.

Распределение заряда на мембране

Если внутренняя среда клетки заряжена более отрицательно, чем внеклеточная среда, то внутри клетки должен существовать избыточный отрицательный заряд. В водных солевых растворах, которые составляют внутриклеточную и внеклеточную среду, электрические заряды переносятся ионами — молекулами солей, диссоциирующими на анионы и катионы. Таким образом, в клетке имеется избыток отрицательных ионов (анионов). Они могут свободно перемещаться в водном растворе, так что во

внутриклеточном или внеклеточном пространстве заряды распределены равномерно и местный избыток или дефицит не могут существовать длительное время. Местом нарушения баланса зарядов, которое лежит в основе потенциала покоя, является «твердая фаза», окружающая клетку, т. е. клеточная мембрана. На внутренней стороне мембраны находится избыток анионов, а количественно равный избыток катионов — на внешней стороне.

Чтобы количественно рассмотреть электрические явления в мембране, проведем аналогию с конденсатором. Две проводящие среды, внутри- и внеклеточный солевые растворы, разделены тонким изолирующим слоем — мембраной. Толщина изолирующей мембраны около 6 нм (60 \AA). Если конденсатор с такой «обкладкой» заряжается до уровня потенциала покоя -75 мВ, он должен иметь около 5000 пар отрицательных и положительных ионов на 1 мкм^2 поверхности клетки [5].

Для иллюстрации численных соотношений между участвующими ионами на рис. 1-3 показан очень маленький участок мембраны площадью $1 \text{ мкм} \times 0,001 \text{ мкм}$ с прилегающими объемами внутри- и внеклеточного пространства глубиной всего 1 мкм. При потенциале покоя -90 мВ этот участок мембраны будет иметь 6 анионов и 6 катионов. Однако каждый из прилегающих объемов солевого раствора содержит 220 000 ионов. Таким образом, с количественной точки зрения дисбаланс зарядов по обе стороны клеточной мембраны очень невелик. Тем не менее он составляет основу потенциала покоя, а значит, и деятельности нервной системы.

Распределение концентраций ионов. На рис. 1-3 видны не только дисбаланс зарядов у мембраны, но и неравномерное распределение ионов внутри и снаружи. Самая большая разница существует для ионов K^+ : 100 000 K^+ внутри клетки и только 2000 K^+ — снаружи. Для Na^+ различие обратное: 108 000 Na^+ — снаружи и всего 10 000 Na^+

1. ФУНКЦИИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

– внутри. Распределение ионов Cl^- противоположно распределению K^+ . Большинство внутриклеточных анионов составляют крупные ионы белков, которые обозначены как A^- . В табл. 1-1 даны концентрации ионов в мышечной клетке и внеклеточной среде у млекопитающих в ммоль/л [5]. В общем внутриклеточная концентрация K^+ в нервных и мышечных клетках в 20–100 раз выше, чем внеклеточная концентрация, а внутриклеточная концентрация Na^+ в 5–15 раз ниже внеклеточной, тогда как внутриклеточная концентрация Cl^- в 20–100 раз ниже внеклеточной. Таким образом, распределение концентрации ионов Cl^- является приблизительно обратным распределению ионов K^+ .

Распределение K^+ и потенциал покоя

Неравномерное распределение различных ионов между вне- и внутриклеточным пространством необходимо для существования потенциала покоя. Этот потенциал между внутри- и внеклеточной средой возникает потому, что мембрана не является совершенным изолятором, а до некото-

Таблица 1-1. Внутри- и внеклеточные концентрации ионов для мышечной клетки теплокровного животного, ммоль/л

Внутриклеточная		Внеклеточная	
Na^+	12	Na^+	145
K^+	155	K^+	4
Cl^-	4	Другие катионы	5
HCO_3^-	8	Cl^-	120
A^-	155	HCO_3^-	27
Мембранный потенциал –90 мВ		Другие анионы	7

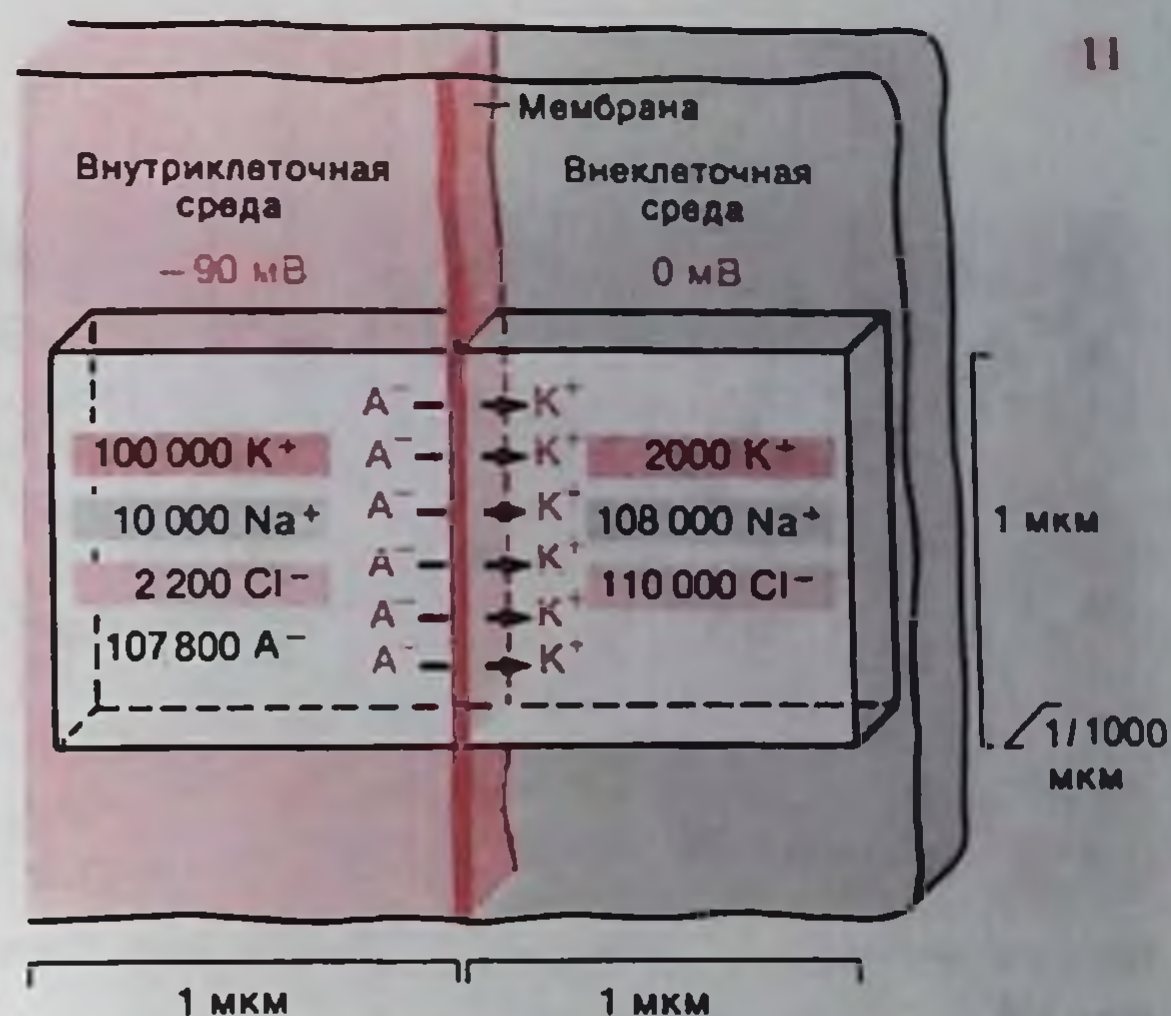


Рис. 1-3. Заряд мембраны при потенциале покоя. Заряд на маленьком участке мембраны площадью 1 мкм × 0,001 мкм, где размещаются 6 ионов K^+ и 6 анионов (A^-), сопоставлен с числом ионов в объемах 1 мкм × 1 мкм × 0,001 мкм по обе стороны мембраны. Стрелками показана диффузия K^+ из клетки через мембрану. Емкость мембраны принята равной 1 мкФ/см².

рой степени проницаема для определенных ионов. Так, ионы K^+ могут достаточно легко диффундировать через мембрану. Можно представить себе, что мембрану пронизывают поры – каналы, просветы которых так узки, что проходить через них способны только относительно мелкие ионы K^+ . Относительные размеры пор и различных ионов, а также относительный избыток ионов по сравнению с порами показаны на рис. 1-4. Ионы K^+ , которые представляют в данном случае наибольший интерес, обозначены черным. Всякий раз, когда эти ионы наталкиваются на отверстие поры, они диффундируют через мембрану. Поскольку с внутренней стороны мембраны ионов K^+ гораздо больше, такие столкновения будут происходить здесь гораздо чаще, чем снаружи, так что больше ионов будет проходить изнутри наружу, чем в обратном направлении. Наблюдается чистый выход K^+ из

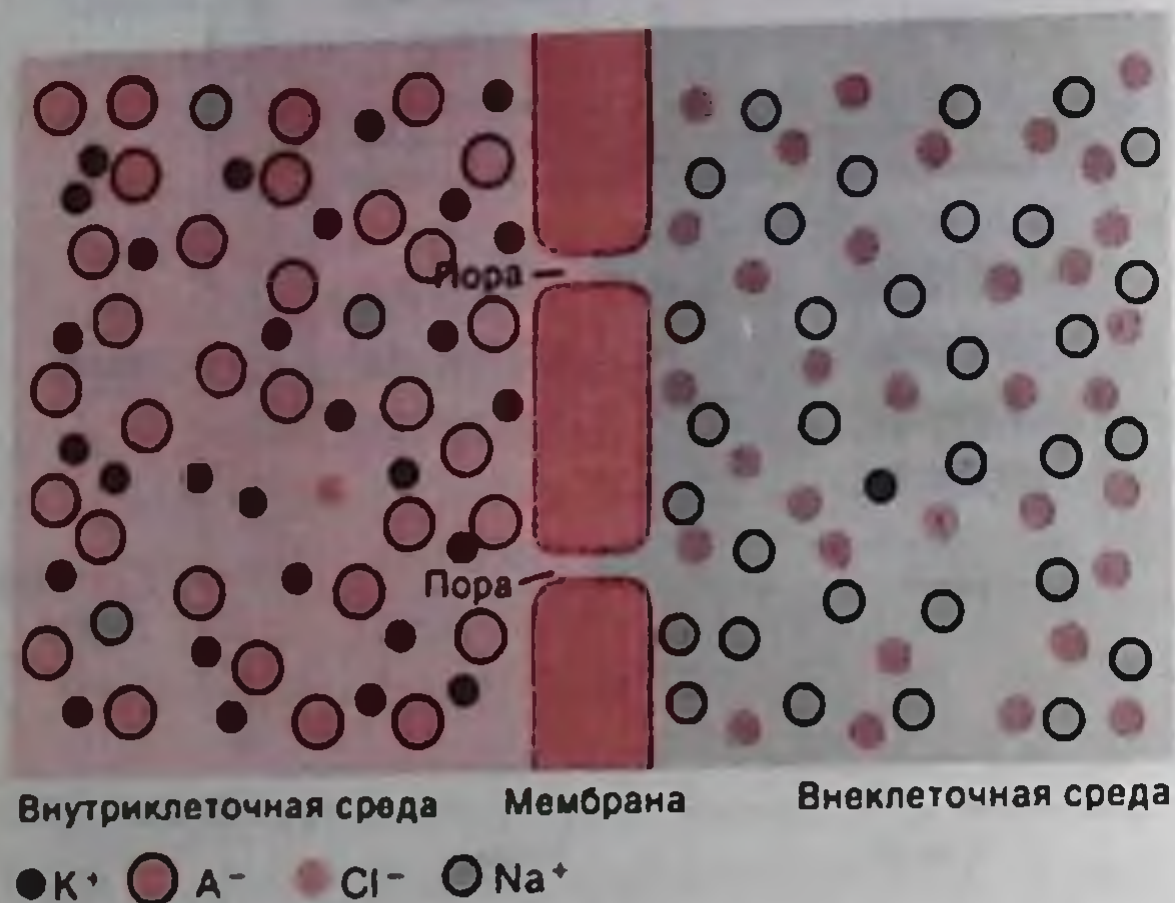


Рис. 1-4. Внутри- и внеклеточное распределение ионов. Диаметры кружков, символизирующих ионы, пропорциональны диаметрам ионов (гидратированных). A⁻ – крупные внутриклеточные белковые анионы. Ширина «пор» в мембране такова, что через них могут проходить ионы K⁺.

клетки, создаваемый более высокой внутриклеточной концентрацией или осмотическим давлением K⁺. Этот выходящий поток K⁺ должен был бы вскоре выравнять осмотическое давление (или концентрацию) этого иона, если бы ему не противодействовала эквивалентная противоположно направленная сила.

Эта сила, действующая в противоположном направлении, обусловлена электрическим зарядом ионов K⁺. Когда K⁺, направляемый разностью осмотического давления, покидает клетку, он выносит положительный заряд, т.е. добавляет на наружной стороне мембранного конденсатора положительный заряд, соответствующий по величине отрицательному заряду на внутренней стороне. При этом, как показано на рис. 1-3, возникает мембранный потенциал. Полярность этого потенциала такова, что он препятствует выходу других катионов; положительный заряд отталкивает положительные ионы. Выход положительных зарядов уже создает электрический потенциал, который мешает выходу других положи-

тельных зарядов. Мембранный потенциал продолжает нарастать до тех пор, пока сила, препятствующая выходу K⁺, не станет равной осмотическому давлению ионов K⁺. При таком уровне потенциала вход и выход K⁺ находятся в равновесии, поэтому он называется калиевым равновесным потенциалом, сокращенно E_K.

Таким образом, калиевый равновесный потенциал определяется отношением концентраций K_i/K_o между внутренней (inside) и внешней (outside) средой клетки, а также тем, что диффузия через мембрану ограничивается только ионами K⁺. Такие диффузионные потенциалы в общем описываются уравнением Нернста.

$$E_{\text{иона}} = \frac{R \cdot T}{Z \cdot F} \cdot \ln$$

Внеклеточная концентрация

иона

Внутриклеточная концентрация

иона

где R – газовая постоянная, T – абсолютная температура; Z – валентность иона (отрицательная для анионов) и F – постоянная Фарадея [1, 4]. Подставив значение постоянных, получим для K⁺:

$$E_K = -61 \text{ мВ} \cdot \log (K_i^+ / K_o^+).$$

Поскольку K_i⁺/K_o⁺ = 39, как следует из табл. 1-1,

$$E_K = -61 \text{ мВ} \cdot \log 39 = -61 \text{ мВ} \cdot 1,59 = -97 \text{ мВ}.$$

Как показано в табл. 1-1, потенциал покоя равен –90 мВ, что близко к значению калиевого равновесного потенциала.

Зависимость потенциала покоя от внеклеточной концентрации K⁺. Постулированное соответствие между потенциалом покоя и E_K можно проверить экспериментально. Для этого измеряют потенциал покоя *in vitro*, меняя концентрацию K⁺ во внекле-

точном растворе. Согласно уравнению Нернста, потенциал покоя должен меняться пропорционально логарифму внеклеточной концентрации K^+ . Регистрируемые изменения потенциала покоя показаны на рис. 1-5 (кружки); при снижении концентрации K_o^+ потенциал покоя возрастает до -120 мВ, а когда K_o^+ повышается до 50 мМ, потенциал покоя падает до -25 мВ. Соотношение, предсказанное уравнением Нернста, показано прямой на рис. 1-5. Экспериментально полученные цифры укладываются около этой прямой, следовательно, в первом приближении опыт подтверждает интерпретацию потенциала покоя как калиевого равновесного потенциала. Однако видно, что при K_o^+ ниже 7 ммоль/л потенциал покоя всегда менее отрицателен, чем E_K . Причина этого постоянного отклонения будет обсуждаться в следующем разделе.

Рис. 1-5 показывает, что относительно небольшие изменения внеклеточной концентрации K^+ могут оказывать заметное влияние на потенциал покоя и, таким образом, на деятельность клетки. Подобные изменения концентрации K^+ в плазме крови действительно происходят при патологических состояниях (например, при почечной недостаточности), поэтому для врача важно проверить концентрацию K^+ и, если нужно, нормализовать ее с помощью лекарств.

Вклад ионов Cl^- в потенциал покоя

Описание потенциала покоя как калиевого равновесного потенциала следует откорректировать, учитывая, что в действительности K^+ не единственный ион, способный проходить через мембрану. Клеточная мембрана также проницаема, например для Cl^- . В нервных клетках проницаемость для Cl^- обычно гораздо ниже, чем для K^+ , однако в мышечных волокнах проницаемость для Cl^- преобладает [8, 19]. Как мы видели из табл. 1-1, распределение Cl^- по обе стороны мембраны противоположно распределению K^+ . Потенциал, рассчитанный по уравнению Нернста для такого обратного

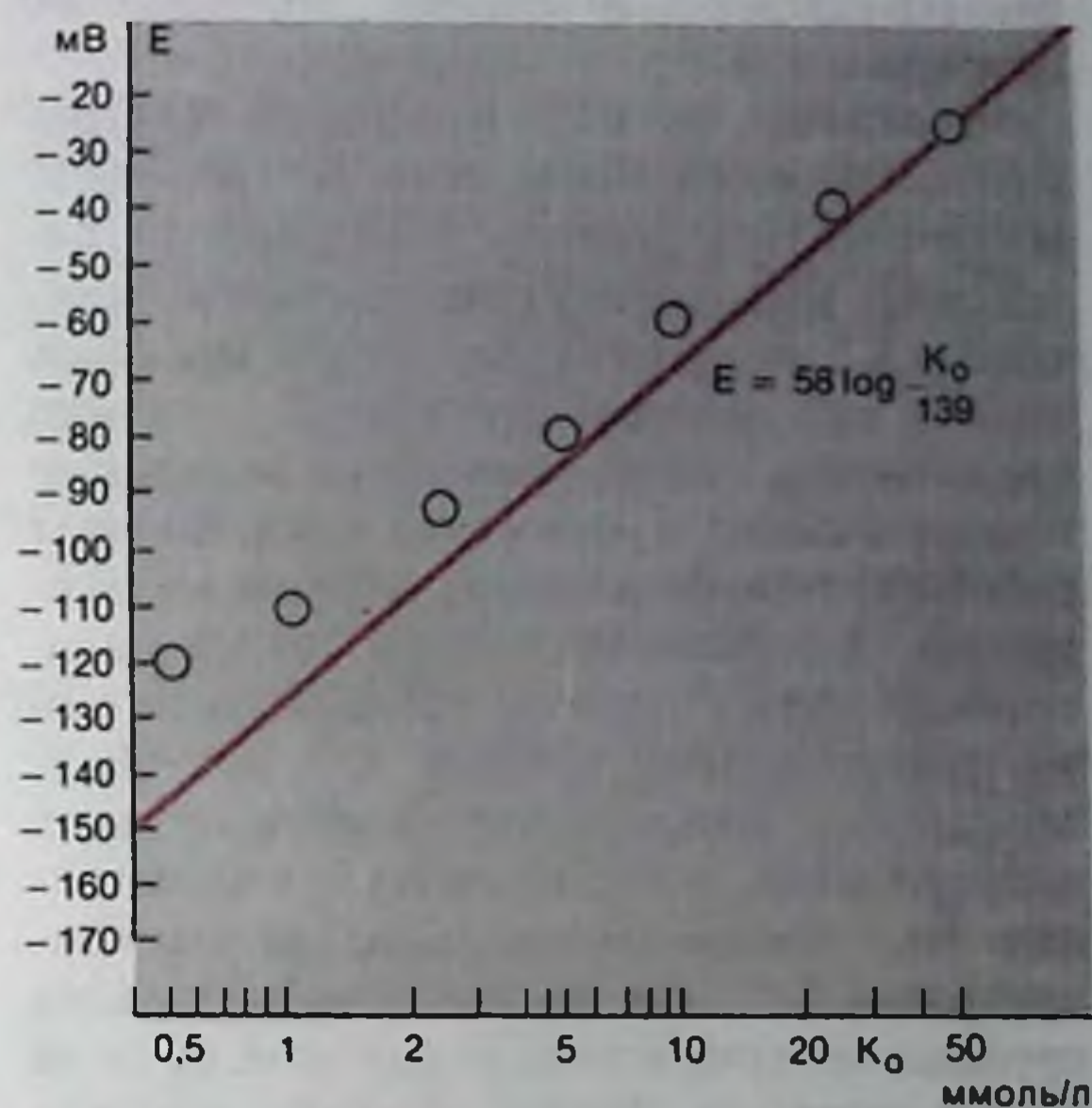


Рис. 1-5. Зависимость мембранного потенциала покоя (ордината) от внеклеточной концентрации K^+ (K_o^+ ; абсцисса, логарифмическая шкала). Кружками отмечены значения мембранного потенциала, измеренного при различных концентрациях K_o^+ . Прямая линия показывает соотношение между калиевым равновесным потенциалом и K_o^+ , рассчитанное по уравнению Нернста [7].

распределения Cl^- , равен потенциалу для распределения K^+ . Как правило, хлорный равновесный потенциал приблизительно равен потенциалу покоя, и в клетках с высокой проницаемостью для Cl^- ионы K^+ и Cl^- практически в равной степени участвуют в создании потенциала покоя.

Обратное распределение K^+ и Cl^- не является случайным. Относительно низкая внутриклеточная концентрация Cl^- (5 ммоль/л) может легко изменяться в результате входа и выхода Cl^- . Она автоматически устанавливается в соответствии с мембранным потенциалом, потому что при отклонении потенциала от E_{Cl} ионы Cl^- начинают входить или выходить из клетки. Таким образом, если потенциал покоя близок к E_K , концентрации Cl^- будут

распределяться в отношении, обратном по сравнению с K^+ .

В отличие от Cl^- отношение внутри- и внеклеточной концентрации K^+ не может регулироваться уровнем мембранного потенциала. Высокая внутриклеточная концентрация K^+ не может существенно меняться, потому что внутриклеточный K^+ должен уравновесить заряд анионов. Внутриклеточные анионы в основном представляют собой крупные белковые молекулы, концентрация которых постоянна, их отрицательный заряд должен компенсироваться внутриклеточными ионами K^+ или Na^+ . Механизмы, которые мы обсудим позднее, поддерживают в клетке низкую концентрацию Na^+ (около 10 ммоль/л), так что концентрация K^+ , так же как и концентрация крупных внутриклеточных анионов, вряд ли может меняться. Таким образом, высокая внутриклеточная концентрация K^+ косвенно поддерживается концентрацией не проникающих через мембрану внутриклеточных белковых анионов и отрицательное значение E_K является результатом высокой внутриклеточной концентрации K^+ . Отрицательный уровень потенциала покоя клетки может, следовательно, рассматриваться как следствие высокой концентрации внутриклеточных анионов, для которых мембрана непроницаема.

Пассивный вход Na^+

Как показывает рис. 1-5, при нормальной или пониженной концентрации внеклеточного K^+ потенциал покоя примерно на 30 мВ менее отрицателен, чем E_K . Причина такого расхождения состоит в том, что мембрана не обладает полной непроницаемостью для Na^+ . Существует высокий градиент концентрации Na^+ между вне- и внутриклеточной средой, порядка 10:1 (табл. 1-1); кроме того, вход Na^+ дополнительно усиливается отрицательным электрическим зарядом внутри клетки, притягивающим положительные ионы. Даже если

мембрана слабо проницаема для Na^+ , эти ионы будут входить в клетку и уменьшать величину отрицательного мембранного потенциала. То, что вход Na^+ служит причиной отклонения потенциала покоя от E_K , легко подтверждается в эксперименте (рис. 1-5). Если предотвратить вход Na^+ путем замещения внеклеточного Na^+ на крупные непроницающие катионы (например, холин), потенциал покоя равен E_K даже при низких концентрациях K^+ . Вход Na^+ в клетку, которая находится в состоянии покоя, называется пассивным, поскольку он определяется существующими в данный момент градиентами концентраций и потенциала.

Ионная проводимость и ионная проницаемость мембраны. Для того чтобы количественно выразить такие представления, как «низкая проницаемость мембраны для Na^+ », введем понятие проводимость мембраны (g). Электрическая проводимость является величиной, обратной сопротивлению; она равна отношению тока к обуславливающей его разности потенциала. Трансмембранная проводимость ионов равна, таким образом, отношению общего трансмембранного тока данного вида ионов к электродвижущей силе. Электродвижущая сила равна нулю, когда мембранный потенциал (E) соответствует равновесному потенциалу для данного вида ионов, и увеличивается при отклонении E от равновесного потенциала. Например, для калиевой проводимости (g_K) [4, 21]

$$g_K = I_K / (E - E_K),$$

где I_K — суммарный ток K^+ (калиевый ток) через мембрану при мембранном потенциале, равном E . Суммарные токи I_K и I_{Na} можно измерить в опыте, который показывает, что на уровне потенциала покоя g_K в 10–15 раз выше, чем g_{Na} .

Даже несмотря на относительно низкую натриевую проводимость (g_{Na}), существует довольно значительный пассивный входящий натриевый ток, I_{Na} , поскольку ток Na^+

в клетку обусловлен большой разностью потенциалов ($E - E_{Na}$). Согласно уравнению Нернста, E_{Na} при отношении концентрации Na_i^+ / Na_o^+ , равном 1:12 (см. табл. 1-1), равен -155 мВ. Пассивный входящий натриевый ток при этом составляет $I_{Na} = g_{Na} \cdot (E - E_{Na}) = g_{Na} \cdot (-155 \text{ мВ})$. Для поддержания стабильного потенциала покоя этот входящий ток Na^+ должен компенсироваться равным по величине выходящим током K^+ . Величина отклонения потенциала покоя от калиевого равновесного потенциала ($E - E_K$) должна быть примерно $+8$ мВ, чтобы $I_K = g_K \cdot (E - E_K) = g_K \cdot (+8 \text{ мВ})$ был равен I_{Na} при отношении $g_K / g_{Na} = 20$. Таким образом, из-за пассивного входа Na^+ потенциал покоя должен быть несколько более положительным, чем калиевый равновесный потенциал, чтобы электрический заряд, вносимый ионами Na^+ в клетку, компенсировался пассивным выходом K^+ .

Проницаемость. Еще одной важной мерой способности диффундирующих веществ проходить через мембрану является *проницаемость*. Проницаемость (p) растворенного вещества определяется уравнением диффузии, которое описывает зависимость скорости тока вещества S (dS/dt) от площади мембраны (A) и от разности концентраций вещества по обе стороны мембраны ($C_o - C_i$) [1, 5]:

$$dS/dt = p \cdot A (C_o - C_i).$$

Постоянная проницаемости p измеряется в единицах скорости; для простой диффузии незаряженных частиц $p = D \cdot \beta / l$, где D – постоянная диффузии частицы в мембране, β – коэффициент распределения вещества в мембране, l – толщина мембраны. Поскольку частицы, представляющие интерес для нейрофизиологии (ионы), заряжены, определение проницаемости усложняется, так как скорость диффузии зависит от мембранного потенциала. В этом случае проницаемость P можно описать, постулировав, что сила электрического поля в мембране постоянна. Проницаемость (P) для ионов равна

$$P = \beta \cdot u / l \cdot R \cdot T / F,$$

где u – подвижность иона в мембране, $R \cdot T / F$ – постоянная, которую мы уже встречали в уравнении Нернста. Скорость потока ионов данного вида пропорциональна P , но сложным образом зависит от разности концентраций и от мембранного потенциала. Поскольку вывод P для ионов относительно сложен, для количественного анализа в нейрофизиологии обычно предпочитают использовать электрическую проводимость (g), которую можно вычислить, зная P и мембранный потенциал [1].

Значения проницаемости для K^+ , Na^+ и Cl^- (P_K , P_{Na} и P_{Cl}) могут применяться для расчета потенциала мембраны, проницаемой для всех этих ионов, с использованием варианта уравнения Нернста. Согласно такому «уравнению постоянного поля», мембранный потенциал E равен [1, 5]

$$E = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{P_K \cdot [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K \cdot [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \rightarrow$$

Неустойчивость потенциала покоя в случае чисто пассивных ионных токов. Наличие непрерывного пассивного входа Na^+ и выхода K^+ в условиях покоя имеет важные последствия. Такая система не находится в равновесии; клетка постоянно теряет K^+ и набирает Na^+ , так что внутриклеточные концентрации этих ионов должны соответственно падать и возрастать. Потеря K^+ ведет к снижению потенциала покоя, который является преимущественно калиевым потенциалом и, следовательно, должен уменьшаться, когда отношение между внутри- и внеклеточной концентрацией становится меньше. Как обсуждалось выше, при снижении мембранного потенциала внутриклеточная концентрация Cl^- , а значит, и общая концентрация анионов уменьшаются. Связанное с этим повышение осмотического давления вызывает поступление воды, и клетка начинает набухать. Поглощение воды приводит к дальнейшему уменьшению внутриклеточной концентрации K^+ , и потенциал покоя продолжает падать. Этот по-

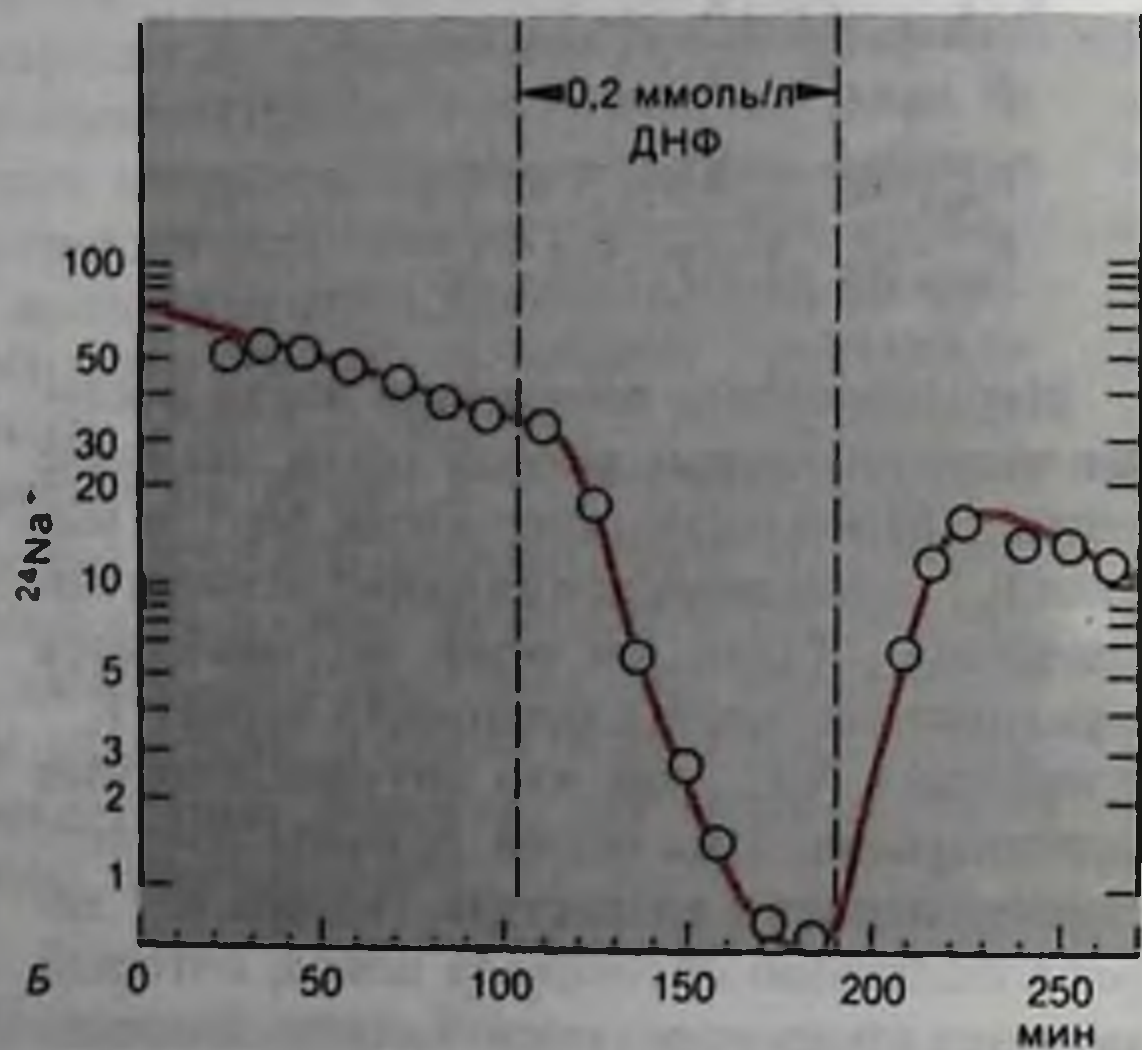
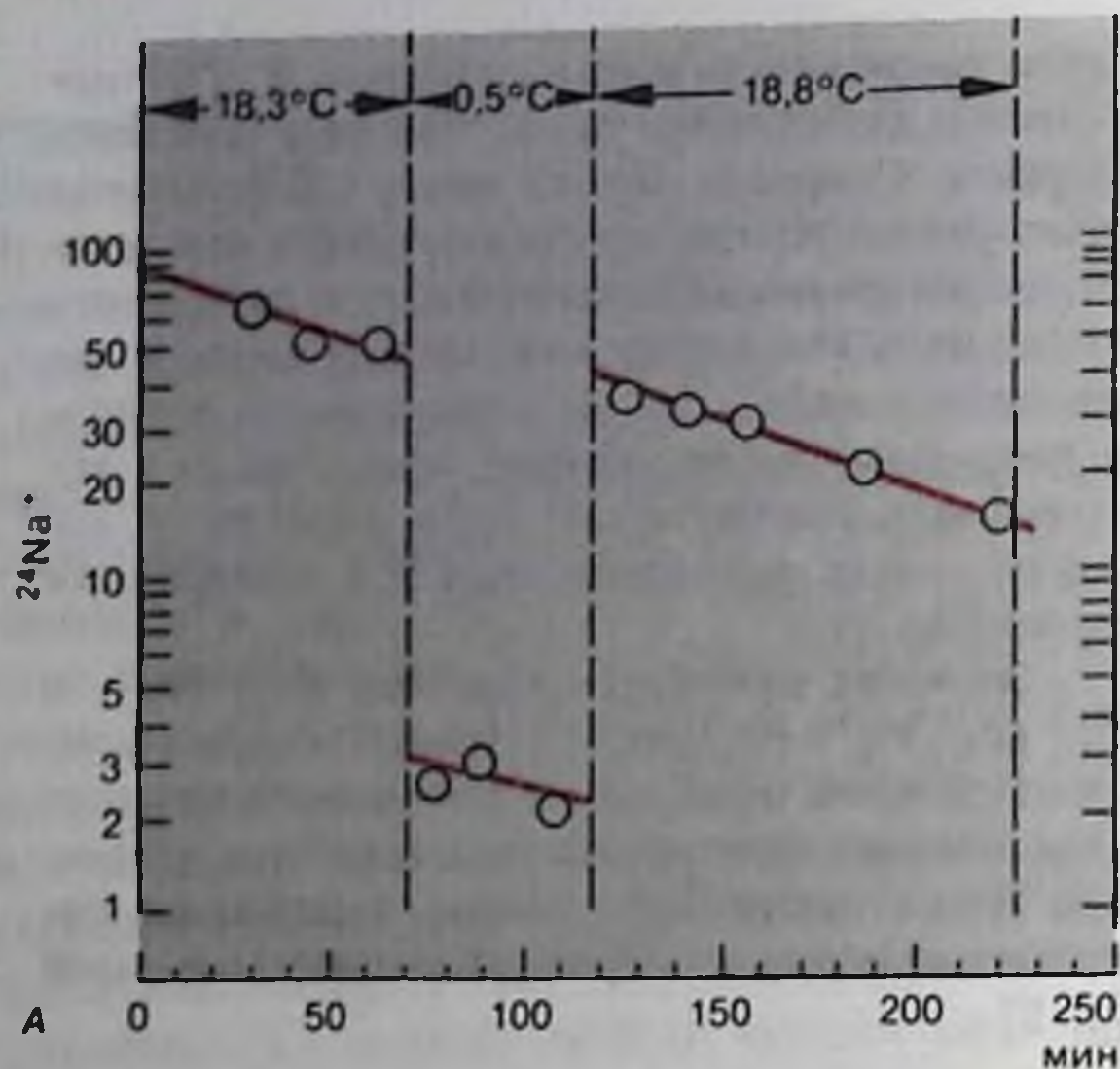


Рис. 1-6. Активный транспорт Na^+ . Ордината: выход изотопа $\text{Na} (^{24}\text{Na}^+)$ из клетки (имп/мин). Абсцисса: время от начала опыта. А. Клетка подвергается охлаждению от 18,3 до 0,5°C, затем температуру снова повышают. В период охлаждения выход Na^+ снижается. Б. Торможение выхода Na^+ динитрофенолом [24].

рочный круг действует до тех пор, пока деятельность клетки не прекратится благодаря ее набуханию и прогрессирующему выравниванию концентраций ионов по обе стороны мембраны.

Такого снижения мембранного потенциала и исчезновения разности концентраций, неизбежного следствия чисто пассивного трансмембранного тока ионов, не происходит в нормальной ткани. Следовательно, должен еще существовать ионный ток через мембрану помимо рассмотренных до сих пор пассивных токов. О природе этого предполагаемого процесса можно судить, изучая патологический синдром, связанный с *крайним дефицитом кислорода или энергии* в ткани. В этих условиях распределение ионов и вход воды меняется именно так, как было описано выше. Очевидно, для поддержания нормальных внутриклеточных концентраций ионов, а следовательно, и потенциала покоя необходима метаболическая энергия.

Натриевый насос

Демонстрация активного транспорта Na^+ из клетки. Ионы Na^+ , которые входят в клетку пассивно в направлении концентрационного и электрического градиентов, могут диффундировать обратно, против этих градиентов, лишь в ничтожно малых количествах. Поскольку нельзя допускать повышения внутриклеточной концентрации Na^+ , входящие ионы Na^+ должны выводиться из клетки активно, посредством мембранного процесса, требующего затраты метаболической энергии. Активный транспорт ионов против электрического и концентрационного градиентов называется также *ионным насосом* [1]. Существование натриевого насоса легче всего доказать с помощью *радиоактивных ионов Na^+* . Рис. 1-6 иллюстрирует два таких опыта на нервной клетке. Перед началом опыта в клетку вводят радиоактивный изотоп $^{24}\text{Na}^+$. Во время опыта внутриклеточный $^{24}\text{Na}^+$ выходит в омывающий клетку раствор, где его выявляют по радиоактивному распаду. Скорость распада в наружном растворе пропорциональна выходу $^{24}\text{Na}^+$, величина которого отложена по оси ординат рис. 1-6, А и Б. Выход $^{24}\text{Na}^+$ падает экспоненциально.

ненциально с течением времени, потому что по мере выхода изотопа из клетки его количество соответствует все меньшей и меньшей доле общей внутриклеточной концентрации Na^+ . Когда нерв быстро охлаждают до $0,5^\circ\text{C}$ (рис. 1-6, А), выход Na^+ снижается в 10 раз. После возвращения температуры к исходному уровню выход Na^+ также возрастает до нормы. Такая четкая температурная зависимость выхода ионов Na^+ показывает, что он не может осуществляться за счет диффузии, потому что скорость диффузии слабо уменьшается при охлаждении. Температурная зависимость доказывает, что здесь участвует сложная химическая реакция — активный транспорт.

Рис. 1-6, Б показывает, кроме того, что выход Na^+ зависит от наличия метаболической энергии. Динитрофенол (ДНФ) в течение 1 ч снижает выход Na^+ примерно в 100 раз. ДНФ проникает в клетку и блокирует там метаболические процессы снабжения энергией, так что причиной снижения выхода Na^+ под действием ДНФ должен быть недостаток метаболической энергии. Зависимость выхода Na^+ от снабжения энергией еще раз доказывает, что Na^+ выводится из клетки посредством активного транспорта.

Натриевый насос характерен не только для мембран нервных и мышечных клеток, по-видимому, он существует во всех клетках. Чаще всего его исследуют на мембране эритроцитов. Активность его очень высока в эпителии почечных канальцев, где он осуществляет реабсорбцию Na^+ из первичной мочи и косвенным образом регулирует скорость потери воды организмом (см. гл. 27).

Сопряженный Na^+ - K^+ -насос. Активный транспорт Na^+ из клетки имеет компонент, сопряженный со входом K^+ в клетку [24]. Преимущество такого сопряженного Na^+ K^+ -насоса в том, что он экономит энергию — свойство, действительно важное для энергетического баланса клетки. Установлено, что в мышечной клетке в состоянии покоя 10–20% метаболизма тратится на обес-



Рис. 1-7. Сопряженный Na^+ - K^+ -насос. Схема транспорта Na^+ и K^+ через мембрану с помощью переносчиков X и Y. Энергия поступает в результате расщепления аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ) [27].

печение активного транспорта. Понять механизм сопряженного насоса помогает модель, представленная на рис. 1-7. У внутренней стороны мембраны Na^+ связывается с переносчиком Y, образуя молекулу NaY . NaY диффундирует через мембрану и спонтанно распадается у наружной ее стороны. Таким образом, концентрация Na^+ у наружной стороны мала и выход NaY преобладает над входом. Такое временное связывание с молекулой переносчика Y позволяет Na^+ диффундировать наружу, против концентрационного и электрического градиентов. У наружной стороны мембраны молекула Y превращается в молекулу переносчика X, которая связывается с K^+ в наружном растворе. Возникающее в результате этого соединение KX диффундирует через мембрану, распадаясь у ее внутренней стороны на K^+ и X. Внутри клетки используется метаболическая энергия распада АТФ для преобразования молекулы X вновь в молекулу Y. Это единственная эндотермическая реакция цикла; сопряженность X и K^+ экономит около половины той энергии, кото-

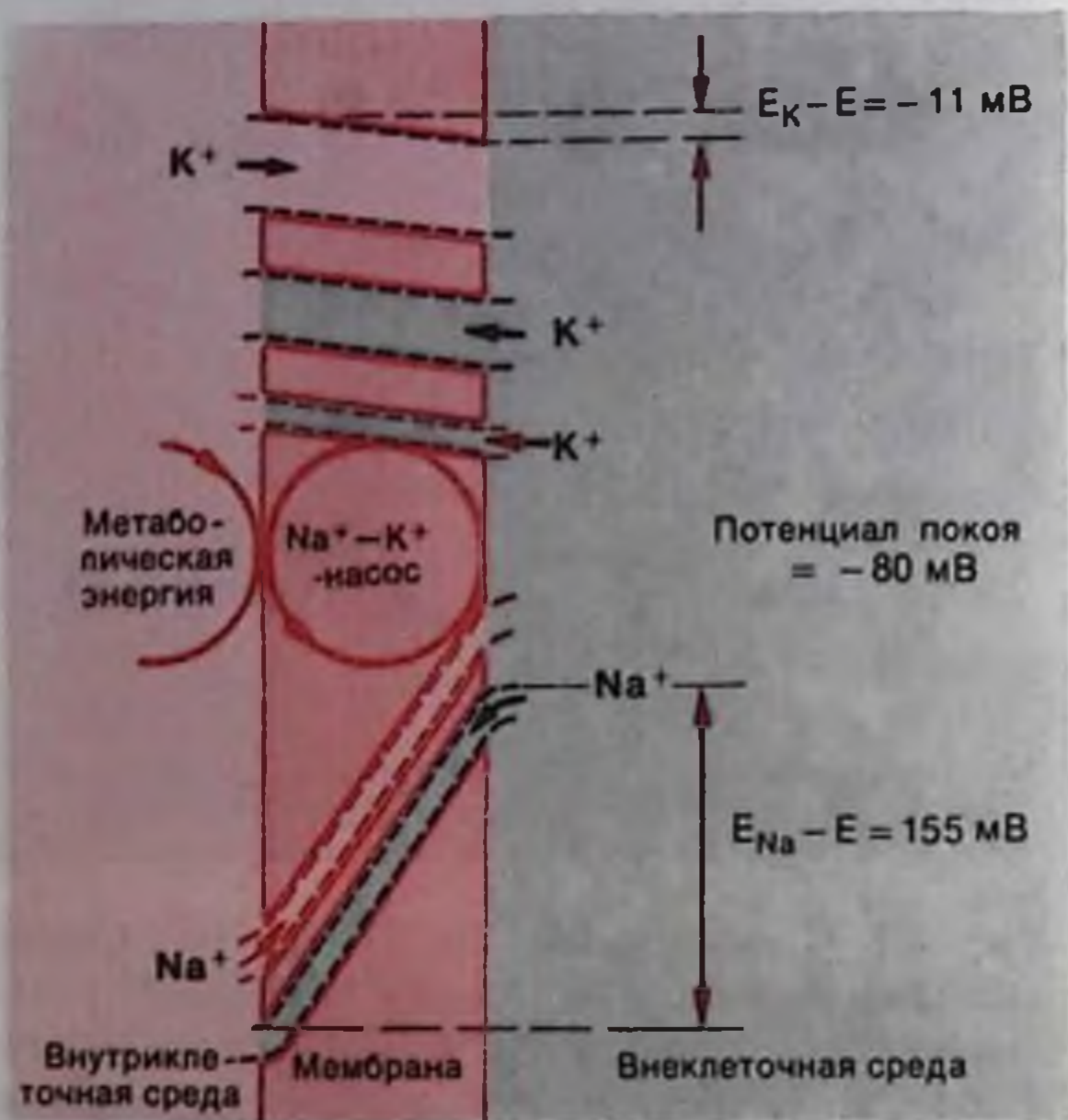


Рис. 1-8. Пассивные и активные перемещения ионов через мембрану. Ширина каналов отражает величину соответствующих ионных токов, а наклон каналов — величину электродвижущей силы. Na^+ - K^+ -насос обеспечивает транспорт (красные стрелки) в направлении, противоположном электродвижущей силе [13].

рая потребовалась бы для несопряженного транспорта Na^+ . Существование такого сопряженного Na^+ - K^+ -насоса можно продемонстрировать путем удаления K^+ из наружного раствора. Если нет ионов K^+ для образования комплекса KX у наружной стороны мембраны, сопряженный насос блокируется и выход Na^+ из клетки падает примерно до 30% нормального уровня.

Электронейтральный и электрогенный натриевый насосы. Комплекс Na^+ с молекулой переносчика NaY обычно является электронейтральным. Поэтому во время процесса транспорта отсутствует поток электрических зарядов через мембрану; такой электронейтральный Na^+ -насос не оказывает прямого влияния на мембранный потенциал. Кроме того, существуют электрогенные Na^+ -насосы [4, 11, 37]. Они транс-

портируют Na^+ через мембрану в виде положительно заряженного комплекса, и такое смещение заряда вызывает повышение отрицательности внутри клетки, так называемую гиперполяризацию. Электрогенные насосы выявляются в опытах, подобных показанному на рис. 1-6, в котором активность Na^+ насоса нарушается путем охлаждения или отравления. Если насос является электрогенным, то при таком воздействии сразу уменьшается отрицательность мембранного потенциала. Среди клеток, в которых мембранный потенциал в основном определяется электрогенным насосом, следует назвать тонкие нервные волокна (см. рис. 1-10, гиперполяризационный следовой потенциал волокон группы IV) и клетки миокарда.

Трансмембранные ионные токи

Схема на рис. 1-8 показывает трансмембранные ионные токи, которые участвуют в создании потенциала покоя. Токи Cl^- и процессы электрогенного насоса здесь не рассматриваются. На этой схеме ионы K^+ и Na^+ идут через каналы, ширина которых соответствует величине соответствующего ионного тока, а наклон — электрохимическому потенциалу. Потенциал покоя принят равным -80 мВ.

Ток ионов K^+ изнутри наружу является преимущественно пассивным, по направлению существующего небольшого электрохимического градиента, -11 мВ, но кроме этого имеется значительный пассивный вход K^+ против градиента. Относительно большая ширина двух пассивных K^+ каналов отражает высокую калиевую проводимость мембраны. Различие между двумя пассивными токами K^+ возникает вследствие активного входящего транспорта K^+ , который на рисунке обозначен красным (как и все процессы активного транспорта). Наклон Na^+ -каналов очень крут, потому что уровень натриевого равновесного потенциала далек от потенциала покоя. Таким обра-

зом, пассивная диффузия Na^+ может идти только «вниз» — канал, соответствующий пассивной диффузии Na^+ из клетки, был бы неразличим в масштабе нашей схемы. Пассивный вход Na^+ должен полностью компенсироваться активным транспортом Na^+ наружу, который осуществляется посредством Na^+ - K^+ -насоса (на рисунке показан красным). Na^+ -каналы мембраны гораздо более узки, чем K^+ -каналы, так что, несмотря на более значительную электродвижущую силу, Na^+ -токи меньше, чем K^+ -токи. Это различие соответствует существенно более низкой проводимости мембраны для Na^+ по сравнению с проводимостью для K^+ .

1.3 Потенциал действия

Функция нервных клеток в организме состоит в получении информации, передаче ее в другие участки нервной системы, сравнении ее с информацией от других источников и, наконец, регуляции деятельности других клеток. Сигналы от нервов вызывают сокращение мышечных клеток. Когда эти два типа клеток «активны», возникает быстрый сдвиг мембранного потенциала в положительном направлении — потенциал действия.

Временной ход потенциала действия

Потенциалы действия можно зарегистрировать в нервных и мышечных клетках с помощью внутриклеточных электродов (рис. 1-2). Типичные примеры потенциалов действия в различных тканях млекопитающих представлены на рис. 1-9. Во всех этих случаях потенциал резко нарастает от отрицательных значений потенциала покоя до положительного пика, около +30 мВ. Затем потенциал с различной скоростью возвращается к уровню покоя; длительность потенциала действия составляет около 1 мс в нервах, 10 мс в скелетной мышце и более 200 мс в миокарде.

Как показывает рис. 1-10, потенциал

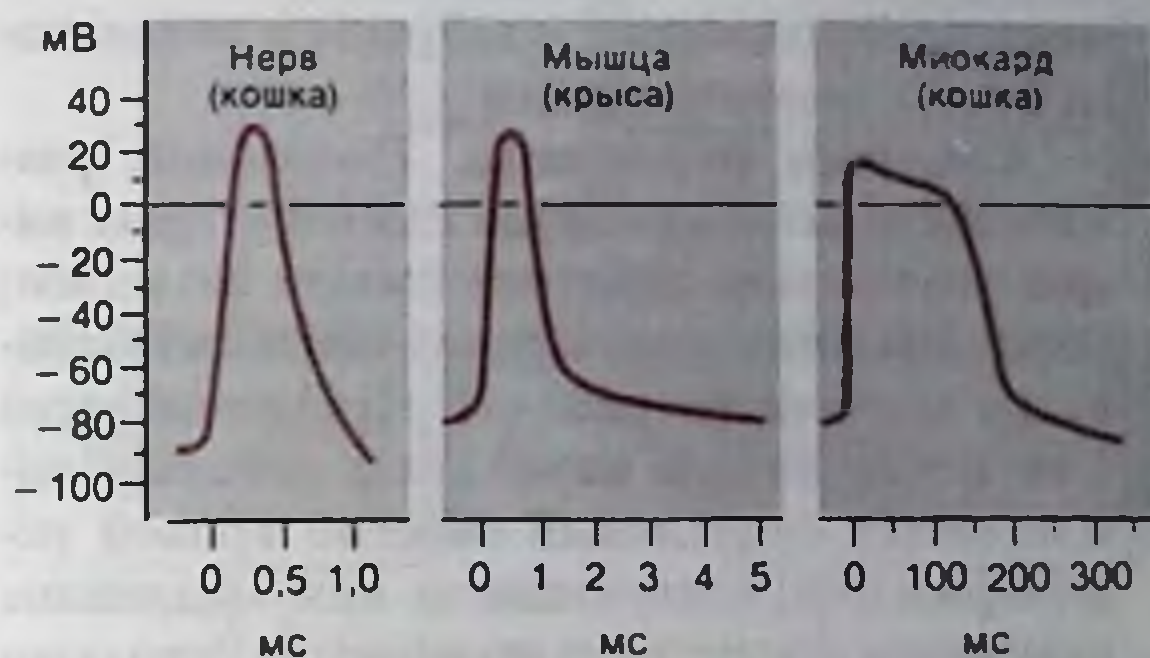


Рис. 1-9. Потенциалы действия в различных тканях млекопитающих.



Рис. 1-10. Фазы потенциала действия; временной ход потенциала действия в нерве. Описание в тексте.

действия имеет несколько фаз. Потенциал действия начинается очень быстрым сдвигом в положительном направлении — фазой нарастания, которая продолжается лишь 0,2–0,5 мс. Во время фазы нарастания клеточная мембрана теряет свой нормальный заряд, или «поляризацию»; поэтому фазу нарастания называют также фазой деполяризации. Как правило, деполяризация переходит за нулевую линию и мембранный потенциал становится положительным. Эта положительная фаза потенциала действия называется овершут. Фаза, следующая за пиком, в течение которой восстанавливается

исходный потенциал мембраны в покое, называется реполяризацией.

Следовые потенциалы. Последний участок фазы реполяризации для некоторых видов потенциала действия бывает замедлен; хорошим примером служит потенциал действия мышцы на рис. 1-9. Примерно через 1 мс после начала потенциала действия наблюдается отчетливый перегиб кривой реполяризации; следующее за ним медленное изменение потенциала называется *деполяризационным следовым потенциалом*. В других тканях, например в нейронах спинного мозга, кривая деполяризации быстро пересекает уровень потенциала покоя, так что на некоторое время потенциал становится более отрицательным, чем потенциал покоя. Это явление называется *гиперполяризационным следовым потенциалом* (рис. 1-10).

Природа потенциала действия

Порог и возбудимость. Каким образом потенциал покоя, обычно поддерживаемый на постоянном уровне посредством только что обсуждавшихся механизмов, нарушается до такой степени, что возникает потенциал действия? Потенциалы действия всегда возникают при *деполяризации* мембраны примерно до -50 мВ. Механизмы развития этой начальной деполяризации будут рассмотрены позднее. Уровень потенциала, при котором деполяризация дает начало потенциалу действия, называется **порогом** (рис. 1-10). При таком пороговом потенциале заряд мембраны становится нестабильным; он нарушается посредством внутреннего механизма, который ведет к реверсии полярности — быстрому нарастанию потенциала действия до пика. Это состояние автоматического прогрессирующего нарушения мембранного заряда называется **возбуждением**. Обычно возбуждение продолжается менее 1 мс. Оно подобно взрыву — характеризуется мощностью и быстрым прекращением. После фазы деполяризации наступает процесс восстановления

заряда мембраны, присущего состоянию покоя.

Закон «все или ничего». Таким образом, потенциал действия представляет собой последовательную деполяризацию и реполяризацию мембраны — постоянный для каждой клетки *ауторегенеративный процесс*, который включается, как только уровень деполяризации мембраны перейдет за пороговый потенциал. Клетки, в которых можно вызвать потенциалы действия, называются *возбудимыми*. Возбудимость является типичным свойством нервных и мышечных клеток. Каждый тип клеток имеет постоянный и характерный для данного типа временной ход потенциалов действия. Он практически не зависит от частоты возбуждения клетки. Поскольку форма потенциалов действия постоянна, говорят, что возбуждение протекает по закону «все или ничего».

Ионные токи во время потенциала действия. Потенциал покоя, как показывает предыдущий раздел, очень близок к уровню равновесного потенциала для ионов K^+ , для которых мембрана в состоянии покоя наиболее проницаема. Если во время потенциала действия внутренняя среда клетки становится заряженной положительно по отношению к внеклеточному пространству, проводимость мембраны для Na^+ (g_{Na}) должна возрасти, потому что только равновесный потенциал для Na^+ имеет уровень ($+60$ мВ) более положительный, чем пик потенциала действия. Это заключение подтверждается экспериментальными данными о том, что потенциалы действия могут генерироваться только при высокой внеклеточной концентрации Na^+ . При недостатке внеклеточного Na^+ не может увеличиваться входящий ток Na^+ , независимо от того, в какой степени возрастает g_{Na} , и, следовательно, не может возникнуть деполяризационная фаза потенциала действия. Таким образом, в основе возбуждения лежит повышение *проводимости мембраны для Na^+* , вызываемое ее деполяризацией до

порогового уровня. Однако проводимость мембраны для K^+ тоже играет роль. Если повышение проводимости для K^+ предотвратить некоторыми веществами, например тетраэтиламмонием, мембрана после потенциала действия реполяризуется гораздо медленнее. Это показывает, что повышение проводимости для K^+ является важным фактором реполяризации мембраны. Итак, потенциал действия обусловлен циклическим процессом входа Na^+ в клетку и последующего выхода K^+ . Количественное соотношение между ионными токами во время потенциала действия и их кинетику можно выяснить только с помощью метода фиксации потенциала, обсуждаемого ниже.

Здесь следует еще раз отметить, что перемещения ионов во время потенциала действия ничтожно малы по сравнению с высокими концентрациями ионов во внутри- и внесклеточной среде. Что касается потенциала покоя (рис. 1-3), то, чтобы зарядить изнутри маленький участок мембраны ($1 \text{ мкм} \times 0,001 \text{ мкм}$) до уровня -90 мВ , требуется всего 6 ионов K^+ . Для сдвига заряда мембраны во время потенциала действия до $+30 \text{ мВ}$ в клетку должны войти 9 ионов Na^+ . Конечно, во время потенциала действия входящий ток Na^+ обеспечивает не только изменение заряда на мембранном конденсаторе, но также деполяризацию ранее не возбужденных областей мембраны и компенсацию выходящих токов K^+ (см. рис. 1-26), так что общий вход Na^+ во много раз превышает тот, который необходим для перезарядки мембранной емкости. Одиночный потенциал действия не вызывает изменений внутри- или внесклеточных концентраций ионов. Для того чтобы заметно повысить внутриклеточную концентрацию Na^+ , потребовалось бы большое количество потенциалов действия, и такое повышение предотвращается Na^+ -насосом.

Кинетика ионных токов во время возбуждения

Фиксация потенциала. Деполяризация, возникающая во время возбуждения, изменяет проводимость мембраны для различных ионов, а сдвиги проводимости в свою очередь вызывают изменения потен-

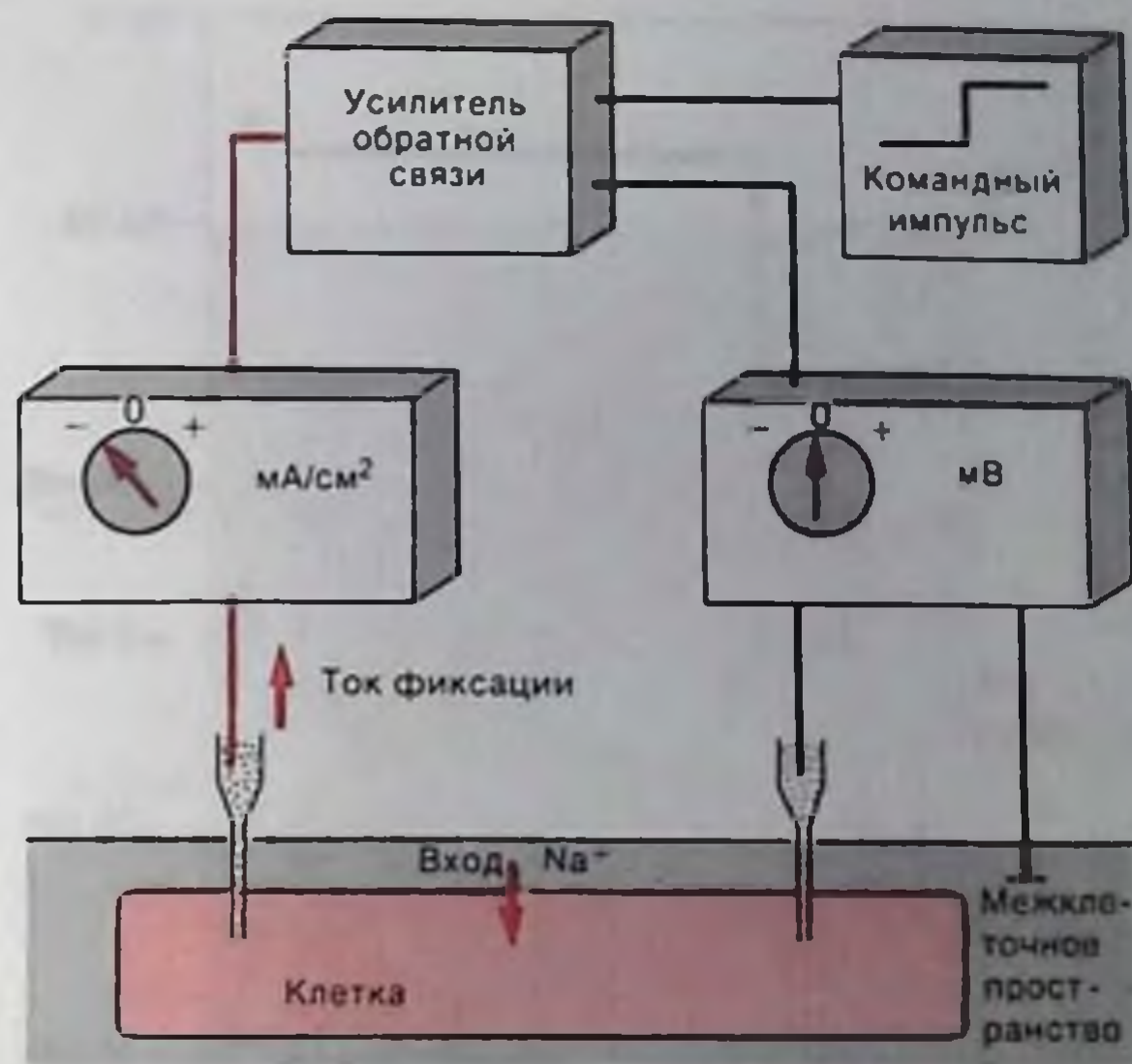


Рис. 1-11. Фиксация потенциала. Регистрируемый потенциал сопоставляется с командным потенциалом, и всякое различие между ними устраняется путем автоматического пропускания соответствующего по величине компенсаторного тока.

циала. Этот сложный процесс можно выяснить только путем оценки зависимости мембранной проводимости от мембранного потенциала. При такой оценке один из параметров, потенциал, поддерживается на постоянном уровне и проводится регистрация мембранных токов, возникающих при каждом уровне потенциала. В системе фиксации потенциала, которую применяют для этой цели (рис. 1-11), используют два микроэлектрода. С помощью одного из них измеряют мембранный потенциал (рис. 1-2). Второй электрод служит для пропускания тока в клетку. Ток поступает от электронного усилителя, который осуществляет сравнение измеряемого мембранного потенциала с командным потенциалом, устанавливаемым самим экспериментатором, и постоянно выравнивает оба потенциала путем изменения тока, пропускаемого в клетку. На рис. 1-11 натриевый ток, который стремится деполяризовать мембрану, компенси-

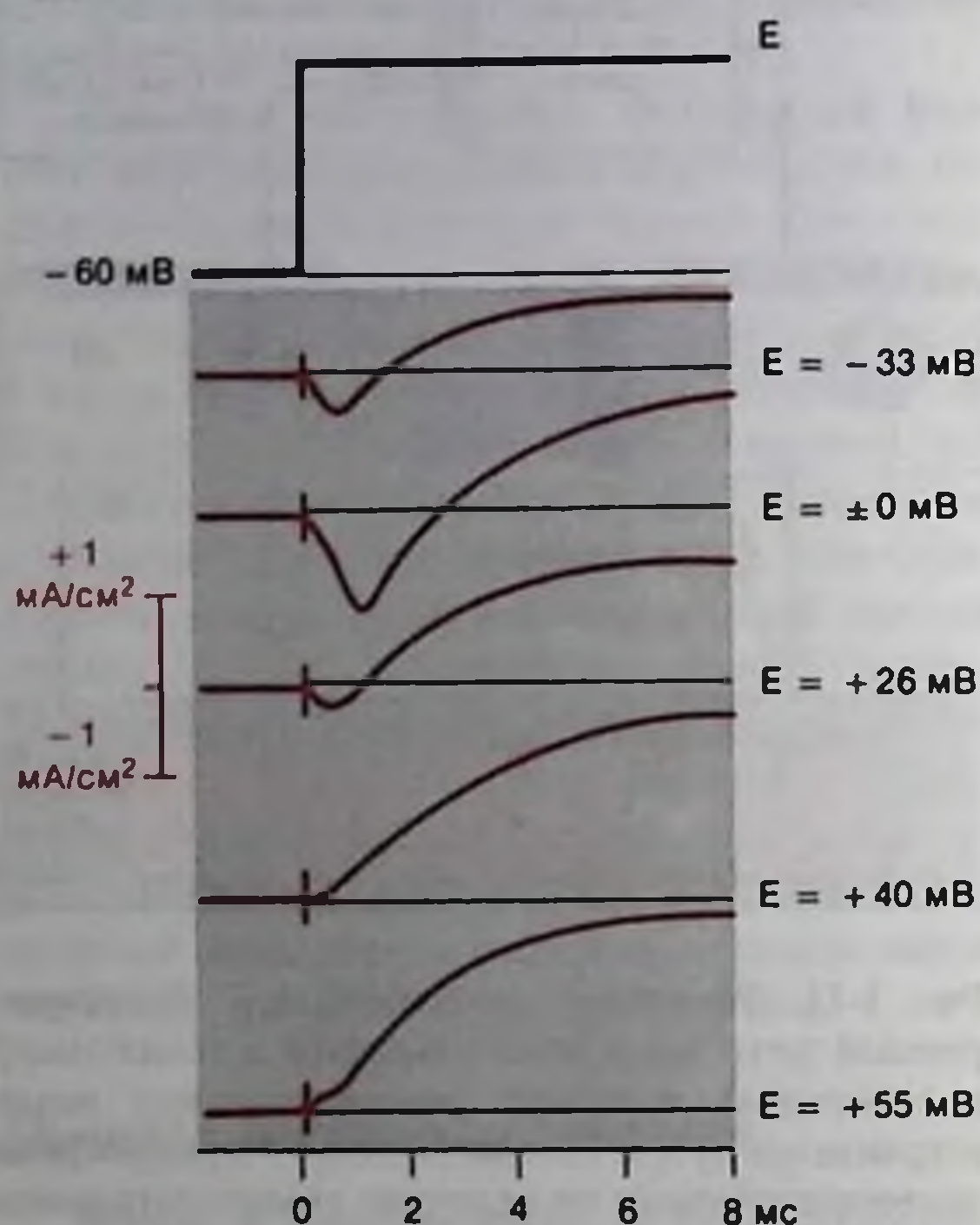


Рис. 1-12. Токи фиксации после изменений потенциала. Вверху показан деполяризующий скачок, который смещает мембранный потенциал гигантского аксона кальмара от уровня потенциала покоя, -60 мВ, к потенциалу фиксации E . Возникающие при этом токи фиксации показаны внизу; калибровка соответствует всем приведенным кривым. Положительные токи фиксации связаны с выходом катионов из клетки, а отрицательные токи — со входом катионов в клетку [21].

руется равным по величине, но противоположным по направлению током фиксации. Токи фиксации в системе фиксации потенциала являются, таким образом, как бы зеркальным отражением токов, протекающих через мембрану при данном уровне потенциала.

Мембранные токи при деполяризации. На рис. 1-12 показаны результаты первых опытов с фиксацией потенциала, выполненных Ходжкином и Хаксли на гигантском аксоне кальмара для идентификации ионных токов, протекающих во время потенциала дей-

ствия [20–23]. Гигантский аксон кальмара, который имеет диаметр 1 мм, идеально подходит для таких опытов; он и стал стандартным препаратом для изучения потенциала действия. Основные сведения, полученные при анализе потенциалов действия на гигантском аксоне, применимы также в значительной мере на других препаратах, например на нервах позвоночных [10, 15, 38, 42]. На рис. 1-12 верхняя линия показывает программируемую деполяризацию мембраны от -60 мВ (потенциал покоя для данного препарата) до желаемого потенциала фиксации E . При наименьшем смещении потенциала, до $E = -33$ мВ, деполяризация сопровождается небольшим отрицательным током в течение ~ 1 мс, за которым следует стационарный положительный ток. Оба этих компонента тока усиливаются при смещении потенциала до $E = 0$ мВ. Еще более значительная деполяризация, до $E = +26$ мВ, уменьшает начальный отрицательный компонент тока, и при $E = +40$ мВ он полностью исчезает. При деполяризации до $+55$ мВ вместо начального отрицательного компонента появляется положительный компонент. Начальный отрицательный ток меняет свое направление при деполяризации за пределы $+40$ мВ, а последующий положительный ток постоянно нарастает с увеличением деполяризации.

Реверсия направления тока при $+40$ мВ показывает, что этот начальный ток является Na^+ -током. В аксоне кальмара E_{Na} составляет $+40$ мВ; при более отрицательных значениях потенциала, чем $+40$ мВ, Na^+ должен входить в клетку (отрицательный ток фиксации), а при более положительных — выходить из клетки (положительный ток фиксации). Таким образом, одинаковый уровень потенциала реверсии и E_{Na} свидетельствует, что начальный компонент тока переносится ионами Na^+ . Это заключение подтверждается и другими данными. Если заместить Na^+ во внеклеточной среде на непроникающий ион, чтобы

предотвратить вход Na^+ , начальный отрицательный компонент тока исчезает. Итак, надпороговая деполяризация сопровождается натриевым током, который длится 1–2 мс.

Ионы K^+ могут, так же как Na^+ , проходить через мембрану, и компонент тока фиксации, который появляется после Na^+ -тока, должен быть K^+ -током. Этот компонент выявляется в чистом виде на рис. 1-12 при $E = +40$ мВ, поскольку при E_{Na} натриевый ток по определению отсутствует. При этом уровне потенциала ток фиксации развивается с некоторой задержкой, достигая через 8 мс максимального уровня, на котором он удерживается в течение длительного времени. Используя в качестве внеклеточной среды растворы без Na^+ , можно устранить Na^+ -ток и при значениях потенциала, отличающихся от E_{Na} , так что ток фиксации будет соответствовать чистому K^+ -току. Такие опыты показали, что 1) K^+ -ток (I_{K}) при всех уровнях деполяризации возникает с задержкой и достигает максимума через 5–10 мс, 2) I_{K} возрастает с увеличением деполяризации и 3) достигнув максимума, I_{K} не падает, если деполяризация удерживается на постоянном уровне.

Временной ход Na^+ - и K^+ -токов и изменений проводимости. Ток фиксации I , возникающий в ответ на скачок деполяризации, состоит, таким образом, из Na^+ - и K^+ -токов (I_{Na} и I_{K}) и зависит от мембранного потенциала. Эти два компонента показаны отдельно на рис. 1-13 при деполяризации до 0 мВ. I_{Na} при деполяризации быстро нарастает и начинает падать только через 0,5 мс. I_{K} , наоборот, нарастает медленно и все еще не достигает максимальной величины к тому времени, когда I_{Na} почти возвращается к 0. Значение проводимости g_{Na} и g_{K} можно рассчитать по соответствующим ионным токам. Эти значения показаны в виде графиков на нижней половине рис. 1-13. g_{Na} и g_{K} описываются системой уравнений [23], которая учитывает их зависимость от

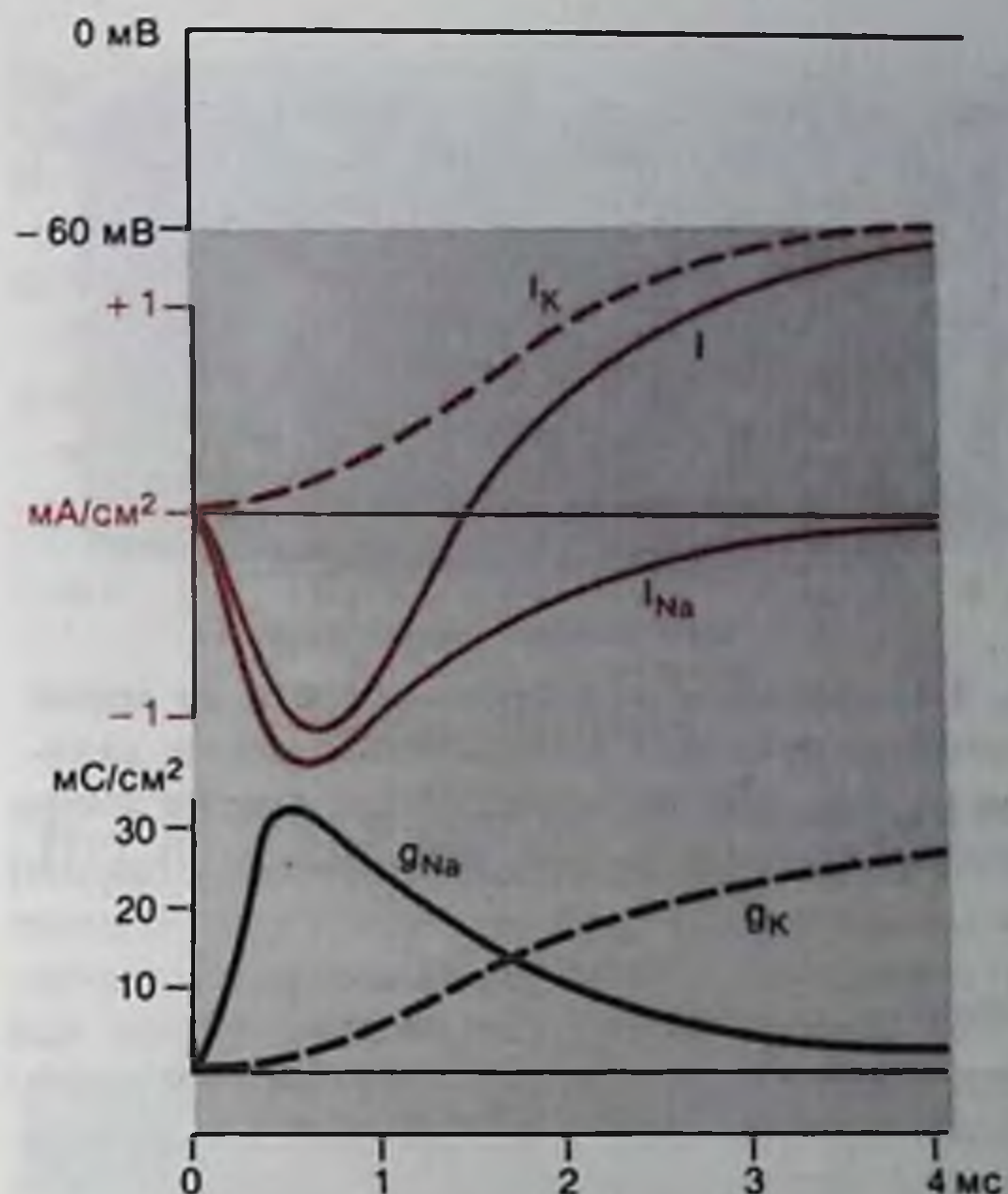


Рис. 1-13. Ионные токи и сдвиги проводимости при изменениях мембранного потенциала в гигантском аксоне кальмара. Вверху показан деполяризующий сдвиг потенциала от -60 до 0 мВ, обусловленный фиксацией потенциала. Красные кривые отражают суммарный ток фиксации I и его компоненты I_{Na} и I_{K} . Внизу – временной ход изменений мембранных проводимостей g_{Na} и g_{K} , рассчитанных по значениям токов фиксации [21].

мембранного потенциала и от интервала времени после сдвига потенциала. Если сделать поправку на сопротивление и емкость клеточной мембраны, то с помощью этой системы уравнений можно реконструировать временной ход сдвигов потенциала после надпороговой деполяризации; получившаяся кривая точно отражает временной ход потенциала действия (рис. 1-14). Это показывает, что потенциал действия определяется зависимыми от потенциала и времени сдвигами g_{Na} и g_{K} . Кроме того, на рис. 1-14 видно, что пороговая деполяризация ведет к быстрому нарастанию g_{Na} , которое ауторегенеративным образом вызывает деполяризующую фазу потенциала

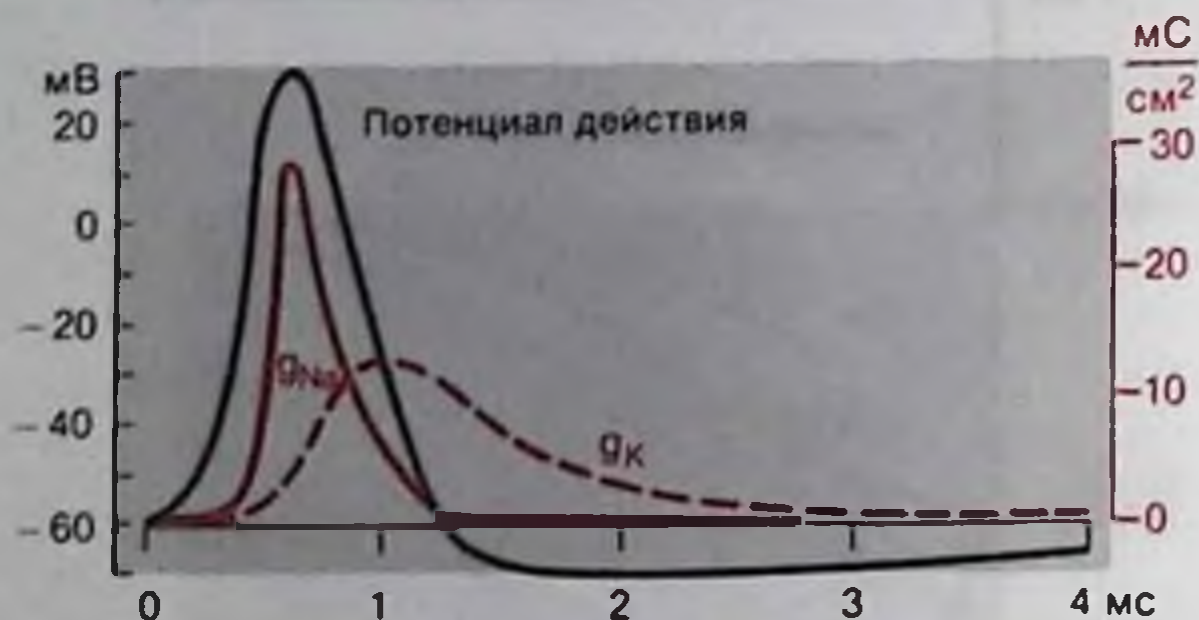


Рис. 1-14. Мембранные проводимости во время потенциала действия в гигантском аксоне кальмара. g_{Na} и g_K рассчитывали, подавая серии деполяризующих скачков (см. рис. 1-12, 1-13) [23].

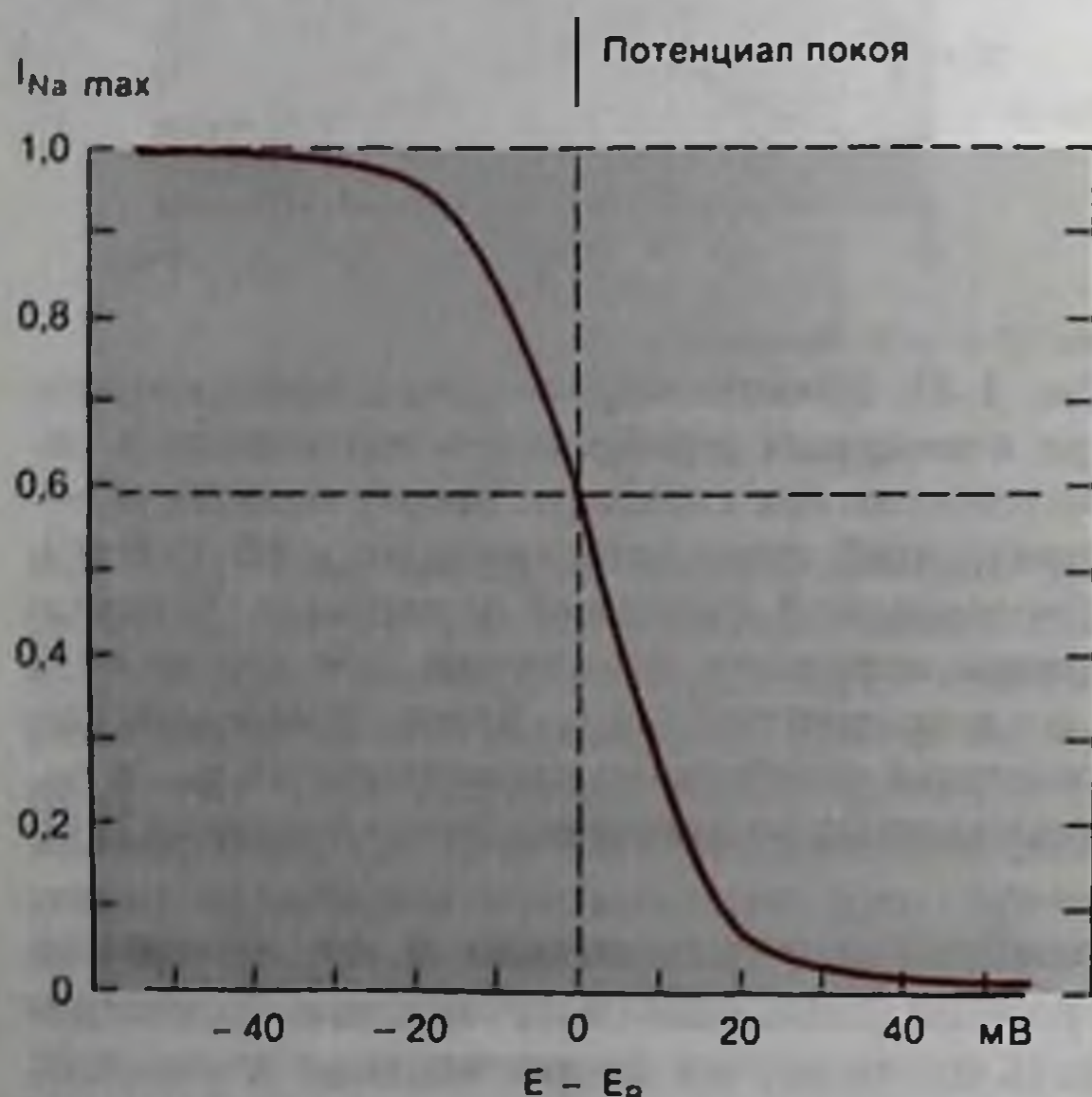


Рис. 1-15. Потенциалозависимость инактивации Na^+ -системы. Абсцисса ($E - E_R$): отклонение мембранного потенциала от потенциала покоя (-60 мВ). От каждого из этих исходных уровней потенциала мембрану деполяризовали до -16 мВ и по ординате откладывали отношения возникающих максимальных Na^+ -токов ($I_{Na \max}$) к величине $I_{Na \max}$, соответствующей полной активации Na^+ -системы [22].

действия. На пике потенциала действия g_{Na} начинает падать, в то время как g_K продолжает медленно увеличиваться, обуславливая быструю фазу реполяризации.

Инактивация Na^+ -системы

В аксоне кальмара при постоянной деполяризации, как показывает рис. 1-13, g_{Na} начинает падать примерно через $0,5$ мс; в нервных клетках позвоночных, особенно при высокой температуре этот спад может начаться менее чем через $0,1$ мс. Быстрое снижение g_{Na} называется *инактивацией*. Скорость и степень снижения потенциалозависимы [22]. Зависимость эту можно оценить, поддерживая мембранный потенциал в течение нескольких миллисекунд на уровне E , до тех пор пока инактивация g_{Na} не достигнет стационарного значения для данного уровня потенциала. Затем измеряют входящий Na^+ -ток, вызванный возбуждением, которое началось от уровня потенциала E (например, при деполяризации до 0 мВ). Результат такого опыта показан на рис. 1-15. Значения I_{Na} отложены по ординате в долях от максимально возможного I_{Na} ; по абсциссе показаны значения мембранного потенциала E до запуска процесса возбуждения. Очевидно, максимальный I_{Na} может быть достигнут только при деполяризации от исходных уровней потенциала, примерно на $30-40$ мВ более отрицательных, чем потенциал покоя, а при исходных потенциалах, на $20-30$ мВ более положительных, чем потенциал покоя, вообще нельзя вызвать I_{Na} . При таких значениях потенциала Na^+ -система полностью **инактивирована** и ее не может активировать никакая степень деполяризации. В пределах исходных значений потенциала от 30 мВ отрицательнее до 20 мВ положительнее потенциала покоя g_{Na} может в той или иной степени активироваться при деполяризации; деполяризация от исходного уровня, равного потенциалу покоя, вызывает вход Na^+ , равный лишь около 60% максимально возможного входа Na^+ , т.е. на уровне потенциала покоя Na^+ -система примерно на 40% инактивирована. Аналогичным образом степень инактивации Na^+ -системы зависит

от мембранного потенциала в нервных и мышечных клетках млекопитающих [12].

Факторы, действующие на инактивацию. Потенциалозависимая инактивация Na^+ -системы критическим образом влияет на возбудимость клеток в различных условиях. Так, если потенциал покоя клеток млекопитающих становится положительнее -50 мВ (например, при недостатке кислорода или под действием миорелаксантов типа сукцинилхолина), Na^+ -система полностью инактивируется и клетка становится невозбудимой. Менее значительные изменения возбудимости вызывают агенты, которые влияют на зависимость инактивации от потенциала. Среди таких агентов наиболее важным примером является Ca^{2+} . При повышении концентрации Ca^{2+} потенциалозависимость инактивации смещается вправо, а снижение концентрации вызывает противоположный эффект. Поэтому повышение концентрации Ca^{2+} облегчает активацию Na^+ -системы. Однако в то же время диапазон значений потенциала, при которых деполяризация вызывает быстрое нарастание g_{Na} , смещается в противоположном направлении, т. е. пороговый потенциал становится более положительным. Аналогичным образом при снижении концентрации Ca^{2+} порог становится более отрицательным, приближаясь к потенциалу покоя [14]. Отсюда следует, что когда концентрация Ca^{2+} повышается, клетка становится менее возбудимой, а когда концентрация Ca^{2+} снижается, возбудимость возрастает. Такое повышение возбудимости лежит в основе синдромов тетании и других состояний, связанных с дефицитом Ca^{2+} в крови; при недостаточном содержании Ca^{2+} возникают непроизвольные мышечные сокращения и судороги. Эффекты, аналогичные результатам изменений концентрации Ca^{2+} , вызывают местноанестезирующие препараты (например, новокаин), а сердечные гликозиды [10, 12, 44] и некоторые антиаритмические препараты сходным образом действуют на сердечную

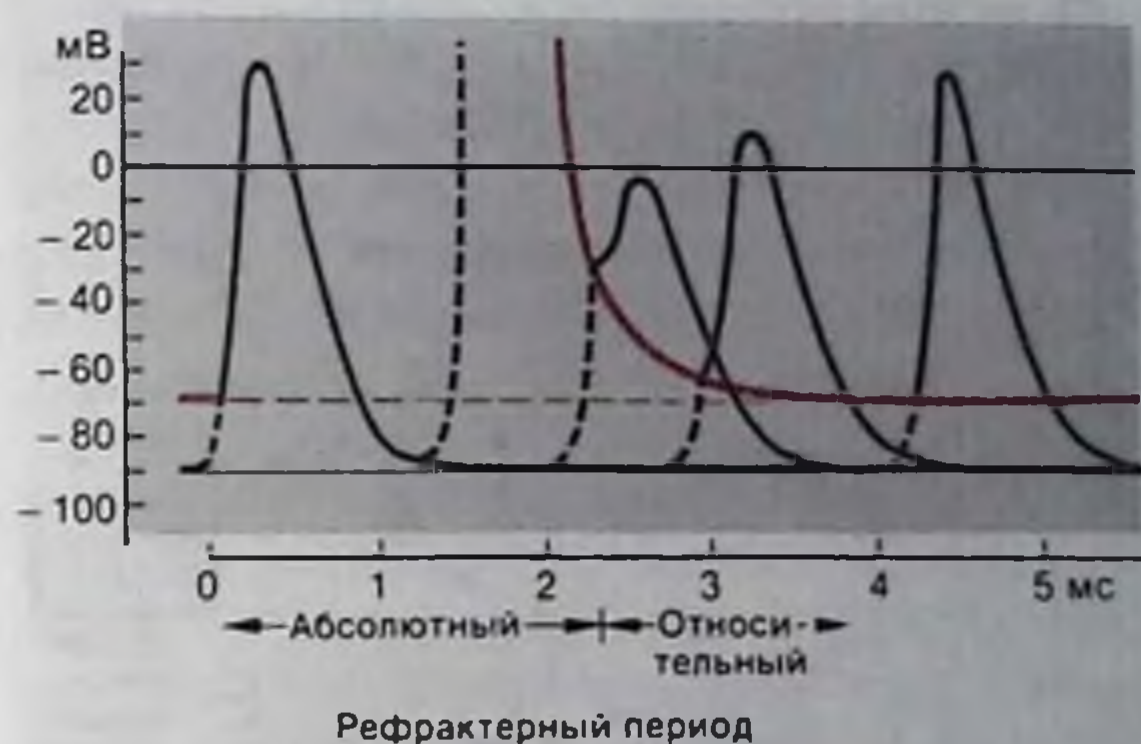


Рис. 1-16. Рефрактерность после возбуждения. В нерве млекопитающего вызван потенциал действия (слева), после которого с различными интервалами наносили стимулы. Сплошной красной линией показан пороговый уровень потенциала, а черными прерывистыми линиями — деполаризация волокна до порогового уровня. В абсолютном рефрактерном периоде волокно невозбудимо, а в относительном рефрактерном периоде порог его возбуждения выше нормального.

мышцу. В основе терапевтического действия всех этих веществ лежит снижение возбудимости ткани в результате смещения потенциалозависимости инактивации Na^+ -системы или порогового потенциала.

В отличие от g_{Na} g_{K} не подвергается инактивации. Рис. 1-13 показывает, что после скачка деполяризации g_{K} медленно нарастает и остается на максимальном уровне. Увеличение g_{K} обуславливает фазу реполяризации потенциала действия; тот факт, что g_{K} может быть во время деполяризации очень высокой, надежно обеспечивает возвращение потенциала к уровню покоя.

Рефрактерные периоды. Еще одним важным следствием инактивации Na^+ -системы является возможность рефрактерности мембраны. Это явление иллюстрирует рис. 1-16. Если мембрана деполяризуется сразу после потенциала действия, возбуждения не возникает ни при значении потенциала, соответствующем порогу для предыдущего потенциала действия, ни при



Рис. 1-17. Схематическая модель Na^+ -канала в мембране. Компоненты мембраны и ионы изображены в приближенном масштабе. Ионы Na^+ способны проходить через пору; прерывистыми стрелками показано место действия ингибиторов — тетродотоксина (ТТ), который блокирует вход в пору, проназы и иодата, которые предотвращают инактивацию [10, 18].

любой более сильной деполяризации. Такое состояние полной невозбудимости, которое в нервных клетках продолжается около 1 мс, называется **абсолютным рефрактерным периодом**. За ним следует **относительный рефрактерный период**, когда путем значительной деполяризации можно все же вызвать потенциал действия, хотя его амплитуда снижена по сравнению с нормой. Потенциал действия нормальной амплитуды при нормальной пороговой деполяризации можно вызвать только через несколько миллисекунд после предыдущего потенциала действия. Возвращение к нормальной ситуации соответствует *окончанию относительного рефрактерного периода*. Как упоминалось выше, рефрактерность обусловлена инактивацией Na^+ -системы во время предше-

ствующего потенциала действия. Хотя при реполяризации мембраны состояние инактивации проходит, такое восстановление представляет собой постепенный процесс, идущий в течение нескольких миллисекунд, в течение которых Na^+ -система еще не способна активироваться или же активируется только до определенного предела. **Абсолютный рефрактерный период ограничивает максимальную частоту генерации потенциалов действия.** Если, как это показано на рис. 1-16, абсолютный рефрактерный период завершается через 2 мс после начала потенциала действия, клетка может возбуждаться с частотой максимум 500/с. Существуют клетки с еще более коротким рефрактерным периодом, в которых возбуждение может в крайних случаях повторяться с частотой 1000/с. Однако большинство клеток имеет максимальную частоту потенциалов действия ниже 500/с.

Структура мембраны и возбуждение. Основу способности клетки к возбуждению составляет Na^+ -система — т.е. возможность быстрого и значительного увеличения Na^+ -проводимости клеточной мембраны в течение нескольких миллисекунд при деполяризации. В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на проблеме молекулярных механизмов быстрой натриевой системы. Задачу облегчало открытие такого вещества, как **тетродотоксин**, который в концентрациях 10^{-10} – 10^{-7} моль/л специфически угнетает или блокирует *быструю Na^+ -систему*. Угнетающий эффект тетродотоксина не сопровождается изменениями ни потенциалозависимости, ни инактивации Na^+ -системы. Такую ситуацию лучше всего объясняет предположение, что действие молекулы тетродотоксина сводится только к блокаде входа в Na^+ -канал, причем незаблокированные каналы остаются интактными [34, 42]. Исходя из этого, можно подобрать концентрацию тетродотоксина, которая блокирует половину каналов, и определить *число каналов на единицу площади мембраны*. Согласно таким расчетам, суще-

ствуется примерно 50 Na^+ -каналов на 1 мкм^2 мембраны, т. е. каналы расположены в среднем на расстоянии 140 нм друг от друга [33]. Это расстояние между Na^+ -каналами очень велико по сравнению с их диаметром, порядка 0,3 нм (рис. 1-17). Среди ионов металлов только Li^+ может проходить через Na^+ -канал так же легко, как Na^+ ; проницаемость для K^+ и Ca^{2+} гораздо меньше, а анионы вообще не проходят. Очевидно, стенки Na^+ -канала несут отрицательный заряд, который отталкивает анионы и облегчает прохождение Na^+ (см. рис. 1-17). Канал так узок, что внутри его катионы могут только частично гидратироваться и образовывать водородные мостики с атомами кислорода в стенках поры. Такая модель [7] может объяснить экспериментально наблюдаемые значения проницаемости для ионов металлов и для органических катионов, таких, как гидроксиламин, который может проходить через Na^+ -канал почти так же легко, как сам Na^+ . Вход в Na^+ -канал является селективным фильтром, который пропускает практически только Na^+ . В покое Na^+ -каналы закрыты; они открываются лишь во время деполяризации. Внутри Na^+ -канала имеется воротный механизм, контролируемый потенциалом. Этот компонент поры подвергается влиянию мембранного потенциала через посредство заряженного «сенсора» в липидной фазе мембраны. При деполяризации эти заряды смещаются, вызывая изменение молекулярной конформации, которое открывает проход через канал (рис. 1-17). Смещение заряда регистрируется в виде воротного тока, который непосредственно предшествует входу Na^+ в начале возбуждения [4, 10, 18, 42]. Пора открывается только на короткое время, поскольку через 1 мс наступает инактивация. Пока не ясно, обеспечивается ли механизм инактивации теми же «воротами» (рис. 1-17), или пору закрывает особая «инактивационная пробка». Измерения воротного тока указывают на взаимосвязь между открыванием и инактивацией ворот.

С другой стороны, инактивацию можно избирательно устранить путем введения в клетку иода или расщепляющего белки фермента проназы. Следовательно, если существует отдельный инактивационный механизм, то он должен находиться у внутреннего конца поры.

Аналогичным образом можно охарактеризовать K^+ -каналы. В этом случае избирательным блокирующим агентом является тетраэтиламмоний (ТЭА), который действует с любой стороны мембраны. Плотность распределений K^+ -каналов на мембране несколько меньше, чем Na^+ -каналов. Судя по размеру молекул, которые могут проходить через K^+ -канал, поперечное сечение ионоселективного входа канала должно составлять примерно $0,3 \times 0,3 \text{ нм}$. K^+ -канал тоже имеет потенциалозависимые ворота, которые открывают канал при деполяризации. Однако в отличие от Na^+ -канала K^+ -канал лишен инактивационного механизма [10, 18, 42].

Ионные токи во время следовых потенциалов

Во многих клетках за быстрой деполяризацией, которая соответствует потенциалу действия, следуют де- или гиперполяризующие следовые потенциалы (рис. 1-9 и 1-10). Природа таких следовых потенциалов может быть разной; опишем два наиболее важных типа.

Короткий гиперполяризующий следовой потенциал наблюдается сразу после реполяризации во многих нервных клетках и в некоторых клетках миокарда (рис. 1-10). Этот следовой потенциал представляет собой избыточную реполяризацию; когда во время фазы реполяризации потенциал достигает уровня покоя, g_{K} еще не возвращается к своему исходному уровню (рис. 1-14), т. е. g_{K} в отличие от g_{Na} выше, чем в состоянии покоя. Поэтому мембранный потенциал подходит ближе к значению E_{K} , чем это было в покое. Возникающая в результате ги-

перполяризация затухает по мере спада повышенного уровня g_K [19]. Такой механизм кратковременной гиперполяризации после потенциала действия участвует в развитии ритмического возбуждения; мы вернемся к нему при описании этого процесса.

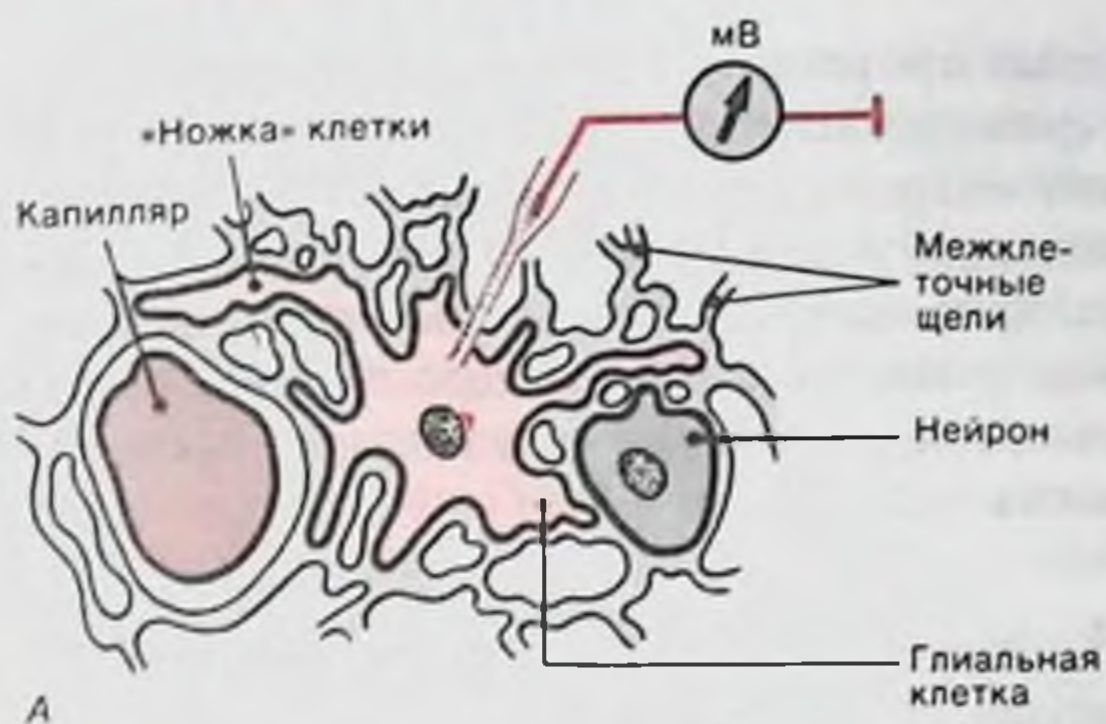
Длительные гиперполяризующие следовые потенциалы, которые суммируются, если процесс возбуждения повторяется с высокой частотой, особенно хорошо выражены в тонких нервных волокнах позвоночных — волокнах группы IV. Такие длительные гиперполяризующие следовые потенциалы обеспечиваются работой электрогенного Na^+ -насоса, который удаляет из клетки Na^+ , вошедший в нее во время возбуждения [37]. Они исчезают, если предотвратить активность насоса агентами, блокирующими метаболизм, например ДНФ (рис. 1-6).

1.4 Межклеточное пространство и нейроглия

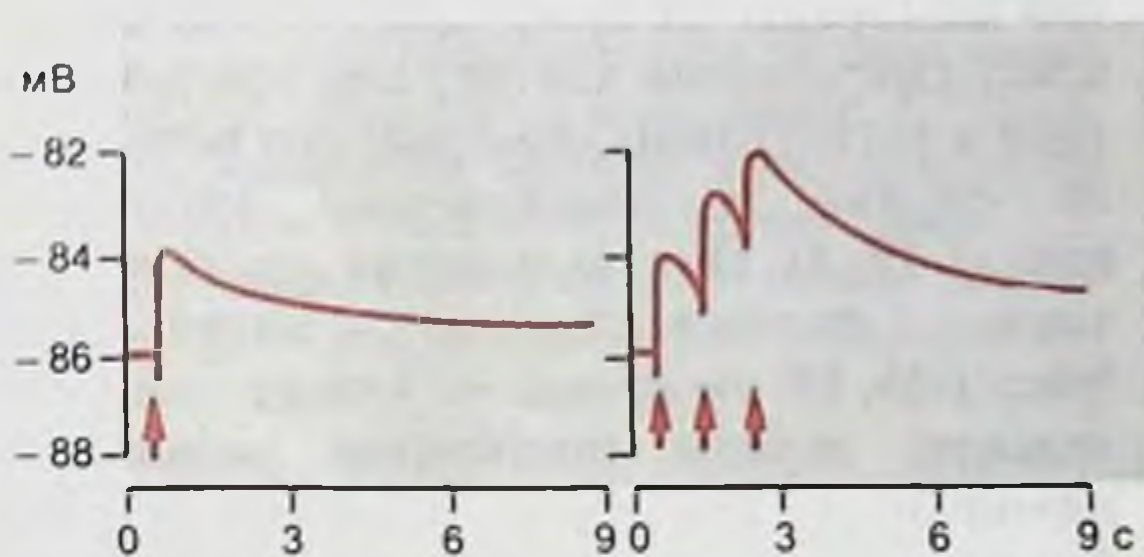
До сих пор мы обращали внимание только на клетки и клеточные мембраны, подразумевая, что они находятся в большом объеме внеклеточной жидкости с постоянной концентрацией ионов. На самом деле это справедливо только в первом приближении. Как обсуждалось в разд. 1.1, нервные клетки в ЦНС находятся между глиальными клетками, так что внеклеточное пространство ограничивается межклеточным промежутком шириной лишь около 15 нм (рис. 1-18). Аналогичным образом периферические аксоны тесно окружены шванновскими клетками. Межклеточные промежутки адекватно обеспечивают постоянное снабжение и удаление веществ путем диффузии, однако интенсивная активность нейронов может вызвать на короткие периоды времени значительные изменения концентрации ионов во внеклеточном пространстве. Во время потенциала действия Na^+ входит в клетку, а K^+ выходит из нее; аналогичные перемещения происходят во вре-

мя возбуждающих синаптических потенциалов. При этом высокая внеклеточная концентрация Na^+ существенно не меняется, тогда как концентрация K^+ может изменяться значительно. Внеклеточную концентрацию K^+ можно измерить с помощью микроэлектродов, заполненных селективными K^+ -ионообменниками. При высокой активности нервных клеток внеклеточная концентрация K^+ возрастает от нормального уровня 3–4 ммоль/л до 10 ммоль/л [4, 31]. Такие высокие внеклеточные концентрации K^+ вызывают, согласно уравнению Нернста (рис. 1-5), значительную деполяризацию нервных клеток. Деполяризация, которая обусловлена повышенной внеклеточной концентрацией K^+ , может оказаться одной из причин развития в мозгу судорожных разрядов, возникающих при эпилептических припадках [4, 31, 41]. После интенсивной деятельности нервных клеток процесс активного транспорта K^+ может сдвинуть его внеклеточную концентрацию ниже нормального уровня, вызывая гиперполяризацию нервных клеток. Кроме того, с помощью Ca^{2+} -чувствительных электродов можно обнаружить связанные с активностью клеток сдвиги внеклеточной концентрации Ca^{2+} .

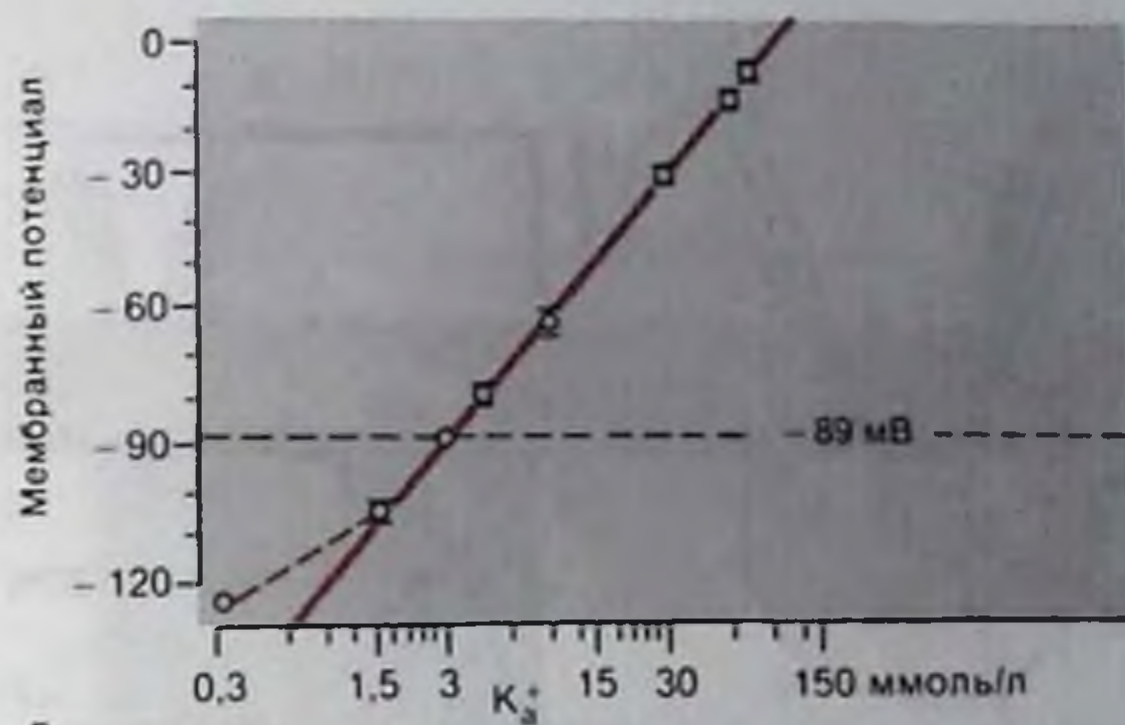
Как реагируют клетки глии на изменения межклеточной концентрации ионов? На рис. 1-18, А показана регистрация мембранного потенциала глиальной клетки, а на рис. 1-18, Б изображен график зависимости мембранного потенциала от внеклеточной концентрации K^+ . Эти данные ближе соответствуют кривой для K^+ -электрода, рассчитанной по уравнению Нернста, чем результаты, полученные на мышечных клетках (рис. 1-5). Таким образом, преобладание K^+ -проницаемости выражено в мембране глиальных клеток еще лучше. В соответствии с этим глиальные клетки деполяризуются, когда активность ближайших нейронов вызывает повышение концентрации внеклеточного K^+ (рис. 1-18, В и Г). Последующее снижение концентрации K^+ сопро-



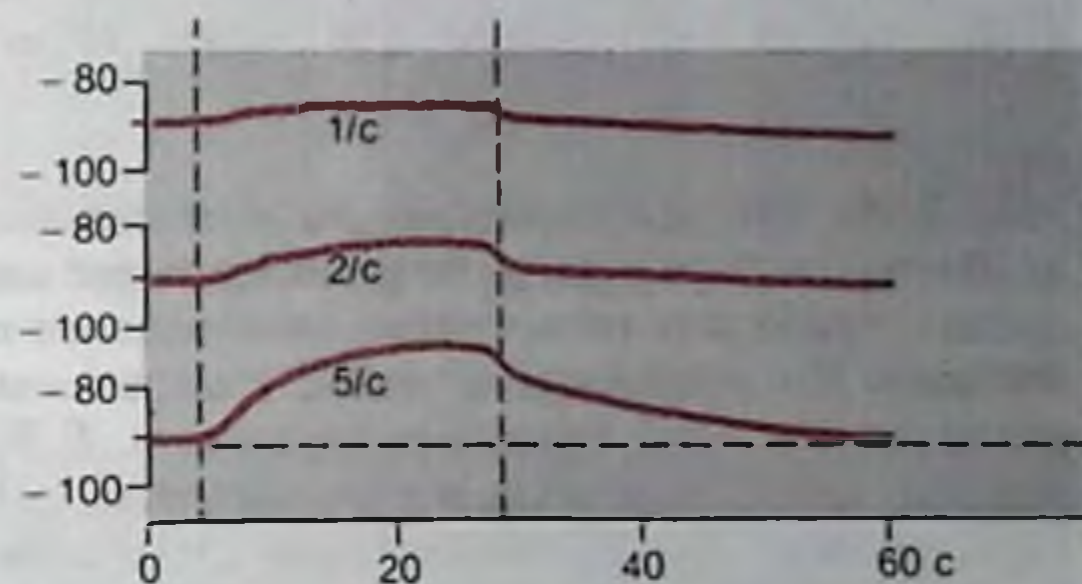
А



В



Б



Г

Рис. 1-18. Свойства глиальных клеток. А. Схема относительного расположения нейронов, глии и капилляров, составленная по электронно-микроскопическим данным. Астроцит (затушеван розовым), в который введен микроэлектрод для регистрации мембранного потенциала, находится между капилляром и нейроном. Все клеточные элементы разделены межклеточными промежутками шириной порядка 15 нм (на схеме относительная ширина щелей увеличена). Б. Зависимость мембранного потенциала глии (ордината) от концентрации внеклеточного K^+ . Средний уровень потенциала покоя составляет -89 мВ. Экспериментальные данные соответствуют ве-

личинам потенциала, рассчитанным по уравнению Нернста, за исключением данных в области $K_0^+ = 0,3$ ммоль/л. В. Деполаризация глиальных клеток во время активности окружающих нейронов зрительного нерва нектуруса; стимулы (один из трех с интервалом 1 с) показаны вертикальными стрелками). Г. Деполаризация глиальных клеток в том же препарате во время серии стимулов длительностью 20 с с частотой 1, 2 или 5 Гц; в последнем случае деполаризация достигала почти 20 мВ. Следует обратить внимание, что на рис. В и Г временной ход деполаризации гораздо медленнее (секунды!) по сравнению с потенциалом действия [4].

воздается спадом деполаризации глиальных клеток с постоянной времени порядка нескольких секунд. Такое снижение внеклеточной концентрации K^+ частично обусловлено глией. Глиальные клетки образуют друг с другом электрические связи посредством плотных контактов, так же как клетки эпителия и гладких мышц. Когда несколько глиальных клеток деполаризуется

вследствие местного повышения концентрации K^+ , между деполаризованными и недеполаризованными клетками возникает ток. Этот электрический ток создает вход K^+ в деполаризованные глиальные клетки, уменьшая внеклеточную концентрацию K^+ . Благодаря высокой K^+ -проницаемости и электрическим связям между глиальными клетками они действуют как буфер в случае

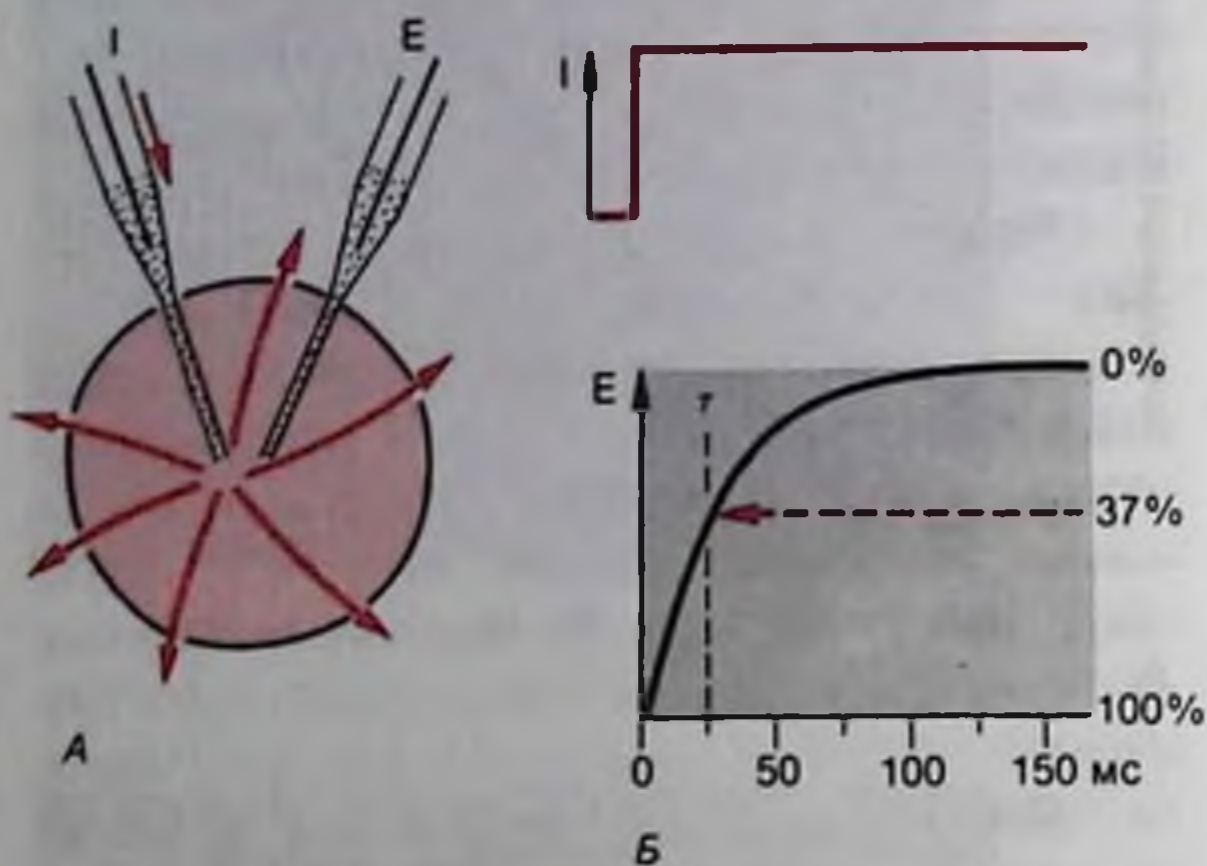


Рис. 1-19. Электротонический потенциал в клетке сферической формы. А. Внутриклеточные электроды служат для регистрации мембранного потенциала E и пропускания тока I , распределение которого показано красными стрелками. Б. Временной ход толчка тока и одновременно регистрируемого электротонического потенциала в клетке. Постоянная времени τ электротонического потенциала определяется временем, в течение которого потенциал доходит до уровня, достигающего 37% ($1/e$) его конечной амплитуды.

повышения внеклеточной концентрации K^+ . Данных об активном поглощении K^+ глиальными клетками путем ионного насоса нет, хотя, возможно, глиальные клетки активно поглощают нейромедиаторы в некоторых синапсах, ограничивая таким образом время действия медиатора.

В отличие от нервных клеток глиальные клетки невозбудимы; во время деполяризации Na^+ -проводимость их мембран не повышается. Проводимость их мембран не меняется и в присутствии синаптических нейромедиаторов.

1.5 Электротон и стимул

Возбуждение возникает при деполяризации мембран до или выше порогового уровня; этот процесс называют также стимуляцией. Как правило, стимулом является приложенный извне электрический ток, во

время протекания которого возникает деполяризация мембраны. Поэтому, прежде чем рассмотреть, каким образом стимул вызывает возбуждение, обратимся к процессу деполяризации мембраны электрическим током, начиная с таких небольших сдвигов потенциала, которые не изменяют проводимость мембраны.

Электротон в случае равномерного распределения тока

Простейшую модель для изучения ответов мембраны на прохождение тока составляет сферическая клетка; для приложения тока и регистрации мембранного потенциала служат внутриклеточные электроды (рис. 1-19, А). При включении постоянного тока положительного направления (рис. 1-19, Б) входящие в клетку положительные заряды постепенно разряжают мембранную емкость и таким образом деполяризуют мембрану. Соответственно отводящий электрод регистрирует быструю деполяризацию в начале толчка тока. Однако очень скоро деполяризация замедляется, поскольку при смещении мембранного потенциала от уровня потенциала покоя нарушается равновесие ионных токов, и во время деполяризации больше ионов K^+ выходит из клетки. Этот противоположный поток положительных ионов через мембрану удаляет какую-то долю заряда, внесенного электрическим током, и разряд мембранной емкости замедляется. В конце концов деполяризация при постепенном уменьшении ее скорости достигает конечного уровня, при котором ионный ток через мембрану равен электрическому току, приложенному с помощью электрода, и тогда дальнейший разряд мембранной емкости прекращается (рис. 1-19). Сдвиг потенциала, вызываемого толчком тока, называется электротоническим потенциалом или электротонном. Конечный уровень, или амплитуда электротонического потенциала, пропорционален сопротивлению мембраны (величине, обратной

проводимости мембраны) ионным токам. Скорость нарастания электротонического потенциала в самом начале определяется только емкостью мембраны; в это время протекает только *емкостной ток*. Когда возникает противоположно направленный поток ионов через мембрану, потенциал начинает экспоненциально меняться с показателем $-t/\tau$, где t — время, а τ — постоянная времени мембраны, равная произведению сопротивления и емкости мембраны. В разных клетках τ составляет от 5 до 50 мс.

Такая экспоненциальная кривая, как график электротона (или например, спад радиоактивности изотопа), описывается выражением $e^{-t/\tau}$. τ называется постоянной времени, поскольку, когда время t равно τ , показатель степени равен -1 . Следовательно, по такой кривой τ можно определить, найдя на оси абсцисс время, за которое амплитуда падает до $e^{-1} = 1/e = 37\%$ начальной величины.

Электротон в клетках вытянутой формы

Почти все нервные и мышечные клетки имеют большую длину по сравнению с их диаметром; нервное волокно, например, при диаметре всего около 1 мкм может быть длиной до 1 м. Выходя из такой клетки, пропускаемый через нее ток будет распределяться очень неравномерно, т. е. ситуация сильно отличается от представленной на рис. 1-19. На рис. 1-20 показаны электротонические потенциалы в имеющем вытянутую форму мышечном волокне в месте пропускания тока (E_0) и на расстоянии 2,5 и 5 мм ($E_{2,5}$ и E_5). Эти кривые отличаются по форме от изображенных на рис. 1-19; они не описываются простой экспонентой и зависят от расстояния. E_0 в месте пропускания тока нарастает очень быстро, так что через промежуток времени, соответствующий постоянной времени мембраны τ , он лишь примерно на 16% не достигает своего конечного уровня (вместо 37% — на рис. 1-19). Такое более крутое нарастание

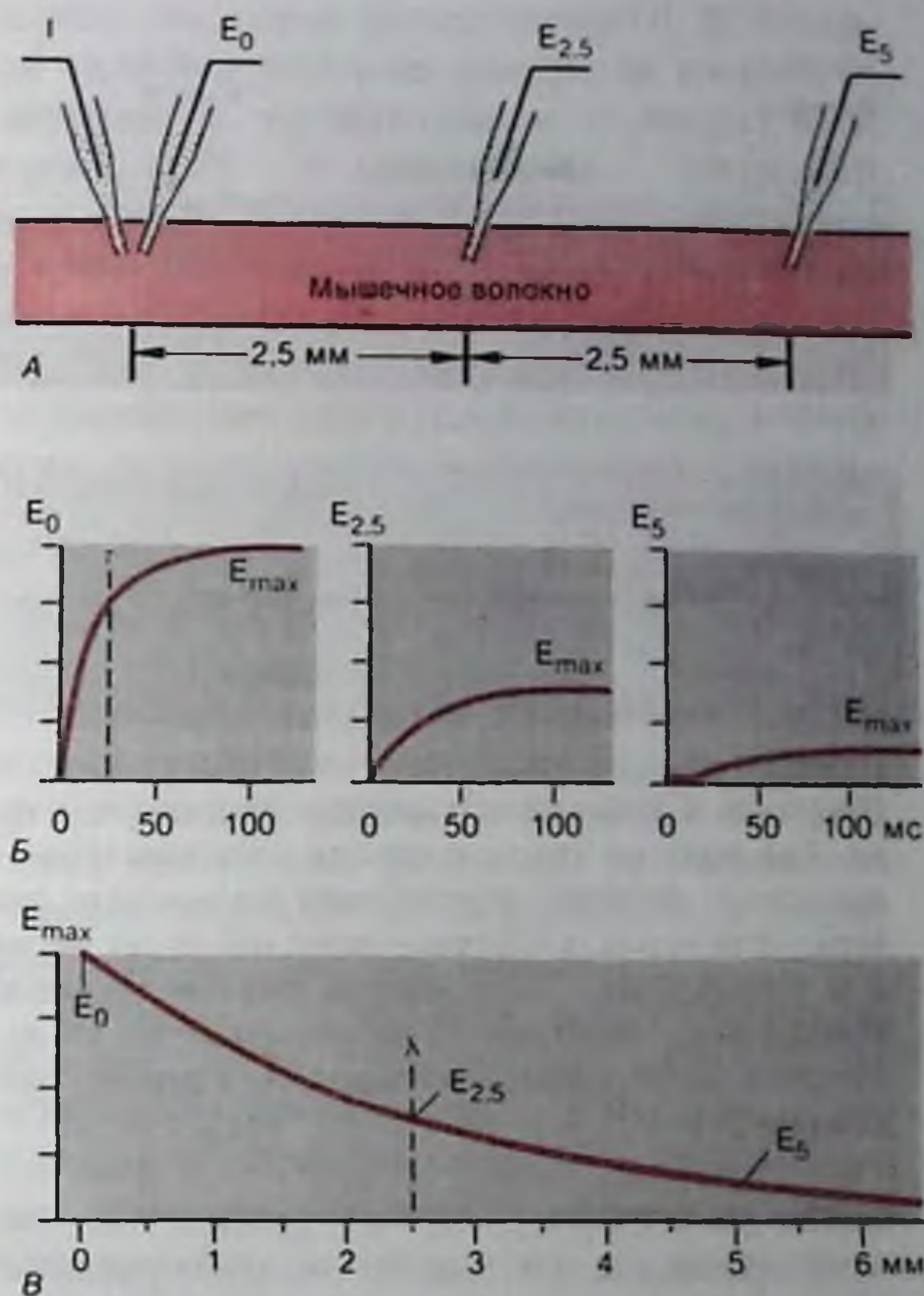


Рис. 1-20. Электротонические потенциалы в клетках удлиненной формы. А. «Инъекция» тока I в мышечную клетку; электротонические потенциалы регистрируются на расстояниях 0; 2,5 и 5 мм. Б. Временной ход электротонических потенциалов на расстояниях 0, 2,5 и 5 мм; в каждом случае потенциал достигает разного конечного уровня E_{max} . В. Соотношение между E_{max} и расстояниями от места пропускания тока. Постоянная длины мембраны λ равна расстоянию, при котором E_{max} падает до 37% ($1/e$) от амплитуды потенциала в месте пропускания тока.

обусловлено неравномерным распределением тока; сначала мембранный конденсатор разряжается в небольшом участке около источника тока, и только после этого ток начинает проходить внутри клетки, которая имеет значительное продольное сопротивление, к более удаленным участкам мембраны. Здесь мембранный конденсатор

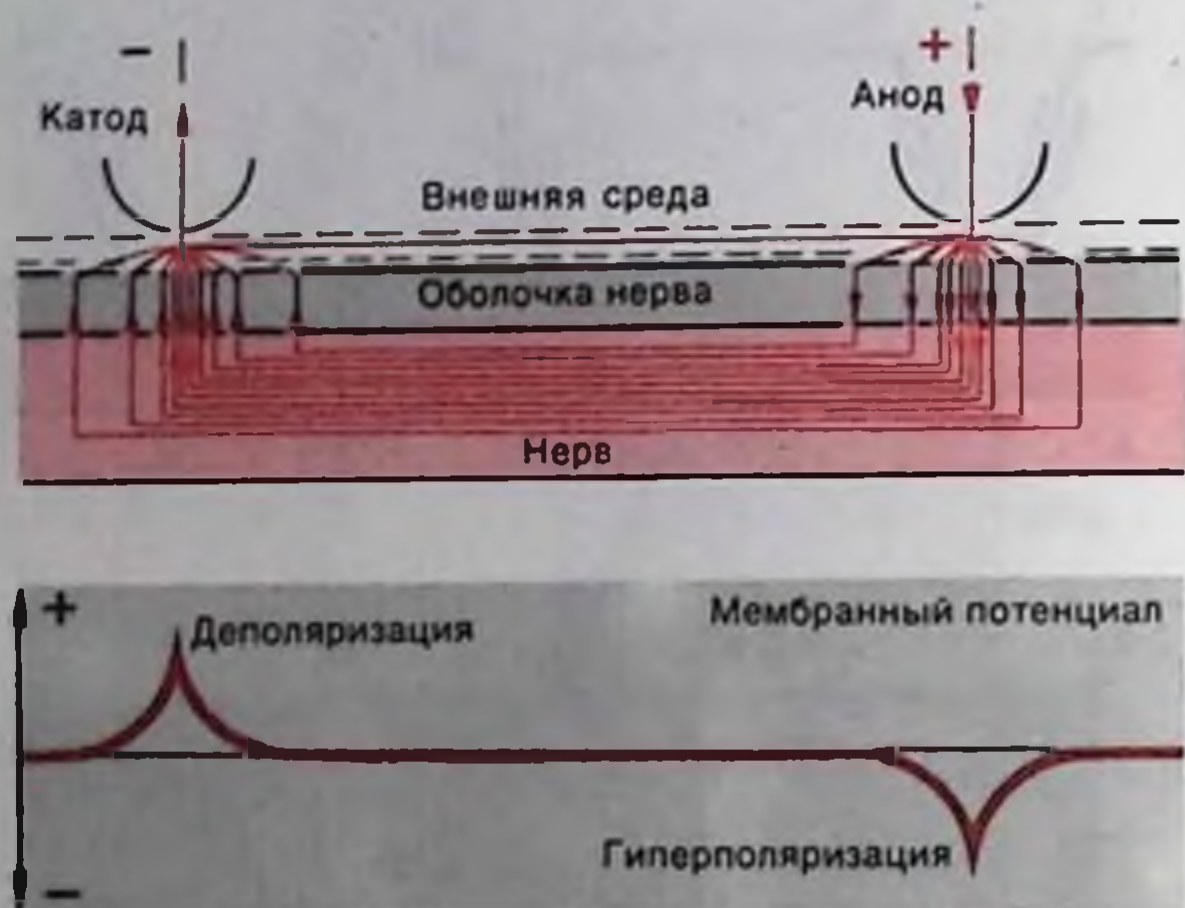


Рис. 1-21. Схема внеклеточного приложения тока. Ток идет от анода к катоду (оба электрода — вне нерва), частично через пленку жидкости на поверхности нерва, а частично через оболочку нерва и в продольном направлении внутри волокна. Кривая внизу показывает вызываемые током изменения мембранного потенциала нервного волокна [28].

снова должен разрядиться, прежде чем начнет протекать ток, так что по мере увеличения расстояния от источника тока временной ход электротонического потенциала постепенно замедляется. На рис. 1-20 электротонический потенциал на расстоянии 5 мм от токового электрода (E_s) возникает с заметной задержкой и даже через 120 мс не достигает своего конечного уровня E_{\max} [25].

Даже в том случае, если пропускаемый ток идет так долго, что происходит перераспределение заряда, через мембрану около точки введения токового электрода протекает более значительный ток, чем на расстоянии, поскольку в более удаленных точках ток должен преодолеть не только сопротивление мембраны, но также продольное сопротивление внутренней среды клетки. Конечный уровень электротонического потенциала E_{\max} в зависимости от расстояния от токового электрода показан

на нижнем графике рис. 1-20. E_{\max} экспоненциально падает с расстоянием x , причем экспоненциальный показатель равен $-x/\lambda$. Величина λ называется постоянной (константой) длины мембраны; на рис. 1-20 она равна 2,5 мм, а в других клетках колеблется в пределах от 0,1 до 5 мм [25]. Постоянная длины λ является мерой расстояния, на которое электротонические потенциалы могут распространяться в клетках вытянутой формы. Например, на расстоянии 4λ амплитуда электротонического потенциала составляет только 2% от его амплитуды около точки пропускания тока; следовательно, электротонические потенциалы в нерве можно зарегистрировать на расстоянии не более нескольких сантиметров от места их возникновения.

Следует вновь подчеркнуть, что такое рассуждение по поводу эффектов пропускаемого тока справедливо только для столь малых сдвигов потенциала, которые не изменяют ионную проводимость мембраны, т.е. когда мембрана ведет себя *пассивно*. В этом случае при изменении полярности пропускаемого тока возникает электротонический потенциал, который соответствует зеркальному отображению исходного потенциала. Когда деполяризация достигает порогового уровня, поведение мембраны перестает быть пассивным, поскольку начинает нарастать g_{Na} . Рассмотрим переход от электротона к стимуляции.

Поляризация мембраны с помощью внеклеточных электродов. Пропускание тока через внутриклеточный электрод, как было показано на рис. 1-19 и 1-20, создает простую ситуацию прохождения тока, которая помогает понять явление электротона. Однако в медицинских исследованиях и в неврологической практике клетки обычно поляризуют с помощью внеклеточных электродов. Как правило, нервное волокно помещают на 2 металлических электрода, соединенных с источником напряжения. Прохождение тока показано на рис. 1-21. Положительный электрод называется ано-

дом, а отрицательный – *катодом*. Ток протекает от одного электрода к другому через тонкий слой жидкости, прилегающий к волокну, но, поскольку внутренняя среда волокна тоже обладает относительно низким сопротивлением, ток у анода частично входит через мембрану, протекает через клетку к катоду и там выходит через мембрану. Эти трансмембранные токи сопровождаются изменениями мембранного потенциала; у анода положительные заряды, поступающие к наружной поверхности мембраны, увеличивают заряд мембранного конденсатора и, следовательно, увеличивают мембранный потенциал. В результате ионы K^+ входят в клетку, перенося ток через мембрану. При этом мембрана у анода гиперполяризуется. Противоположный по направлению сдвиг, деполяризация, происходит у катода. Профиль потенциала вдоль нервного волокна показан внизу на рис. 1-21. Сдвиг потенциала максимален в участке наибольшей плотности тока, непосредственно под электродами.

Обычно ток пропускают через нерв или мышцу с целью вызвать деполяризацию и таким образом стимулировать клетку, тогда как гиперполяризация в области анода нежелательна. В этом случае лучше использовать анод с большой поверхностью или поместить его на расстоянии от нерва, чтобы плотность тока у анода была меньше и гиперполяризация клетки, хотя и на большей площади, имела бы более низкую амплитуду. Электрод с малой поверхностью, у которого концентрируются силовые линии тока и поляризации, называется *дифференциальным электродом*, а электрод с большей поверхностью, имеющий противоположную полярность, называется *индифференциальным*.

Стимул и порог

Когда деполяризующий электротонический потенциал превысит пороговый уровень, возникает возбуждение. Толчок тока,

вызывающий такой сдвиг потенциала, называется *стимулом* (раздражением). Благодаря наличию емкости мембраны изменение потенциала, производимое толчком тока, происходит с некоторой задержкой (рис. 1-20). Поэтому потенциал достигает порога обычно через несколько миллисекунд после включения стимула. Чтобы стимул достиг порога, он должен продолжаться достаточно долго; следовательно, толчок тока должен иметь адекватную длительность и амплитуду. До определенного предела высокая амплитуда стимула может компенсировать его небольшую длительность.

Околопороговые стимулы. Дендриты и сома нервных клеток часто деполяризуются как раз до порогового уровня, и тогда от очень небольших различий интенсивности зависит, перейдет ли информация в форму потенциала действия или нет.

Генерация потенциала действия при достижении порога происходит потому, что деполяризация вызывает повышение натриевой проводимости g_{Na} и возникающий в результате вход Na^+ становится таким большим, что мембрана продолжает деполяризоваться автоматически. Однако вход Na^+ , вызываемый деполяризацией, начинается не точно на пороговом уровне потенциала, а на несколько милливольт ниже. Это можно видеть в последовательной серии электротонических потенциалов, которая показана на рис. 1-22; потенциалы вызываются гипер- и деполяризующими толчками тока, которые постепенно увеличиваются. Только два самых маленьких по амплитуде деполяризующих электротонических потенциала являются зеркальным отображением гиперполяризующих потенциалов. Третий и четвертый деполяризующие потенциалы нарастают быстрее и достигают большей амплитуды, чем соответствующие гиперполяризующие потенциалы, а пятый деполяризующий потенциал является надпороговым. Добавочная (по сравнению с гиперполяризацией) деполяризация

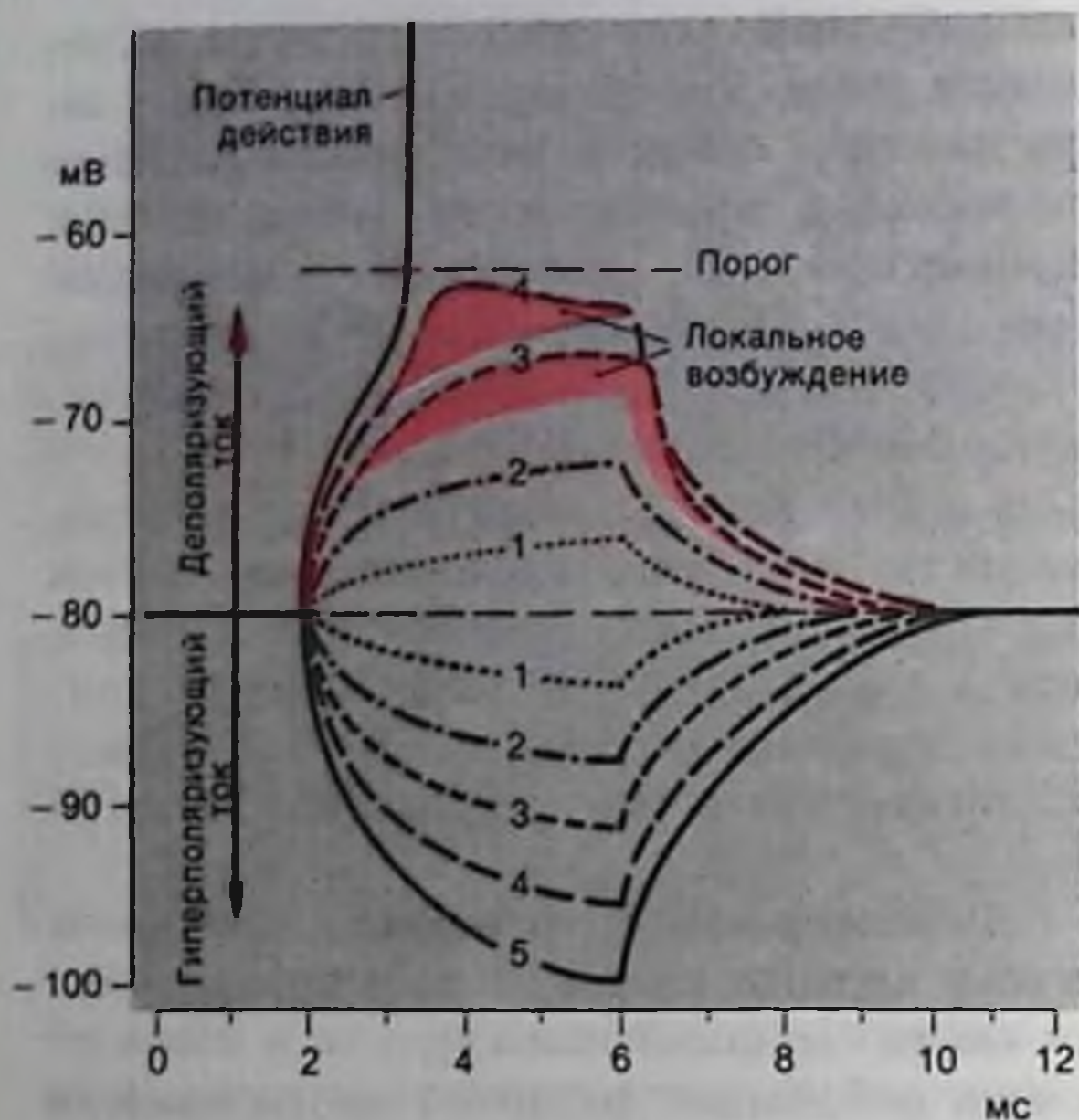


Рис. 1-22. Электротонические потенциалы и локальные ответы. Гиперполяризующие толчки тока (длительностью 4 мс) с относительной амплитудой 1, 2, 3, 4 и 5 вызывают пропорциональные по амплитуде электротонические потенциалы. При деполяризующих токах с амплитудой 1 и 2 возникающие потенциалы являются зеркальным отражением потенциалов при соответствующих гиперполяризующих токах. При деполяризующих толчках с амплитудой 3 и 4 электротонические потенциалы выше тех, которые возникают при деполяризации менее -70 мВ (область превышения затушевана розовым). Ток с амплитудой 5 производит деполяризацию, которая превышает порог и вызывает потенциал действия.

на кривых, близких к пороговому уровню, затушевана розовым на рис. 1-22; эта деполяризация называется локальным ответом и обусловлена повышением Na^+ -проводимости в этом диапазоне значений потенциала. Во время локальных ответов вход Na^+ может существенно превосходить выход K^+ , однако Na^+ -ток еще не так велик, чтобы деполяризация мембраны стала достаточно быстрой для генерации потенциала действия (см. ниже) или возбуждения

соседних участков ткани. Возбуждение развивается не полностью, т.е. остается локальным процессом и не распространяется. Локальный ответ такого типа может, конечно, при небольших дополнительных стимулах, например синаптических потенциалах, легко переходить в полноценное возбуждение.

Изменения порога; аккомодация

До сих пор мы рассматривали порог, т.е. минимальную степень деполяризации, необходимую для генерации потенциала действия, как фиксированный потенциал. Вместе с тем мы узнали, что ряд факторов может изменить способность Na^+ -системы к активации и таким образом вызвать сдвиг порога. Среди этих факторов наиболее важен исходный потенциал, при котором подан стимул. Длительная деполяризация инактивирует Na^+ -систему, а гиперполяризация облегчает ее активацию (см. рис. 1-15). Отсюда, в частности, следует, что при относительно медленной деполяризации мембраны от уровня потенциала покоя (рис. 1-23) Na^+ -система в существенной мере или полностью инактивируется, прежде чем потенциал достигнет порогового уровня. Поэтому такая медленная деполяризация либо вызывает аномально маленькие потенциалы действия, которые генерируются по достижении более положительных уровней потенциала, чем нормальный порог, либо вообще не может вызывать возбуждения (рис. 1-23). Повышение порога в результате медленной деполяризации называется аккомодацией. Аккомодация развивается, например, в клетках центральной нервной системы, когда они деполяризуются при суммации медленно нарастающих синаптических потенциалов.

Может возникать также процесс, противоположный аккомодации, когда гиперполяризация вызывает смещение порога в направлении более отрицательных значений потенциала.

Электрические токи имеют значение в нейрофизиологии не только в связи с их использованием для стимуляции нервов; токи также пропускают через кожу в лечебных целях, и иногда они могут стать причиной несчастного случая. Постоянный ток действует как стимул главным образом в момент включения и выключения, хотя сильный стимул может повысить температуру ткани до такой степени, что произойдет ее повреждение, а при высоком напряжении могут возникнуть искровые разряды, вызывающие глубокие ранения кожи. Низкочастотный переменный ток (например, 50 Гц) оказывает такое же воздействие, с несколько меньшей тенденцией к возникновению искровых разрядов. Он тоже стимулирует возбудимые ткани, причем частота стимулов соответствует частоте синусоидальных колебаний тока; такие стимулы, особенно если они поступают во время относительного рефрактерного периода (фаза повышенной уязвимости) потенциала действия миокарда, могут легко вызвать летальную фибрилляцию сердца. По этой причине низкочастотный переменный ток особенно опасен. Высокочастотный переменный ток (> 10 кГц) в течение половины своего цикла не может деполяризовать мембрану до порога, а следующая половина цикла уже снимает деполяризацию, так что такие токи не могут действовать как стимулы, а только вызывают нагревание ткани. Поэтому токи с частотой от 0,5 до 1 МГц могут использоваться в лечебных целях; так, диатермия создает контролируемое местное прогревание ткани.

1.6 Распространение потенциала действия

Задача мембран нервного и мышечного волокна состоит в распространении информации (или контролирующих сигналов), т. е. в проведении возбуждения. Чтобы понять механизм проведения возбуждения, следует рассмотреть и проблемы физиологии возбуждения, изложенные в разд. 1.3, в свете законов продольного распространения токов и потенциалов (разд. 1.5). Начнем с описания процесса распространения возбуждения в нерве.

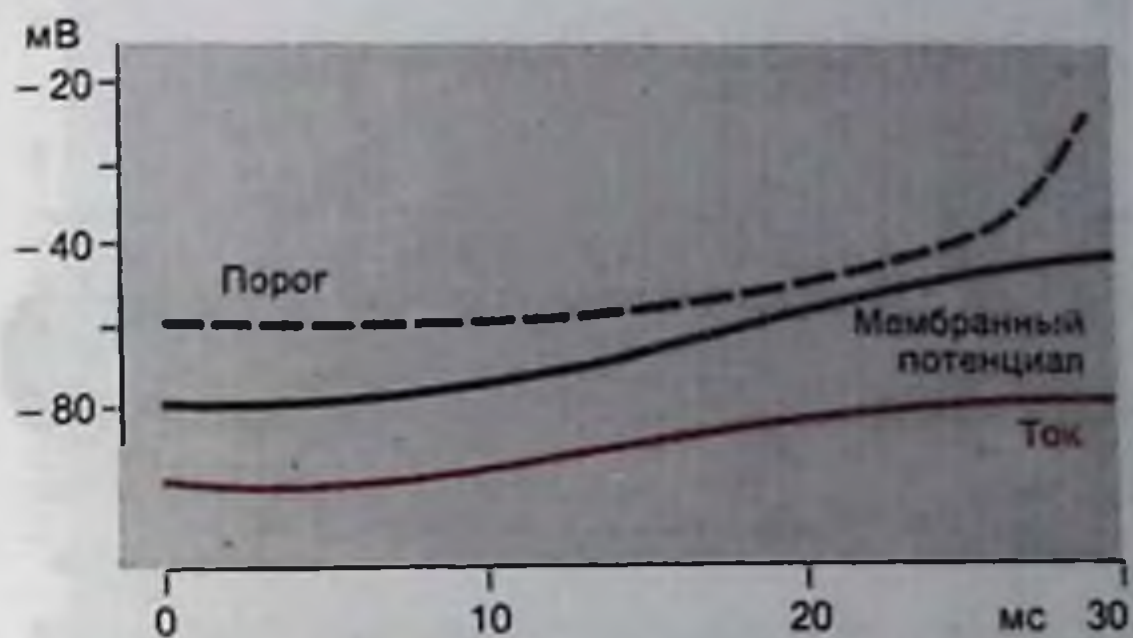


Рис. 1-23. При медленной деполяризации постепенно нарастающим током пороговый потенциал тоже медленно смещается в положительном направлении. Когда такой процесс аккомодации доводит пороговый уровень в область -50 мВ, клетка становится невозбудимой.

Измерение скорости проведения

При возбуждении нерва (например, толчком электрического тока) можно с помощью внеклеточных электродов зарегистрировать потенциалы действия (рис. 1-24). Такие потенциалы действия появляются не только в месте раздражения, но и на значительных расстояниях от него — например, порядка 1 м. На всем протяжении нерва потенциалы имеют одинаковую амплитуду, но появляются с задержкой, пропорциональной расстоянию от места раздражения. В двигательном нерве, например, потенциал действия поступает в участок, удаленный на 1 м от места раздражения, через 10 мс. Отсюда следует, что он *проводится* по нерву со скоростью 100 м/с.

На рис. 1-24 показана схема отведения с помощью внеклеточных электродов. Два электрода контактируют с нервным волокном, участок которого освобожден от окружающей ткани и находится в электрически изолирующей среде, например в минеральном масле или на воздухе. При распространении волны возбуждения вдоль волокна справа налево она достигает электрода 1.

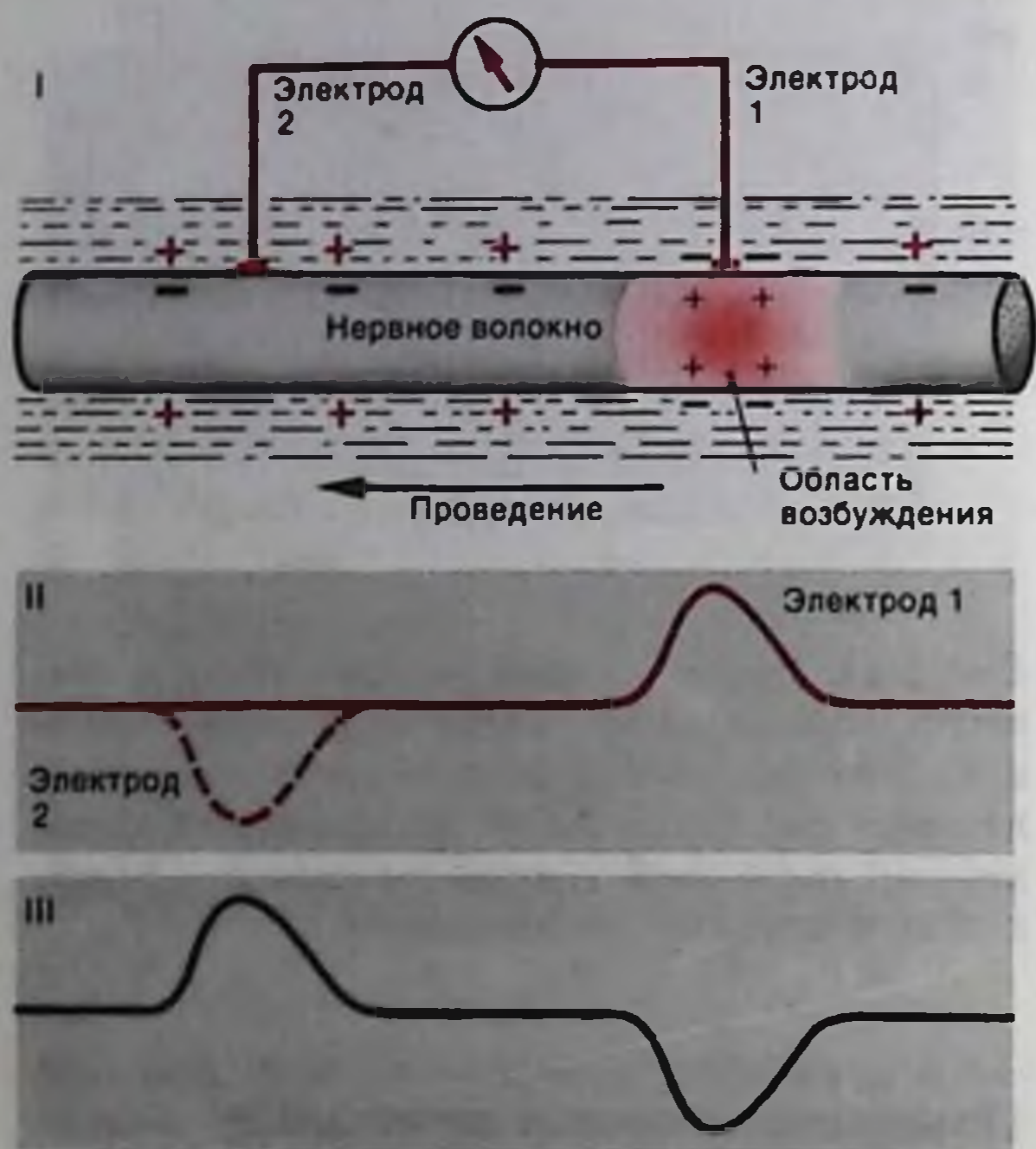


Рис. 1-24. Потенциал действия, регистрируемый внеклеточными электродами. Проведение потенциала происходит справа налево (I), и область возбуждения доходит до электрода 1; регистрируемый потенциал показан сплошной красной линией (II). Когда потенциал действия достигнет электрода 2, регистрируется изменение потенциала, показанное прерывистой красной линией. Каждое отклонение красной линии представляет собой монофазный потенциал действия. Оба отклонения вместе составляют двухфазный потенциал действия (III).

При этом поверхность волокна под электродом 1 теряет свой положительный заряд и становится более отрицательной по отношению к участку под электродом 2, так что измерительный прибор показывает положительный сдвиг потенциала, временной ход которого примерно соответствует внутриклеточному потенциалу действия. Когда возбуждение достигает электрода 2, прибор регистрирует сдвиг потенциала противоположной полярности, т.е. отрицательный потенциал действия. Поскольку общее колеба-

ние потенциала, регистрируемое двумя электродами, имеет положительный и отрицательный компоненты, его называют *двухфазным потенциалом действия*. Зная время между положительным и отрицательным пиками и расстояние между регистрирующими электродами, можно вычислить скорость проведения. Обычно две фазы потенциала действия не бывают так четко разделены, как это показано на рис. 1-24. При скорости проведения 100 м/с и длительности потенциала действия 1 мс, например, потенциал действия захватывает участок нервного волокна длиной 100 мм ($100 \text{ м} \cdot 1 \text{ мс}$), так что для полного разделения фаз двухфазного потенциала действия потребовалось бы выделить участок нерва длиной 20 см. Как правило, это невозможно, поэтому две фазы двухфазного потенциала действия обычно накладываются друг на друга.

С помощью внеклеточных электродов можно также осуществить *монофазное* отведение. Если нерв повредить или деполяризовать раствором с повышенной концентрацией K^+ , чтобы предотвратить проведение потенциала действия от электрода 1 до электрода 2 (рис. 1-24), то регистрируется только колебание потенциала, показанное сплошной красной линией, — монофазный потенциал действия. Чисто монофазные потенциалы, хотя и очень низкой амплитуды, можно также зарегистрировать с помощью одиночного микроэлектрода, который находится около возбужденного участка в окружающей жидкости или в тканях животного. При таком «монопольном отведении» измеряется разность потенциалов между окружающим внеклеточным раствором и «землей», производимая местными токами в нервном волокне. При этом временной ход регистрируемых сдвигов потенциала соответствует мембранному току во время возбуждения (рис. 1-26). Для монополярного внеклеточного отведения не обязательна изоляция возбужденной структуры; поэтому метод особенно полезен при исследова-

нии физиологии центральной нервной системы.

Составной потенциал действия в смешанном нерве. Нерв нижней конечности, например, содержит разные по функции и диаметру волокна, скорость проведения в которых также различна. Если электрод расположен так, что контактирует с целым нервом, то сначала он регистрирует потенциалы действия наиболее быстро проводящих волокон, за которыми следуют потенциалы других, более медленно проводящих волокон. Таким образом, потенциал действия такого нерва определяется целым спектром групп волокон и скоростей проведения (рис. 1-25). Отдельные зубцы такого составного потенциала действия принадлежат определенным группам волокон, которые вместе с их функциями перечислены в табл. 1-2. Эта классификация, предложенная Эрлангером и Гассером (см. [16]), включает как двигательные, так и сенсорные волокна. Широко применяется также классификация Ллойда-Ханта [30] для сенсорных нервов, которая представлена в табл. 1-3.

Механизм проведения

Для составного потенциала действия характерно полное возбуждение каждой точки нервного волокна, так что амплитуда потен-

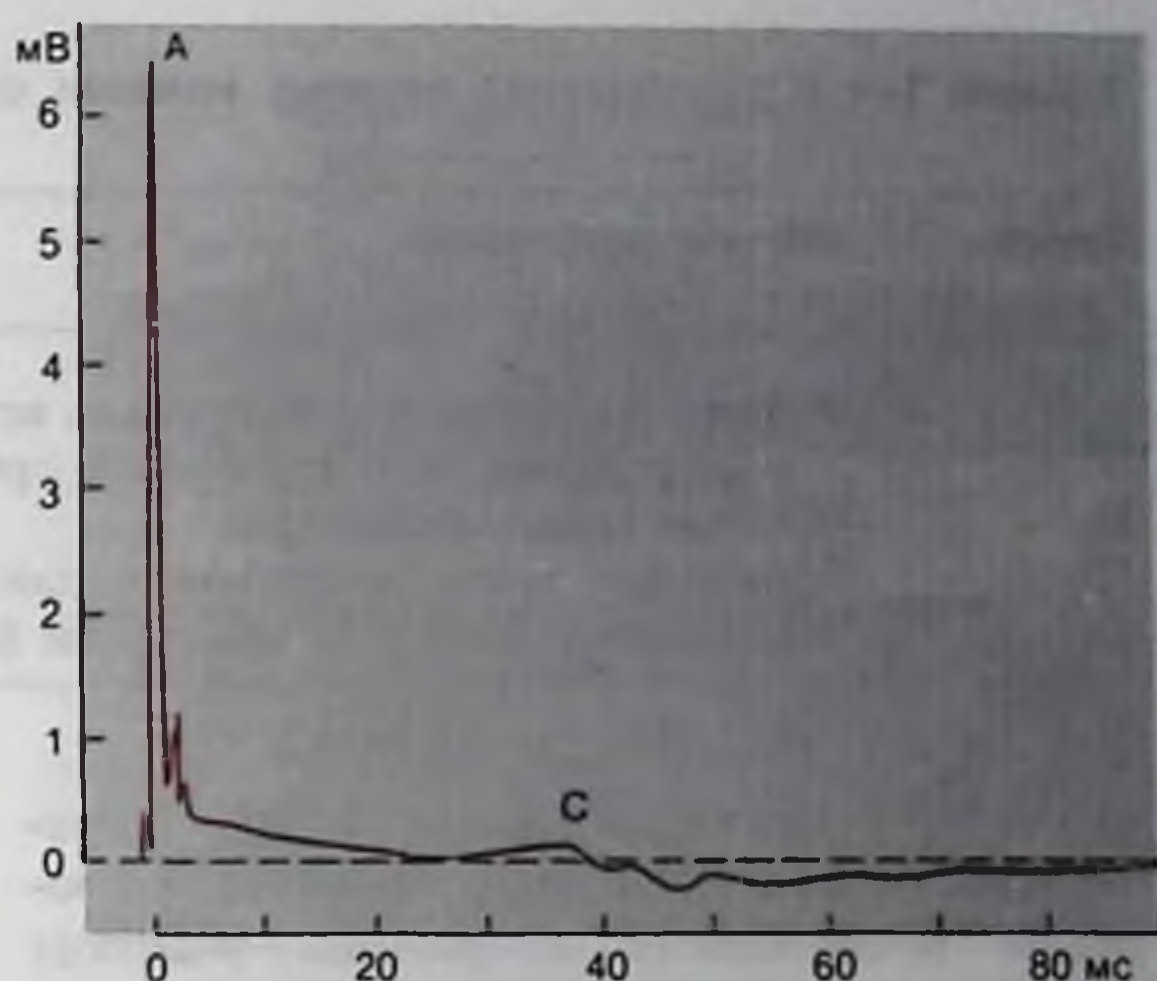


Рис. 1-25. Составной потенциал действия нерва млекопитающего, зарегистрированный с помощью внеклеточного микроэлектрода. Все волокна нерва одновременно подвергаются раздражению на некотором расстоянии от участка отведения. В первую очередь до участка отведения доходят потенциалы действия наиболее быстро проводящих волокон группы А; потенциалы действия медленных волокон группы С появляются примерно через 38 мс. Вслед за колебанием потенциала, соответствующим волокнам группы С, возникает продолжительный гиперполяризационный следовой потенциал. Отдельные «горбы» волны, соответствующей А-волокнам, отражают активность подгрупп волокон α , β , γ и δ [5].

Таблица 1-2. Классификация нервных волокон по Эрлангеру-Гассеру

Тип волокон	Функция (выборочно)	Средний диаметр, мкм	Средняя скорость проведения, м/с
A α	Первичные афференты мышечных веретен, двигательные волокна скелетных мышц	15	100 (70-120)
A β	Кожные афференты прикосновения и давления	8	50 (30-70)
A γ	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 (15-30)
A δ	Кожные афференты температуры и боли	<3	15 (12-30)
B	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 (3-15)
C	Кожные афференты боли Симпатические постганглионарные волокна	1 (немиелизированные)	1 (0,5-2)

Таблица 1-3. Классификация нервных волокон по Ллойд-Ханту

Группа	Функция (выборочно)	Средний диаметр, мкм	Средняя скорость проведения, м/с
I	Первичные афференты мышечных веретен и афференты от сухожильных органов	13	75 (70-120)
II	Кожные механорецепторы	9	55 (25-70)
III	Мышечные сенсоры глубокого давления	3	11 (10-25)
IV	Немиелинизированные афференты боли		1

циала действия везде одна и та же. Протекающие по принципу «все или ничего» процессы возбуждения в разных участках мембраны связаны посредством электротонического распространения раздражающих токов вдоль волокна. Ионы Na^+ , которые входят в волокно в возбужденном участке мембраны, служат источником тока для возникновения деполяризующего электротонического потенциала в соседнем, еще не возбужденном участке. Когда эта деполяризация достигает порога, она вызывает в этом участке возбуждение. Таким образом, состояние возбуждения распространяется посредством электротонической связи от возбуждаемых участков мембраны к еще не возбужденным.

Отметим принципиальное различие между проведением потенциала действия и передачей колебаний напряжения по телеграфным проводам. По проводам ток течет от одного полюса источника напряжения к другому. Амплитуда колебания напряжения падает с расстоянием. С позиций электрофизиологии такое проведение является чисто электротоническим процессом. При проведении потенциала действия полюсы источника напряжения в каждом участке мембраны находятся внутри и снаружи волокна и ток является чисто мембранным током, который протекает перпендикулярно направлению распространения потенциала действия.

Мембранные токи во время распространяющегося потенциала действия. На рис. 1-26 представлен «моментальный снимок» потенциала и тока вдоль нервного волокна во

время проведения потенциала действия справа налево. Длина участка волокна, занятого потенциалом действия, зависит от скорости проведения; при скорости 100 м/с и длительности потенциала действия 1 мс длина оси абсцисс на рис. 1-26 будет соответствовать 10 см. Участок волокна между линиями А и Б полностью возбужден, вход Na^+ , вызванный резким повышением g_{Na} , быстро разряжает емкость мембраны, и после пика повышенная g_{K} и возникающий в результате выход K^+ ведут к реполяризации. Между линиями А и Б мембранный ток i_m обусловлен преимущественно входом положительных зарядов; избыток положительных зарядов уходит, как показано на верхней части рис. 1-26, по обе стороны через внутреннюю среду волокна. Этот избыточный ток характерен для *распространяющегося* потенциала действия. В случае нераспространяющегося потенциала действия в изолированном участке мембраны входящий ток в момент пика потенциала действия отсутствует, поскольку вход Na^+ равен выходу K^+ . В момент пика распространяющегося потенциала действия общий входящий поток ионов все еще составляет около 80% от максимального; этот ток необходим для процесса электротонического распространения вдоль волокна.

Область потенциала действия, критически важная для его распространения, находится слева от линии А на рис. 1-26. В этом участке мембраны ток I_m выходит из волокна и электротонически деполяризует мем-

брану. Источником тока для электротонической деполяризации является возбужденный участок мембраны около линии Б. Электротоническая деполяризация в начале потенциала действия достигает пороговой области около линии А; при этом g_{Na} увеличивается, в клетку входит больше Na^+ и возникает возбуждение. Начальная фаза потенциала действия представляет собой электротонический процесс, и скорость проведения потенциала зависит, следовательно, от констант τ и λ , которые характеризуют распространение электротонических потенциалов.

В конце потенциала действия (справа от линии В на рис. 1-26) существует также выходящий ток i_m , который стремится деполяризовать мембрану. В случае распространяющегося потенциала действия эта деполяризация предотвращается высокой g_K в этом участке мембраны. Однако, если g_K относительно низка и добавляются эффекты других деполяризующих влияний, электротонические мембранные токи в конце потенциала действия могут вызвать новое, так называемое ритмическое возбуждение (рис. 1-28).

Возможность внеклеточной регистрации потенциалов действия обеспечивается мембранным током i_m , поскольку внеклеточные электроды регистрируют плотность тока во внеклеточном растворе. Внеклеточные микроэлектроды отводят от нервных клеток и волокон в центральной нервной системе трехфазные «спайки», амплитуда которых пропорциональна мембранному току i_m на рис. 1-26. В свою очередь i_m во время распространяющегося потенциала действия пропорционален второй производной внутриклеточного потенциала от времени [23].

Факторы, определяющие скорость проведения. Скорость проведения по нервному волокну можно определить путем сложного расчета, зная зависимость ионных токов от потенциала и времени, а также условия, определяющие электротоническое распро-

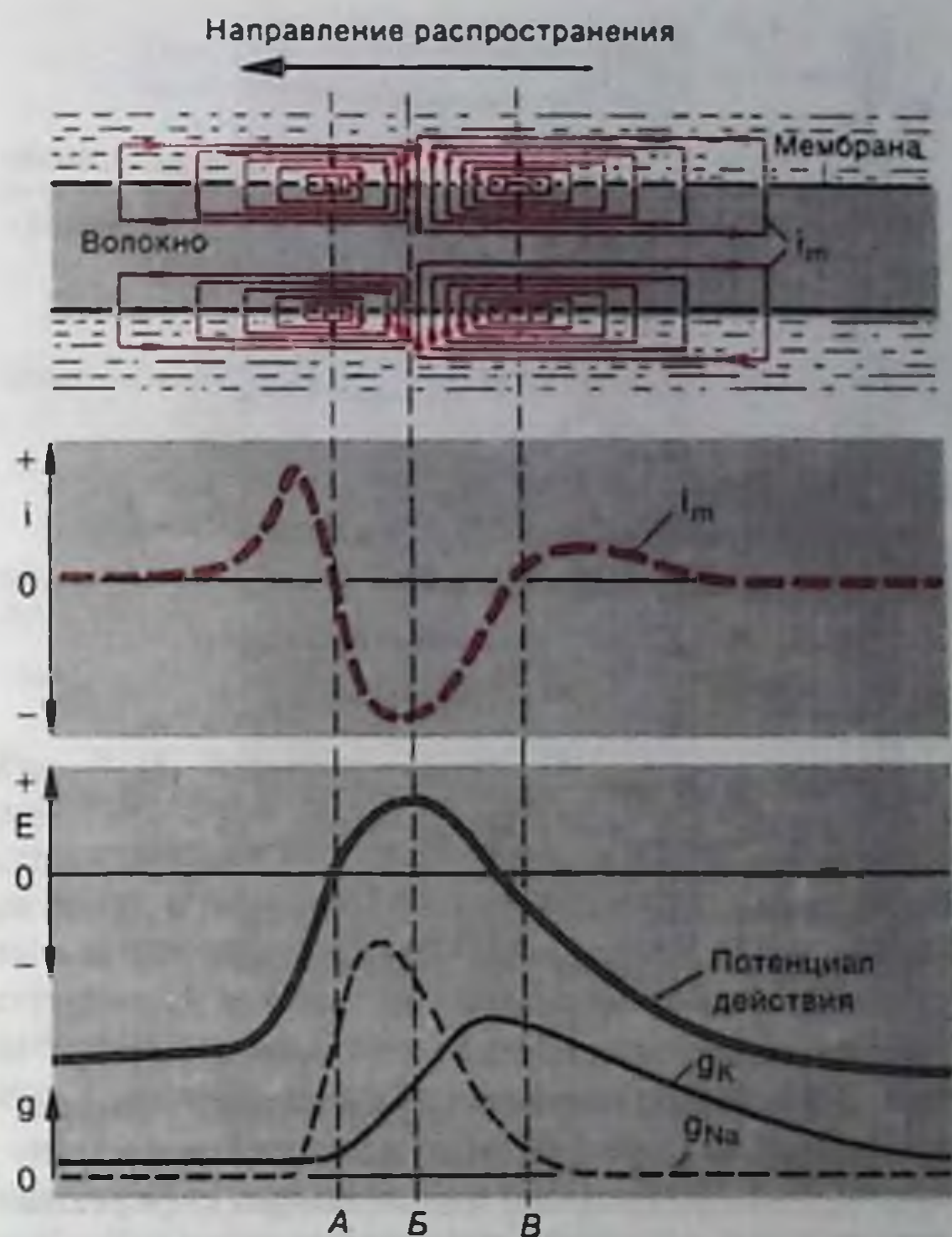


Рис. 1-26. Проведение потенциала действия. Черными линиями показан временной ход потенциала действия и проводимости мембраны — g_{Na} и g_K . Красной линией показан мембранный ток i_m . Силовые линии распространения тока в волокне и вокруг него схематически показаны на верхнем рисунке. Вертикальными прерывистыми линиями отмечены моменты, соответствующие максимальной скорости нарастания потенциала действия (А), пика (Б) и максимальной скорости реполяризации (В) [35].

странение, — диаметр волокна, сопротивление мембраны и емкость мембраны. Результаты такого расчета близки к экспериментальным данным [5, 23], что подтверждает справедливость ионной теории возбуждения и электрона. Здесь мы обсудим только качественные факторы, влияющие на скорость проведения.

Одним из таких факторов является амплитуда входящего Na^+ -тока, поскольку,

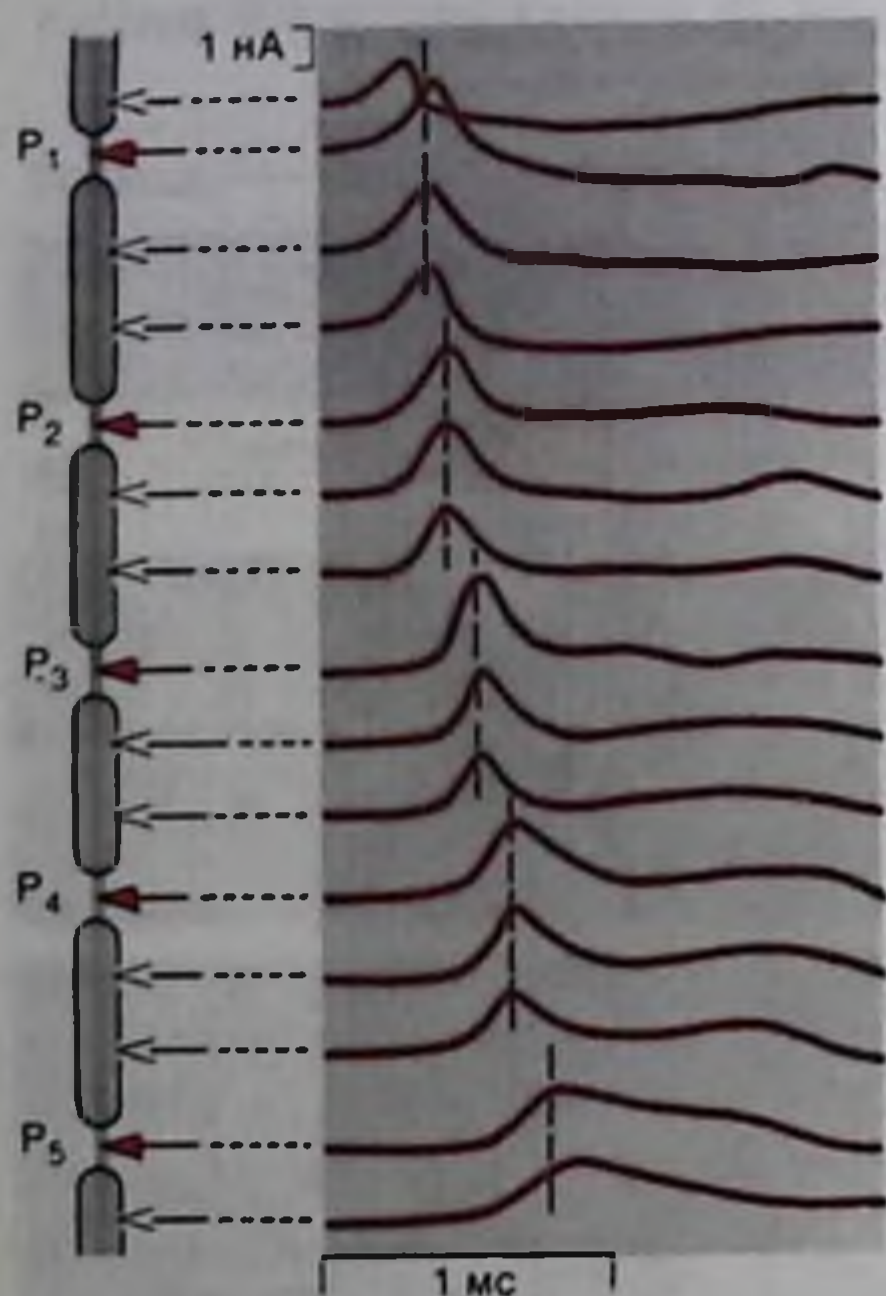


Рис. 1-27. Сальтаторное проведение. Справа: временной ход мембранного потенциала и потенциала, регистрируемого в отмеченных стрелками точках вдоль миелинизированного аксона. P_1 , P_2 и P_3 – перехваты Ранвье. Распространение потенциала действия (смотри сверху вниз) задерживается только в перехватах Ранвье [26].

чем больше ток после возбуждающего разряда мембраны, тем больше ток, который потечет через соседние, еще не возбужденные участки, и деполяризация этих участков произойдет быстрее. Входящий Na^+ -ток можно уменьшить путем снижения концентрации Na^+ в растворе и путем усиления инактивации Na^+ -системы, которое возникает при снижении потенциала покоя или воздействии местноанестезирующих препаратов. При всех этих условиях скорость проведения потенциала действия снижается, и в конечном счете проведение блокируется.

Электротоническое распространение мембранных токов также является очень важным для скорости проведения. Посколь-

ку сопротивление и емкость элементарного участка мембраны практически одинакова во всех возбудимых клетках, электротоническое распространение определяется главным образом диаметром волокна. Поверхность мембраны нервного волокна пропорциональна его диаметру, а поперечное сечение волокна возрастает пропорционально квадрату диаметра. Поэтому при увеличении диаметра волокна продольное сопротивление его внутренней среды, определяемое площадью поперечного сечения, снижается относительно сопротивления мембраны. В результате электротонические токи распространяются более широко (увеличивается постоянная длины λ) и возрастает скорость проведения. Хотя с увеличением диаметра волокна емкость мембраны тоже возрастает пропорционально площади мембраны (что ведет к уменьшению скорости проведения), преобладает эффект снижения продольного сопротивления. В конечном результате скорость проведения возрастает пропорционально корню квадратному от диаметра волокна. Это соотношение отражено и в табл. 1-2 и 1-3.

Проведение в миелинизированных нервах. Благодаря особенностям своей структуры миелинизированные нервные волокна проводят потенциалы действия очень быстро. Только очень короткие участки этих волокон, перехваты Ранвье, покрыты обычной клеточной мембраной. В межперехватных участках мембрана образует вокруг клетки многослойную оболочку, которая значительно увеличивает сопротивление мембраны. Поэтому при сдвиге мембранного потенциала ток, по существу, не идет через мембрану межперехватных участков, и потенциал действия от одного перехвата Ранвье к соседним перехватам распространяется через межперехватные участки электротонически и почти без декремента. Время проведения через межперехватные участки практически равно нулю – возбуждение перескакивает от одного перехвата к сле-

дующему. Такое сальтаторное проведение, без потери времени на межперехватных участках, поясняет рис. 1-27. Задержка проведения происходит только в перехватах, где электротонический потенциал должен достичь порога и вызвать возбуждение. Мембрана перехвата специализирована для генерации возбуждения: плотность Na^+ -каналов здесь примерно в 100 раз выше, чем в немиелинизированных нервных волокнах [10]. Высокая скорость проведения в миелинизированных участках обеспечивает возможность существования у позвоночных большого количества параллельных быстропроводящих нервных путей. В таких нервах все волокна со скоростью проведения выше 3 м/с являются миелинизированными; только очень медленные С-волокна (волокна группы IV) немиелинизированы. У беспозвоночных скорость проведения также может быть высокой, до 10 м/с, но за счет развития немиелинизированных «гигантских аксонов» диаметром почти 1 мм.

1.7 Генерация возбуждения в рецепторах

До сих пор мы рассматривали только возбуждение, вызванное электрическими стимулами. В живом организме такая электрическая стимуляция маловероятна, несмотря на то что непрямая электротоническая деполяризация обычно вызывает потенциалы действия. Естественная стимуляция организма происходит в сенсорных органах, а стимулами являются свет, звук, давление, кислая среда. Клетки, которые различают эти естественные стимулы и посылают информацию о них в нервную систему, называются рецепторами; общая характеристика деятельности рецепторов составляет тему этого раздела.

Рецепторный потенциал

На рис. 1-28 схематически изображен рецептор растяжения мышцы ракообразного, один из наиболее подробно изученных ре-

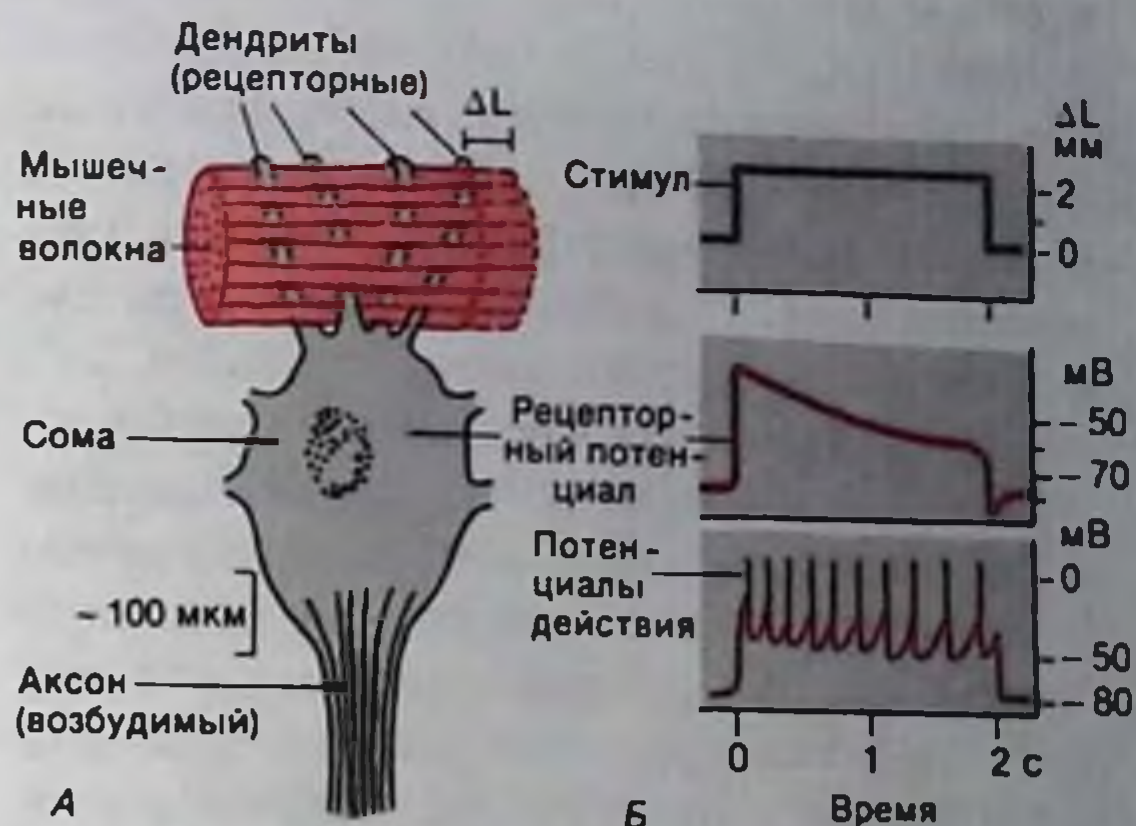


Рис. 1-28. Рецепторный потенциал и потенциалы действия в рецепторе растяжения. А. Схематическое изображение рецептора растяжения ракообразного; стимул ΔL деполяризует дендриты, вызывая рецепторный потенциал, который регистрируется в сомме. Б. Ритмические потенциалы действия, которые возникают в основании аксона под влиянием рецепторного потенциала.

цепторных препаратов [29]. Он состоит из нервной клетки с относительно крупной соммой, дендритами, которые контактируют с мышечным волокном, и аксоном, который может проводить потенциал действия к центру. При стимуляции рецептора путем растяжения мышечных волокон происходит деполяризация сомы, которая исчезает с прекращением стимуляции. Деполяризация называется рецепторным потенциалом (или генераторным потенциалом). Местом возникновения потенциала должны быть дендриты, поскольку стимул — растяжение — действует только на эту часть клетки. Длительность рецепторного потенциала соответствует длительности стимула, а его амплитуда возрастает с увеличением интенсивности стимула; таким образом, он является отражением стимула, а не ответом по типу «все или ничего», как потенциал действия. Рецепторный потенциал обусловлен повышением Na^+ -проводимости мембраны растянутых дендритов, которое зависит от степени растяжения. Возникающий

в результате вход Na^+ создает деполярирующий рецепторный потенциал, который электротонически распространяется к соме. Эта первичная трансформация стимула в рецепторный потенциал называется преобразованием, и рецептор, таким образом, является преобразователем, датчиком.

Другие рецепторные клетки, которые доступны для изучения генерации активности, также имеют деполярирующие рецепторные потенциалы, обусловленные повышением проводимости мембраны, в частности для Na^+ . Рецепторные потенциалы первичных зрительных клеток сетчатки (палочек и колбочек) представляют особый случай, поскольку они являются *гиперполяризирующими*.

Интересны также энергетические аспекты преобразования стимула в рецепторный потенциал. Стимул не служит источником энергии для рецепторного потенциала. Он только контролирует — путем взаимодействия с мембранными процессами, которое до сих пор до конца не изучено, — вход ионов через мембрану, основанный на трансмембранной разности их концентраций. Один квант света уже может вызвать такие значительные мембранные токи, что возникающий в результате рецепторный потенциал вызовет заметные изменения активности зрительной клетки. Таким образом, преобразование связано с *процессом усиления*.

Трансформация рецепторного потенциала в процессе возбуждения

В ответ на стимул в аксоне рецептора возникает серия потенциалов действия. Их вызывает рецепторный потенциал, который в результате электротонического распространения от дендритов по соме деполяризует основание аксона, и здесь деполяризация может превысить порог для возбуждения. Во время гиперполяризующего следового потенциала после первого возникшего потенциала действия мембрана реполяризуется за уровень рецепторного потенциала,

и благодаря этой относительной гиперполяризации Na^+ -система может восстановиться после инактивации настолько, что фаза деполяризации, которая наступает после следового потенциала, вновь достигает порога для генерации потенциала действия. Таким образом, вызываемая стимулом стойкая деполяризация генерирует ритмическую серию потенциалов действия, частота которой зависит от амплитуды рецепторного потенциала. Потенциалы действия проводятся в ЦНС и несут в форме частотного кода всю информацию о величине и длительности стимулов, которую получают центры. Трансформация рецепторного потенциала в серию потенциалов действия во многих рецепторах происходит около места, где аксон отходит от рецепторной клетки. Кроме таких *первичных рецепторов* существуют *вторичные рецепторы*, в которых рецепторный потенциал не трансформируется в потенциалы действия. Здесь трансформация осуществляется в терминалях афферентной нервной клетки, которая образует синаптический контакт с рецепторной клеткой. Важными примерами вторичных рецепторов являются зрительные и слуховые рецепторные клетки у человека.

Адаптация

Рецепторный потенциал рецептора растяжения на рис. 1-28 сохраняет относительно постоянную амплитуду все время, пока продолжается постоянный стимул. Такая форма зависимости от стимула необычна; в большинстве рецепторов, как показано на рис. 1-29, рецепторный потенциал падает во время постоянного стимула. Таким образом, происходит как бы приспособление рецептора к стимулу, т.е. *адаптация*. Разные рецепторы сильно отличаются по скорости адаптации, и эти различия характеризуют функции рецепторов. Есть *очень медленно адаптирующиеся* рецепторы, как, например, показанные на рис. 1-28, которые контролируют степень растяжения мышцы; другие,

например терморецепторы кожи и световые рецепторы, *адаптируются с промежуточной скоростью* (рис. 1-29); и есть *очень быстро адаптирующиеся* рецепторы, такие, как сенсоры вибрации, называемые тельцами Пачини (см. разд. 10.1), в которых рецепторный потенциал, продолжающийся всего несколько миллисекунд, появляется при любом изменении стимула. Рецепторы последней категории особенно подходят для регистрации *изменения стимула с высокой чувствительностью и временным разрешением*, тогда как медленно адаптирующиеся рецепторы в большинстве случаев служат для контроля длительно сохраняющихся состояний, важных для организма, например степени растяжения мышц или концентрации ионов водорода. Адаптация рецепторного потенциала, естественно, отражается в снижении частоты потенциалов действия, которые он вызывает при постоянном действии стимула (рис. 1-29). Однако частота потенциалов действия не обязательно должна быть пропорциональна рецепторному потенциалу, поскольку во время рецепторного потенциала порог может медленно возрастать и частота потенциалов действия будет снижаться даже при постоянной амплитуде рецепторного потенциала. Более того, на стадии генерации потенциалов действия может происходить новая адаптация, как и на других стадиях передачи информации в сенсорной нервной системе.

Кодирование амплитуды стимула посредством частоты импульсации

Помимо явления адаптации, на рис. 1-29 показаны ответы на стимулы разной амплитуды; по мере увеличения амплитуды стимула возрастает амплитуда рецепторного потенциала, а также частота потенциалов действия. Преобразование амплитуды электрического потенциала в частоту импульсов для переноса информации в сенсорной системе широко используется в системах передачи информации — например, при частот-

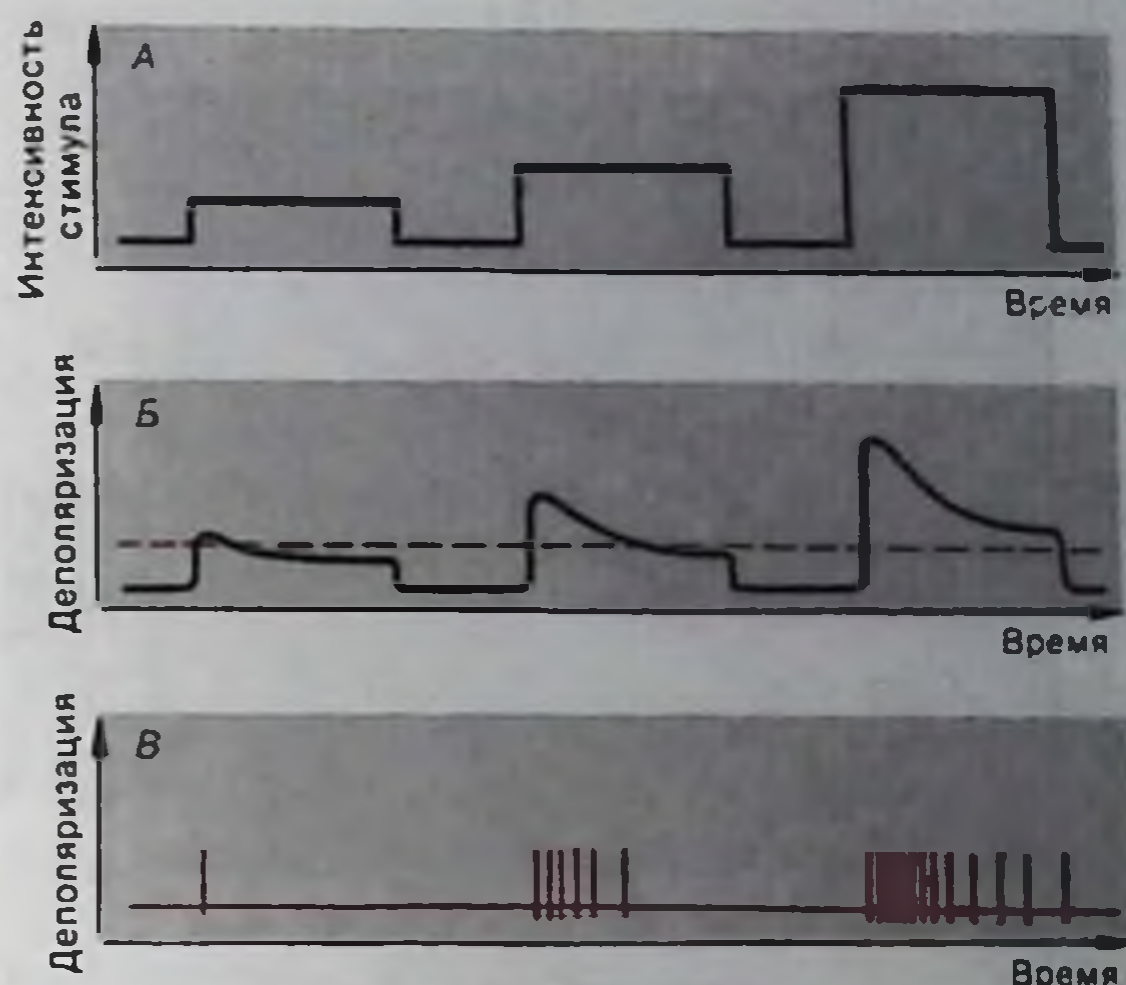


Рис. 1-29. Адаптация рецепторного потенциала и кодирование интенсивности стимула. А. Три стимула возрастающей амплитуды. Б. Соответствующие рецепторные потенциалы, которые адаптируются через некоторое время, так что разные по продолжительности участки рецепторных потенциалов превышают порог для генерации потенциала действия (прерывистая красная линия). В. Серии потенциалов действия, которые вызваны рецепторными потенциалами надпороговой амплитуды.

ной модуляции радиосигналов. Рассмотрим кратко количественные соотношения между амплитудой стимула и частотой импульсов. Эта «передаточная функция» не одинакова в разных рецепторах. Медленный рецептор растяжения (рис. 1-28) может иметь *линейную передаточную функцию* в широком диапазоне, т.е. частота потенциалов действия рецептора пропорциональна амплитуде стимула.

На рис. 1-30 показан результат опыта на таком рецепторе. Многие рецепторы имеют передаточную функцию, подобную той, которая показана на рис. 1-31; рецепторный потенциал (а при надпороговых стимулах и частота потенциалов действия) быстро возрастает при низкой амплитуде стимула, но чувствительность рецептора постепенно снижается с увеличением амплитуды стиму-

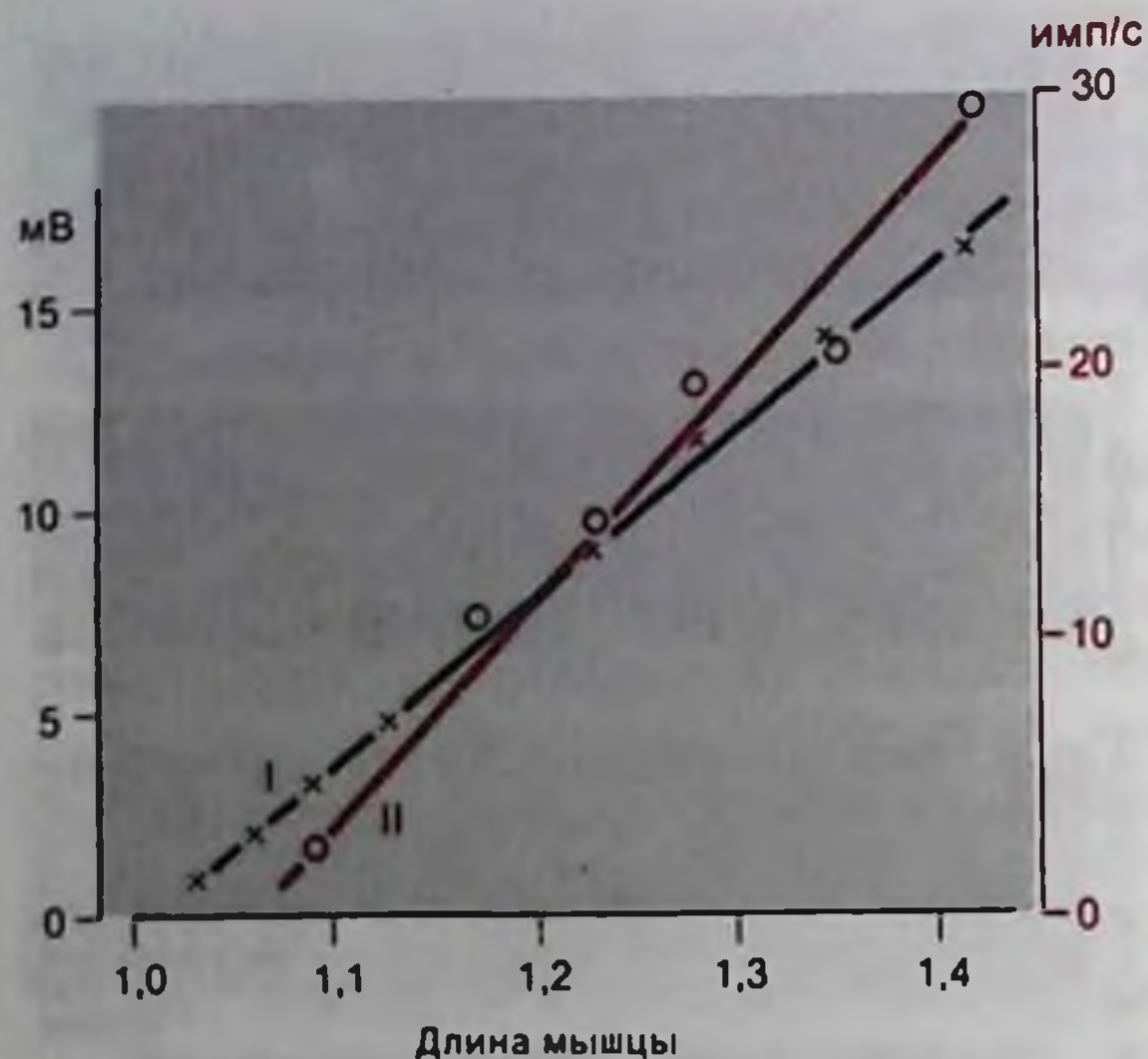


Рис. 1-30. Линейная зависимость ответа, типичная для рецептора растяжения мышцы ракообразного. Амплитуда рецепторного потенциала (I; левая ось ординат) и частота вызываемых потенциалов действия (II; правая ось ординат) зависят от длины растянутой мышцы [39].

ла; прирост амплитуды стимула в этом верхнем диапазоне относительно мало меняет частоту потенциалов действия. Передаточная функция такого типа обнаружена в сенсорных органах, реагирующих на стимулы, которые сильно варьируют по амплитуде; например, самый сильный свет, на который должен реагировать фоторецептор, может быть в 10^5 раз ярче, чем самый слабый световой стимул. Передаточные функции, кривизна которых обращена в противоположную сторону по сравнению с графиком на рис. 1-31, встречаются редко; обычно так ведут себя болевые рецепторы, в которых частота потенциалов действия увеличивается в нарастающей степени по мере повышения интенсивности стимула.

Возможные формы передаточных функций, определяющих связь надпороговых стимулов ($S - S_0$) с частотой импульсов F , лучше всего можно описать *степенной функцией*

$$F = k \cdot (S - S_0)^n,$$

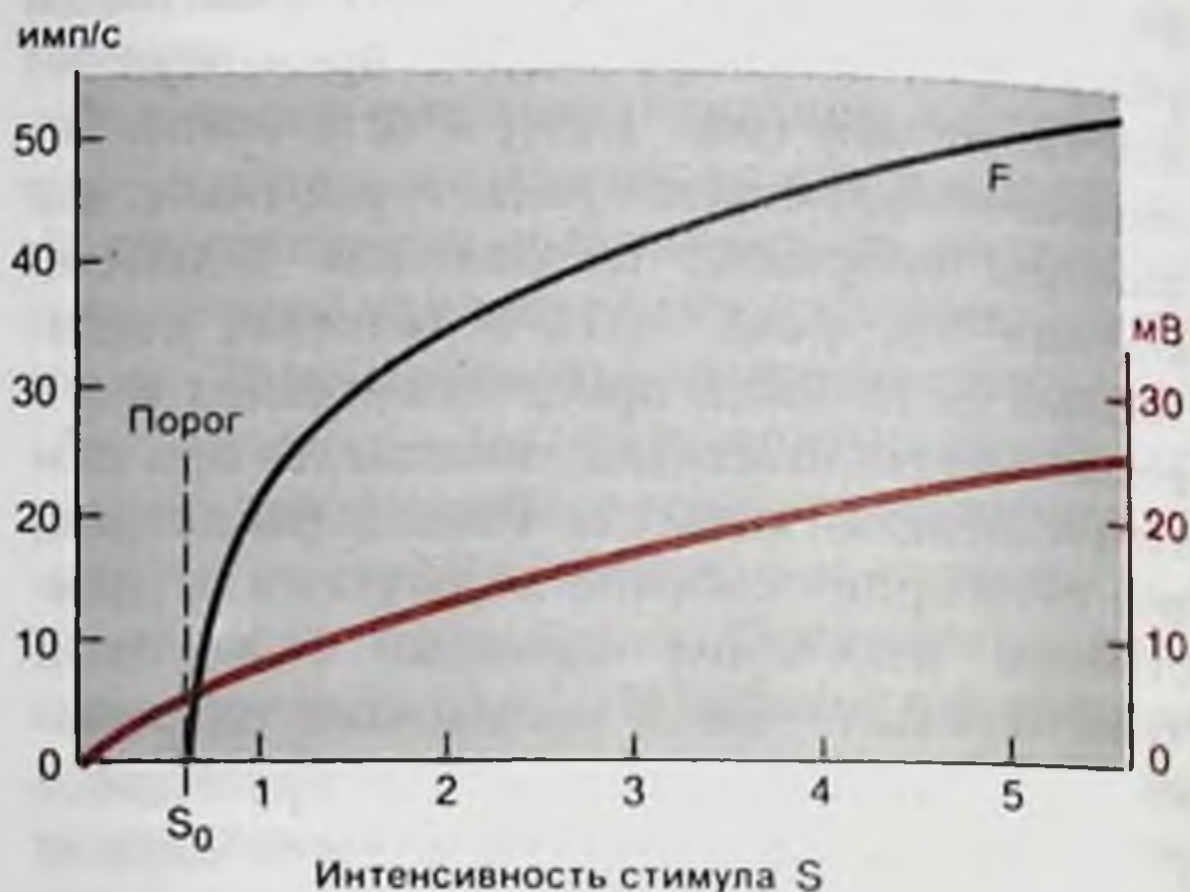


Рис. 1-31. Амплитуда рецепторного потенциала и частота потенциалов действия в зависимости от интенсивности стимула. Абсцисса: интенсивность стимула (S). Красная ось ординат: амплитуда рецепторного потенциала. Черная ось ординат: частота (F) потенциалов действия. Ответ этого рецептора описывается степенной функцией. S_0 — пороговая интенсивность для генерации потенциалов действия.

где k — константа, а показатель степени n , который всегда положителен, характеризует тип рецептора. При $n = 1$ степенная функция имеет вид прямой линии с наклоном k ; при $n < 1$ кривые подобны изображенным на рис. 1-31, а при $n > 1$ получаются вогнутые кривые (например, для болевых рецепторов).

Другие аспекты физиологии рецепторов будут рассмотрены в главах по общей физиологии сенсорных систем и отдельных сенсорных органов.

1.8 Аксонный транспорт

Помимо своей специфической функции в качестве проводника потенциалов действия аксон является каналом для транспорта веществ. Белки, синтезированные в теле клетки, синаптические медиаторные вещества (см. гл. 3) и низкомолекулярные факторы спускаются по аксону к нервной терминали вместе с клеточными органел-

лами, в частности митохондриями. Для большинства веществ и органелл обнаружен также ретроградный транспорт; вирусы и бактериальные токсины могут проникать в аксон на периферии и перемещаться по нему.

Быстрый аксонный транспорт

В большинстве случаев аксон не просто служит пассивным проводником наподобие шланга; экспериментально показано (рис. 1-32), что аксонный транспорт является активным процессом. Через 2, 4, 6, 8 и 10 ч после введения меченого радиоактивного лейцина в дорсальный спинальный ганглий измеряли радиоактивность в седалищном нерве на протяжении 166 мм от тела клетки. Пик радиоактивности в месте введения практически не менялся в течение 10 ч. Однако волна активности смещалась в периферическом направлении с постоянной скоростью порядка 34 мм за 2 ч, или 410 мм/день. Такая скорость *быстрого аксонного транспорта* обнаружена во всех нейронах теплокровных животных. Не выявлено заметной разницы между тонкими немиелинизированными нервными волокнами и самыми толстыми аксонами, а также между двигательными и сенсорными волокнами. Скорость транспорта не зависит и от вида введенной радиоактивной молекулы. Различные радиоактивные вещества — например, некоторые аминокислоты, входящие в состав белков сомы, — могут использоваться как маркеры с одним и тем же результатом. Анализ радиоактивных веществ на периферии показывает, что, хотя радиоактивность в основном сосредоточена в белковых фракциях, часть ее обнаруживается в медиаторных веществах и в свободных аминокислотах. Учитывая различные свойства этих веществ и особенно значительную разницу в размере молекул, одинаковую для разных веществ скорость транспорта можно объяснить только наличием единого механизма переноса.

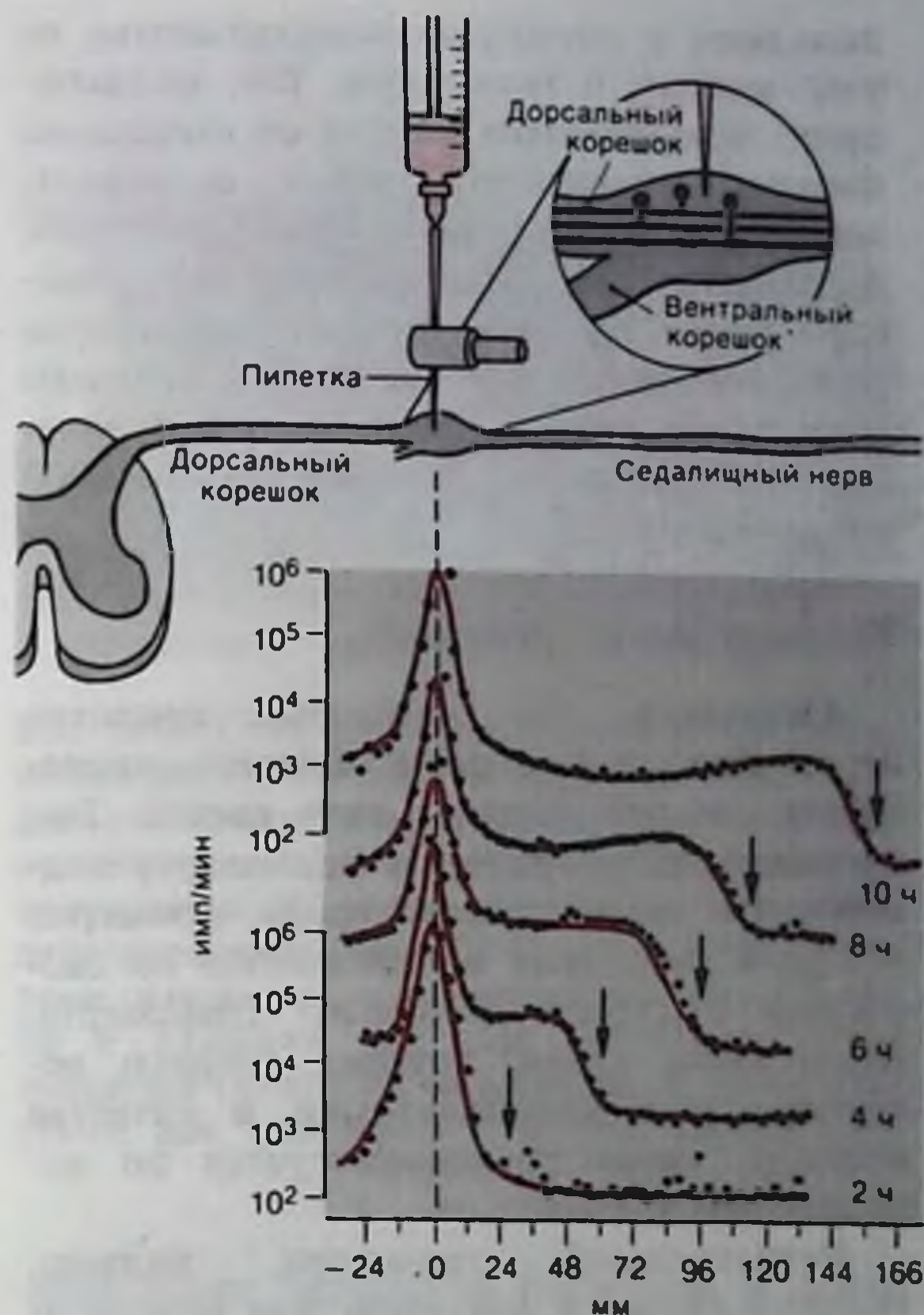


Рис. 1-32. Опыт, демонстрирующий быстрый аксонный транспорт в сенсорных волокнах седалищного нерва кошки. Меченный тритием лейцин вводят в спинномозговой узел и измеряют радиоактивность узла и сенсорных волокон через 2, 4, 6, 8 и 10 ч после введения (см. графики). По абсциссе показано расстояние от ганглия до участков седалищного нерва, где производят измерение. Радиоактивность отложена на логарифмической шкале; шкала одна и та же для всех кривых (она показана только для верхней и нижней кривых). «Волна» повышенной радиоактивности (см. стрелки) передвигается с постоянной скоростью 410 мм/день [36].

Наряду с быстрым транспортом в аксоне существуют процессы более *медленного транспорта*, например транспорт крупных белков. В этих случаях сам транспортный механизм, по-видимому, не является более медленным, но вещества время от времени

попадают в клеточные компартменты, не участвующие в транспорте. Так, митохондрии перемещаются иногда со скоростью быстрого транспорта, затем останавливаются или меняют направление движения. В результате получается медленный транспорт. Даже при такой скорости транспорта через поперечное сечение аксона среднего диаметра в день проходит в периферическом направлении приблизительно 1000 митохондрий [9].

Ретроградный транспорт

Оказалось, что некоторые вещества перемещаются по нерву в обратном направлении: от периферии к телу клетки. Так, например, ретроградному транспорту подвергается *ацетилхолинэстераза*, примерно в 2 раза медленнее по сравнению со скоростью быстрого аксонного транспорта. *Пероксидаза хрена*, которая широко используется в нейроанатомии в качестве маркера, также транспортируется по направлению к соме.

Ретроградный транспорт, видимо, является главным фактором для *регуляции синтеза белка* в теле клетки. Через несколько дней после перерезки аксона в соме начинается хроматолиз, что свидетельствует о нарушении синтеза белка. Промежуток времени до появления хроматолиза коррелирует с продолжительностью ретроградного транспорта от места перерезки до сомы. Таким образом, нарушение синтеза белка можно объяснить отсутствием «сигнального вещества», которое обычно поступает с периферии и регулирует скорость синтеза белка.

Механизм транспорта

Энергетика транспорта. Быстрый аксонный транспорт зависит от достаточного снабжения *метаболической энергией*. Если под влиянием кислородной недостаточности или токсинов, которые нарушают энер-

гетический метаболизм (например, *динитрофенол*; см. разд. 1.2) уровень АТР в аксоне снизится примерно наполовину, быстрый аксонный транспорт блокируется. При возобновлении доступа энергии блокада быстро снимается. Очевидно, быстрый аксонный транспорт является активным процессом, требующим затраты энергии подобно ионному насосу.

Микротрубочки. Кроме нейрофибрилл и ретикулярных структур аксон содержит микротрубочки. Эти полые трубки диаметром около 25 нм могут идти не прерываясь, по всей длине аксона, образуя тонкие отростки через частые регулярные промежутки. Стенки микротрубочек состоят из белка *тубулина*, взаимодействующего в АТРазой.

Митотические яды, например *колхицин* или *алкалоиды растения Vinca*, также блокируют аксонный транспорт. В высоких концентрациях они разрушают микротрубочки. Поэтому считается, что угнетение аксонного транспорта опосредуется их влиянием на микротрубочки. Сейчас обсуждается возможность аналогичного действия на митоз.

Гипотеза транспортных нитей. Некоторые нейрофибриллы состоят из актина, белка, который осуществляет мышечное сокращение путем скольжения вдоль специфического мышечного белка *миозина* (см. рис. 2-2). Актин [9] составляет 10–15% содержания белка в нервных волокнах и 25% — в мышечных волокнах. Согласно современной точке зрения, микротрубочки, возможно вместе с участками нейрофибрилл, играют в аксоне ту же роль, что миозин в мышце, а транспортные нити, которые, вероятно, состоят из актина, скользят вдоль микротрубочек (рис. 1-33 [36]). При этом они взаимодействуют с выступами микротрубочек, так что происходит расщепление АТР, которое обеспечивает энергию для транспорта. Эта гипотеза переносит на аксон представления о механизме мышечного сокращения, который

хорошо изучен (см. разд. 2.1). Транспортные нити скользят вдоль микротрубочек с постоянной скоростью, и транспортируемые вещества или органеллы, которые связаны с транспортными нитями, также передвигаются с постоянной скоростью независимо от их индивидуальных свойств. Для мышечного сокращения характерно, что реакция между миозином, актином и АТФ может происходить только в присутствии адекватных концентраций Ca^{2+} (см. разд. 2.1). Аналогичным образом Ca^{2+} необходим и для аксонного транспорта.

Аксонный транспорт и патологические состояния

Некоторые патологические процессы в нервной системе затрагивают аксонный транспорт; речь идет о транспорте патогенных факторов или токсинов и нарушениях самого аксонного транспорта [36].

Транспорт вирусов и токсинов. Установлено, что повреждающие нервную систему вирусы полиомиелита и герпеса транспортируются по аксонам к телу клетки. Аналогичным образом столбнячный токсин, который вырабатывают бактерии, попавшие в кожную рану, поступает путем ретроградного транспорта по аксону в ЦНС, где становится причиной мышечных судорог, которые могут привести к смерти [36].

Нарушения транспорта. При некоторых невропатиях (заболеваниях нервов) дистальный аксон перестает функционировать раньше, чем выявляются признаки патологии в теле клетки. Такие нарушения могут вызывать различные промышленные токсины, например акриламид. Предполагают, что по крайней мере частично они обусловлены изменениями аксонного транспорта. Факторы, которые затрудняют энергетический метаболизм в аксонах, также могут нарушать аксонный транспорт; подобные механизмы предлагаются для



Рис. 1-33. Гипотетический транспортный механизм нервного волокна. Микротрубочки и нейрофиламенты снабжены тонкими выростами, над которыми скользят транспортные нити (красные) со скоростью 410 мм/день; при этом происходит дефосфорилирование АТФ. С транспортными нитями связаны митохондрии (а), молекулы белка (б) и пузырьки (в). АТФ получается путем окисления глюкозы в митохондриях; он используется для транспорта и K^+ - Na^+ -насоса [36].

объяснения патогенеза бери-бери и алкогольного полиневрита. Аксонный транспорт может быть мишенью для других токсинов и агентов, которых так много, что их невозможно здесь упомянуть. Эта новая область исследований быстро развивается и сулит важные открытия, которые разъяснят механизмы заболеваний нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Davson H. A Textbook of General Physiology, 4th ed., London, Churchill, 1970.
2. Handbook of Physiology. I. The Nervous System, vol. 1, Cellular Biology of Neurons. Kandel L. R. (ed.), Baltimore, Williams and Wilkins, 1977.
3. Katz B. Nerve, Muscle and Synapse. New York, McGraw-Hill, 1966. [Имеется перевод: Катц Б. Нерв, мышца и синапс. — М.: Мир, 1969.]

4. *Kuffler S.W., Nichols J.G.* From Neuron to Brain, Sunderland, Mass., Sinauer Associates, Inc., 1976. [Имеется перевод: Куффлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу.—М.: Мир, 1979.]

5. *Ruch T.C., Patton H.D.* Physiology and Biophysics, Philadelphia, Saunders, 1966.

6. *Cooke I., Lipkin M.* Cellular Neurophysiology, a Source Book, New York, Holt, Rinehart and Winston 1972 (Collection of important original publications).

Статьи и обзоры

7. *Adrian R.H.* The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle, *J. Physiol. (Lond.)*, 133, 631 (1956).

8. *Adrian R.H., Freygang W.H.* The potassium and chloride conductance of frog muscle membrane, *J. Physiol. (Lond.)* 163, 61 (1962).

9. *Berthold C.H.* Morphology of normal peripheral axons. In: Physiology and Pathobiology of Axons, Waxman S.G. (ed.), New York, Raven Press, 1978.

10. *Cahalan M.* Voltage clamp studies on the node of Ranvier. In: Physiology and Pathobiology of Axons, Waxman S.G. (ed.), New York, Raven Press, 1978.

11. *Carpenter D.O., Alving B.O.* A contribution of an electrogenic Na^+ pump to membrane potential in *Aplysia* neurons, *J. gen. Physiol.*, 52, 1 (1968).

12. *Dudel J., Trautwein W.* Elektrophysiologische Messungen zur Strophantinwirkung am Herzmuskel, *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 232, 393 (1958).

13. *Eccles J.C.* The Physiology of Nerve Cells, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957. [Имеется перевод: Экклс Дж. Физиология нервных клеток.—М.: ИЛ, 1959.]

14. *Frankenhaeuser B., Hodgkin A.L.* The action of calcium on the electrical properties of squid axons, *J. Physiol. (Lond.)*, 137, 218 (1957).

15. *Frankenhaeuser B., Huxley A.F.* Action potential in myelinated nerve fibre of *Xenopus laevis* as computed on basis of voltage clamp data, *J. Physiol. (Lond.)*, 171, 302 (1964).

16. *Casser H.S., Grundfest H.* Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A-fibers, *Amer. J. Physiol.*, 127, 393 (1939).

17. *Hille B.* The permeability of the sodium channel to metal cations in myelinated nerve, *J. gen. Physiol.*, 59, 637 (1972).

18. *Hille B.* Ionic channels in excitable membranes, *Biophys. J.*, 22, 283–294 (1978).

19. *Hodgkin A.L., Horowicz P.* The effect of sudden changes in ionic concentrations on the membrane potential of single muscle fibres, *J. Physiol. (Lond.)*, 153, 370 (1960).

20. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol. (Lond.)*, 116, 449 (1952).

21. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol. (Lond.)*, 116, 473 (1952).

22. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol. (Lond.)*, 116, 497 (1952).

23. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol. (Lond.)*, 117, 500 (1952).

24. *Hodgkin A.L., Keynes R.D.* Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*, *J. Physiol. (Lond.)*, 128, 28 (1955).

25. *Hodgkin A.L., Rushton W.A.H.* The electrical constants of a crustacean nerve fibre, *Proc. roy. Soc. B* 133, 444 (1946).

26. *Huxley A.F., Stämpfli R.* Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres, *J. Physiol. (Lond.)*, 108, 315 (1949).

27. *Hoffman J.F.* Molecular mechanism of active cation transport. In: Biophysics of Physiological and Pharmacological Actions (Shanes, ed.), Washington, Amer. Ass. Adv. Sci., 1961.

28. *Katz B.* Electrical properties of the muscle fibre membrane, *Proc. roy. Soc. B* 135, 506 (1948).

29. *Kuffler S.W.* Mechanism of activation and motor control of stretch receptors in lobster and crayfish, *J. Neurophysiol.*, 17, 558 (1954).

30. *Lloyd D.P.C., Chang H.T.* Afferent fibers in muscle nerves, *J. Neurophysiol.*, 11, 199 (1948).

31. *Lux H.D.* Simultaneous measurement of extracellular potassiumion activity and membrane currents in snail neurons. In: Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine, Kassler R. (ed.), Munich, Urban and Schwarzenberg, 1976.

32. *Mullins L.J., Awad M.Z.* The control of the membrane potential of muscle fibers by the sodium pump, *J. gen. Physiol.*, 48, 761 (1965).

33. *Narahashi T.* Mechanism of action of tetrodotoxin and saxitoxin on excitable membranes, *Fed. Proc.*, 31, 1124 (1972).

34. *Narahashi T., Moore J.W.* Neuroactive agents and nerve membrane conductances, *J. gen. Physiol.*, **51**, 93 (1968).

35. *Noble D.* Applications of Hodgkin-Huxley equations to excitable tissues, *Physiol. Rev.*, **46**, 1 (1966).

36. *Ochs S., Worth R.M.* Axoplasmic transport in normal and pathological systems. In: *Physiology and Pathology of Axons*, Waxman S.G. (ed.), New York, Raven Press, 1978.

37. *Rang H.P., Ritchie J.M.* Electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations, *J. Physiol. (Lond.)*, **196**, 183 (1968).

38. *Stämpfli R., Hille B.* Electrophysiology of frog peripheral myelinated nerve. In: *Neurobiology of the Frog*, Llinas R., Precht W. (eds.), New York, Springer, 1977.

39. *Terzuolo C.A., Washizu Y.* Relation between stimulus strength, generator potential and impulse frequency in stretch receptor of crustacea, *J. Neurophysiol.*, **25**, 56 (1962).

40. *Thomas R.C.* Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells, *Physiol. Rev.*, **52**, 563-594 (1972).

41. *Trachtenberg N.C., Pollen D.A.* Neuroglia biophysical properties in physiologic function, *Science*, **67**, 1248 (1970).

42. *Ulbricht W.* Ionic channels and gating currents in excitable membranes, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **6**, 7-31 (1977).

43. *Watson W.E.* Physiology of neuroglia, *Physiol. Rev.*, **54**, 245 (1974).

44. *Weidmann S.* Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres, *J. Physiol. (Lond.)*, **129**, 568 (1955).

2

Мышца

И. Рюэгг

Мышцы – это «машины», которые преобразуют химическую энергию непосредственно в механическую энергию (работу) и тепло. Мышечную работу нетрудно измерить. Если изолированную мышцу холоднокровного животного, например портняжную мышцу лягушки, нагрузить небольшим весом, а потом раздражать короткими толчками электрического тока, она будет сокращаться; поднимая вес, она совершает механическую работу (произведение нагрузки на расстояние). Такое сокращение, когда мышца укорачивается при постоянной нагрузке, называется **изотоническим**. В отличие от изотонического при **изометрическом** сокращении сухожилия на концах мышцы закреплены так, что, хотя мышца развивает силу, она не может укорачиваться, т.е. не может совершать работу (хотя в физиологическом смысле она, конечно, работает). Многолетние исследования позволили детально выяснить на молекулярном уровне, как работает мышца и каковы физические и химические основы ее работы.

2.1 Молекулярные механизмы сокращения

Один грамм ткани скелетной мышцы содержит около 100 мг «сократительных белков» – **актина** (мол. масса 42 000) и **миозина** (мол. масса 500 000). Механизм взаимодействия между этими белками во время элементарного акта мышечного сокращения объясняет теория скользящих нитей, разработанная Хаксли и Хансон [9–13].

Теория скользящих нитей

Сократительные белки актин и миозин образуют в миофибриллах тонкие и толстые мионити. Нити располагаются параллельно вдоль мышечной клетки, как показано на рис. 2-1 – схеме крошечного участка из мышечного волокна человека. На схеме изображена также одна из митохондрий (или саркосом), лежащая между миофибриллами, и часть системы поперечных и продольных трубочек (их функции рассмотрены в разд. 2.2). Миофибриллы представляют собой способные к сокращению пучки нитей диаметром около 1 мкм. Перегородки, называемые **Z-пластинками**, разделяют их на несколько компартментов длиной примерно по 2,5 мкм, которые называются **саркомерами**.

Структура саркомеров схематически показана на рис. 2-1. Световой микроскоп выявляет в саркомере правильно чередующиеся поперечные светлые и темные полосы. Согласно теории Хаксли и Хансон [10], эта поперечная исчерченность миофибрилл обусловлена особой регулярной организацией нитей актина и миозина. В середине каждого саркомера расположены несколько тысяч «толстых» нитей миозина, каждая диаметром примерно по 10 нм. На обоих концах саркомера находятся около 2000 «тонких» (толщиной по 5 нм) нитей актина, прикрепленных к Z-пластинкам наподобие щетинок в щетке. Пучок лежащих в определенном порядке нитей миозина длиной 1,6 мкм в середи-

не саркомера выглядит в световом микроскопе как темная полоска шириной 1,6 мкм; благодаря свойству двойного лучепреломления в поляризованном свете (т.е. анизотропии) она называется А-диском. По обе стороны от А-диска находятся участки, которые содержат только тонкие нити и поэтому кажутся светлыми; эти изотропные I-диски тянутся до Z-пластинок. Именно благодаря такому периодическому чередованию светлых полос в бесконечно повторяющихся саркомерах миофибриллы волокон сердечной и скелетной мышц выглядят исчерченными (поперечно-полосатыми).

В покое мышце концы толстых и тонких филаментов обычно лишь незначительно перекрываются на границе между А- и I-дисками. Зона перекрывания в А-диске кажется в световом микроскопе гораздо темнее, чем центральная *H*-зона, в которой нет актиновых нитей. На электронных микрофотографиях в этой зоне обнаруживается очень тонкая темная *M*-линия в середине саркомера — сеть опорных белков, которая, по-видимому, удерживает толстые нити вместе в виде пучка в середине саркомера.

Укорочение саркомеров. Мышца укорачивается в результате сокращения множества саркомеров, соединенных «последовательно» в миофибриллах. Сравнивая схемы структуры саркомера при двух различных функциональных состояниях (рис. 2-2), можно видеть изменения поперечной исчерченности и организации нитей во время сокращения. При укорочении тонкие актиновые нити скользят вдоль толстых миозиновых нитей, двигаясь между ними к середине пучка и саркомера.

Рис. 2-2 иллюстрирует основное положение теории скользящих нитей — во время скольжения сами актиновые и миозиновые нити не укорачиваются. Это свойство объясняет сделанное с помощью светового микроскопа наблюдение, что ширина А-дисков (1,6 мкм) остается при сокращении по-

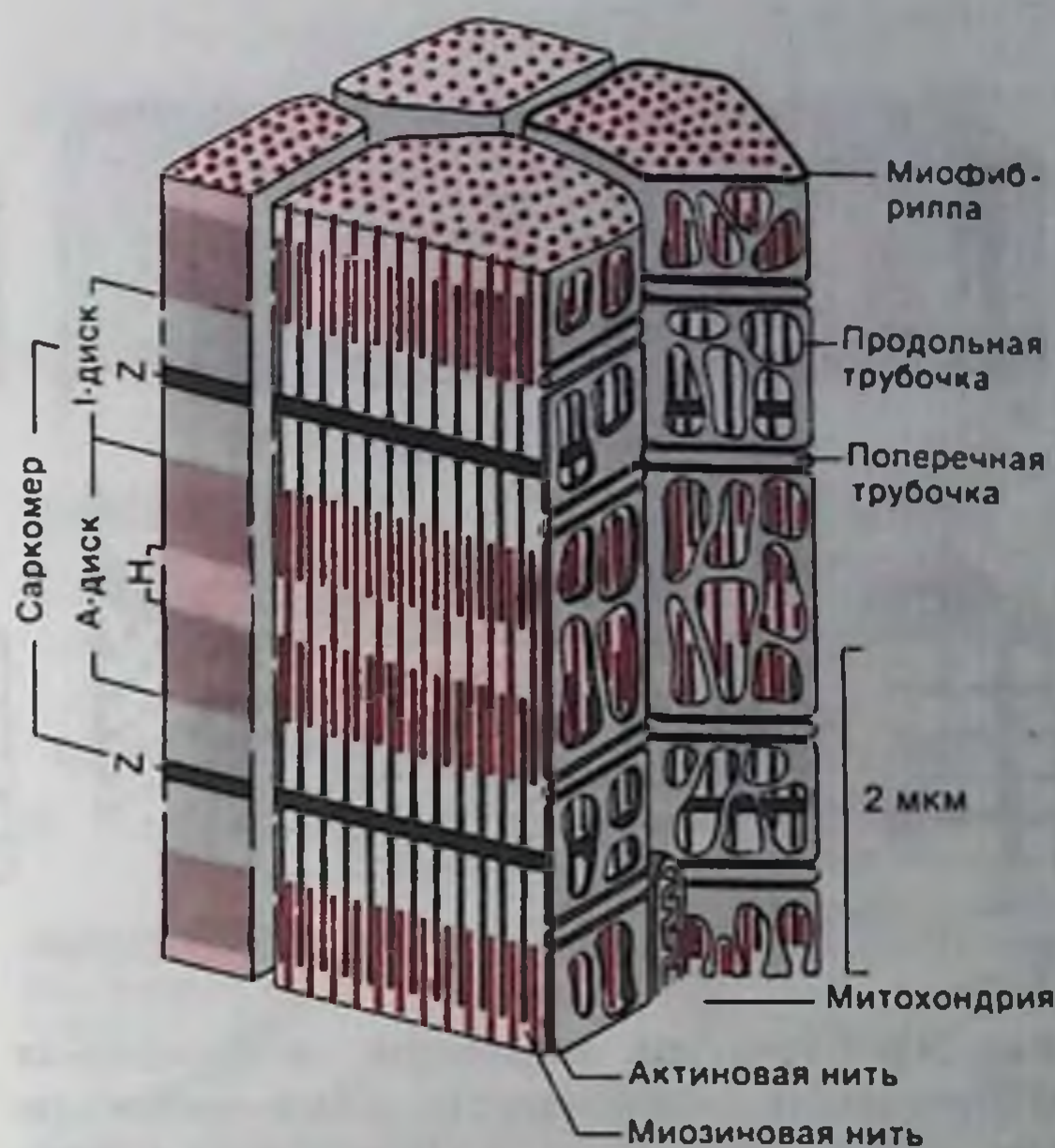


Рис. 2-1. Участок волокна скелетной мышцы; схема по Garamvölgyi.

стоянной, тогда как I-диски и *H*-зоны становятся более узкими.

Длина нитей не меняется и при растяжении мышцы. Вместо этого пучки тонких нитей, скользя, выходят из промежутков между толстыми нитями, так что степень их перекрывания уменьшается.

Каким же образом осуществляется «разнонаправленное скольжение» актиновых нитей в соседних половинах саркомера?

Работа поперечных мостиков. Миозиновые нити имеют поперечные выступы длиной около 20 нм, с головками примерно из 150 молекул миозина; они отходят от нити биполярно, как это показано на рис. 2-3, А. Во время сокращения каждая головка миозина, или поперечный мостик, может связывать миозиновую нить с соседней — актиновой (рис. 2-3, А). Наклоны головок создают объединенное усилие, и происходит «гребок», продвигающий актиновую нить к середине саркомера. Бипо-

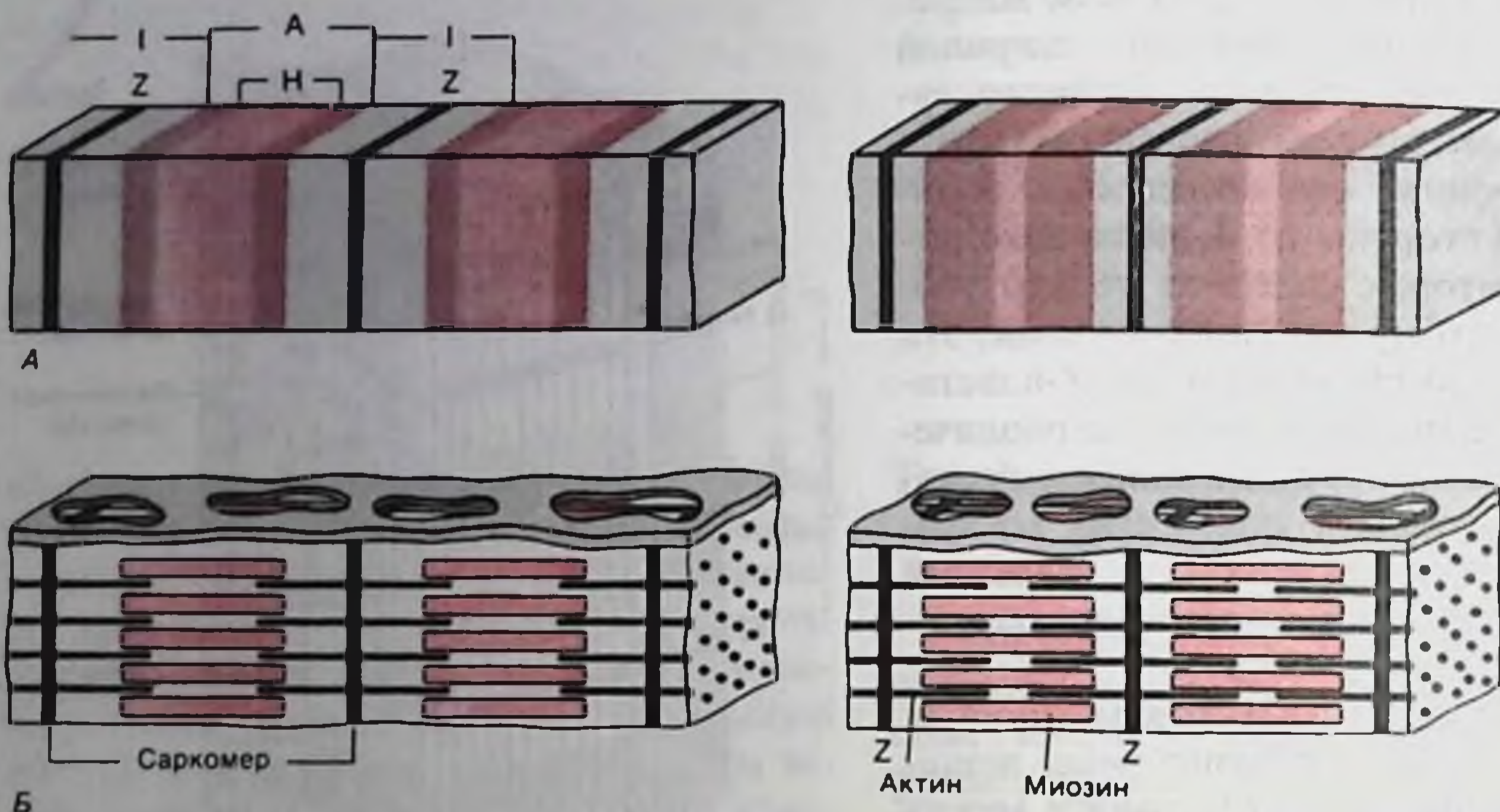


Рис. 2-2. Структура саркомера. А. Поперечная исчерченность миофибрилл; слева – расслабление, справа – сокращение. Б. Организация миозиновых и актиновых нитей в расслабленном и со-

кращенном саркомере. Обратите внимание на дополнительный укорачивающий эффект последовательного соединения саркомеров [10].

лярная организация молекул миозина в двух половинах саркомера уже обеспечивает возможность скольжения актиновых нитей в противоположном направлении в левой и правой половине саркомера.

При однократном вращательном движении поперечных мостиков вдоль актиновой нити саркомер укорачивается только на $2 \cdot 10$ нм, т.е. примерно на 1% его длины. При *изотоническом сокращении* мышцы лягушки саркомеры укорачиваются на 1 мкм, т.е. на 50% длины, за десятую долю секунды. Для этого поперечные мостики должны совершать только что описанные гребковые движения не один раз за такой промежуток времени, а 50 раз. Только ритмическое отсоединение и прикрепление головок миозина сможет «гребсти», или тянуть актиновую нить к середине саркомера, наподобие того, как группа людей тянет длинную веревку, перебирая ее руками. Благодаря суммации минимальных укорочений миофибрилл в последовательно расположенных саркомерах мышца

длиной 2 см при упомянутом выше изотоническом сокращении может поднять очень маленький груз на высоту 1 см за 0,1 с. Мы видим, что, когда принцип «вытягивания веревки» действует для множества последовательных саркомеров, повторяющиеся молекулярные движения поперечных мостиков приводят к макроскопическому движению. Когда *мышца расслабляется*, головки миозина отходят от актиновых нитей. Поскольку актиновые и миозиновые нити могут легко передвигаться относительно друг друга, сопротивление растяжению в расслабленных мышцах оказывается очень низким. Мышцу, находящуюся в состоянии укорочения, можно с помощью совсем небольшого веса снова растянуть до исходной длины. Следовательно, удлинение мышцы во время расслабления является пассивным.

Только что описанные движения поперечных мостиков на молекулярном уровне были недавно выявлены методом дифракции рентге-

новских лучей (малоугловое рентгеновское рассеяние от сокращающейся мышцы с временным разрешением порядка нескольких миллисекунд [13]), что согласуется с предложенной моделью поперечных мостиков.

Генерация мышечной силы. Благодаря эластичности поперечных мостиков саркомер может развивать силу даже без относительного скольжения нитей, т.е. в строго изометрических экспериментальных условиях [9]. Рис. 2-3, Б иллюстрирует процесс генерации изометрической силы поперечными мостиками. Сначала головка молекулы миозина (поперечный мостик) прикрепляется к актиновой нити под прямым углом. Затем она поворачивается примерно под углом 45° , возможно, благодаря взаимному притяжению ближайших точек прикрепления на головке миозина и актиновой нити. При этом головка действует как миниатюрный рычаг, приводя внутреннюю эластическую структуру поперечного мостика (возможно, участок «шейки» между миозиновой головкой и актиновой нитью) в состояние напряжения. Возникающее в результате эластическое растяжение достигает лишь около 10 нм. Эластическая тяга, производимая индивидуальным поперечным мостиком, так слаба, что по крайней мере миллиард поперечных мостиков, соединенных параллельно, должны объединить свою упругую силу, чтобы развилась мышечная сила, равная 1 мН. При этом поперечные мостики миозиновых нитей тянут соседние актиновые нити с объединенной (суммированной) силой, как команда игроков тянет веревку.

Даже при изометрическом сокращении поперечные мостики нельзя рассматривать как структуры, которые находятся в постоянном состоянии напряжения (это имеет место только при трупном окоченении — см. ниже). На самом деле индивидуальные миозиновые головки уже через сотые или десятые доли секунды отпускают актиновую нить; однако фаза восстановления так же коротка, и за ней следует новое прикрепление актиновой нити. Несмотря на ритмическую смену прикрепления и отсоединения поперечных мостиков с частотой порядка 5–50 Гц, сила, развиваемая мышцей в физиологических условиях, не колеблется (исключение составляют летательные мышцы насекомых), потому что, если рассматривать ситуацию статистически, в каждый момент одно и то же количество поперечных мостиков находится в при-

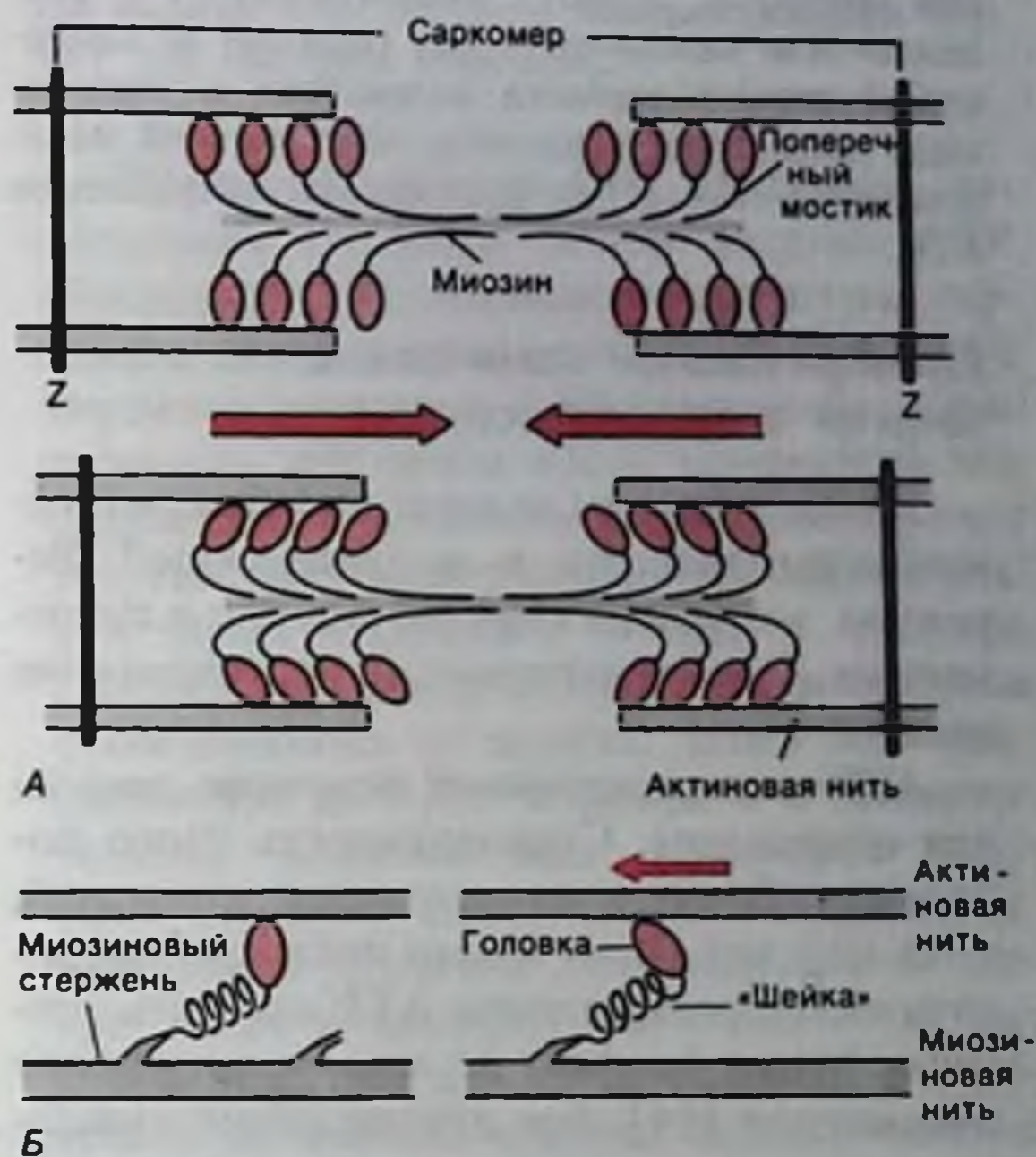


Рис. 2-3. Поперечные мостики. А. Модель механизма движения: миозиновая нить с поперечными мостиками, прикрепленными к соседним актиновым нитям; *вверху* — до, *внизу* — во время «гребковых движений» мостиков (на самом деле эти движения происходят асинхронно) [11]. Б. Модель [9] механизма создания силы поперечными мостиками; *слева* — до, *справа* во время «гребкового движения» мостика. Поперечные мостики химически соответствуют субфрагменту миозина — «тяжелому меромиозину», который состоит из субфрагмента I (головка миозина) и субфрагмента II (шейка миозина).

крепленном состоянии, обуславливающим напряжение.

Изометрическая теплота. Мышца, которая поддерживает определенное сократительное напряжение в изометрических условиях, отличается от мышцы, которая сокращается изотонически, в том отношении, что она не выполняет внешней работы (произведение силы на расстояние равно нулю). Однако в каждом цикле прикрепления и отсоединения поперечных мостиков совершается внутренняя работа по растяжению эластических структур поперечных мостиков, которая преобразуется в тепло при отсоедине-

нии мостиков. Теплота изометрического сокращения (или «изометрическая работа») за одинаковый период времени возрастает с увеличением количества и частоты перемещений поперечных мостиков при постоянном потреблении АТР.

Преобразование химической энергии в механическую

Каким образом мышца преобразует химическую энергию в механическую? Вероятно, это самый горячий вопрос в современных молекулярных исследованиях мышц.

АТР-непосредственный источник энергии для сокращения. Справедливость этого положения больше не вызывает сомнений, с тех пор как было прямо показано гидролитическое расщепление АТР до аденозиндифосфата и фосфата во время мышечного сокращения [14]. Все другие обеспечивающие энергию реакции в мышце, например аэробное и анаэробное расщепление углеводов и распад креатинфосфата, не могут рассматриваться как прямые источники энергии для мышечной машины; они служат только для постоянного воспроизведе-

ния настоящего горючего для машины — АТР. Эти метаболические процессы подробно рассмотрены в учебниках по биохимии, так что здесь мы ограничимся лишь коротким резюме (табл. 2-1). Скорость расщепления АТР во время сокращения можно измерить только в условиях блокады ресинтеза АТР соответствующими метаболическими ядами [14]. Изолированные мышцы лягушки, быстро замороженные жидким азотом на пике вызванного одиночным стимулом изотонического сокращения, содержат в среднем лишь 2,6 мкМ АТР на 1 г сырого веса, тогда как контрольные мышцы, не подвергавшиеся стимуляции, содержат 2,9 мкМ. Вместо расщепившегося АТР появляется эквивалентное количество (0,3 мкМ) продуктов реакции — аденозиндифосфата и фосфата. Таким образом, расщепление 0,3 мкМ АТР во время сокращения обеспечивает энергию для изотонического сокращения и выделения тепла.

АТР гидролитически расщепляется и таким образом энергетически утилизируется в мышце с помощью АТРазы, фермента миозина, причем процесс активируется ак-

Таблица 2-1. Прямые и косвенные источники энергии в мышце (портняжная мышца лягушки)

Источники энергии	Содержание, мкмоль/г мышцы	Реакции, обеспечивающие энергию	Источники
Аденозинтрифосфат (АТР)	~ 3	$ATP \rightarrow ADP + P_i$	Механическая энергия ¹⁾ (и тепло)
Креатинфосфат (КФ)	~ 20	$КФ + ADP \rightarrow ATP + K^{2)}$	20 мкмоль АТР
Глюкоза в составе гликогена	~ 100	Анаэробная: расщепление через пируват до лактата (гликолиз) Аэробная: расщепление через пируват до CO_2 и H_2O	300 мкмоль АТР 3900 мкмоль АТР

ADP — аденозиндифосфат, К — креатин, P_i — неорганический фосфат.

¹⁾ Достаточно для обеспечения примерно 8 одиночных сокращений.

²⁾ Реакция Ломана.

тином. Актин и миозин, как говорилось выше, являются белковыми структурами, которые непосредственно участвуют в механическом процессе сокращения, а АТР — единственное вещество в мышце (исключение составляют только редкие нуклеозидтрифосфаты), которое может прямо утилизироваться сократительными белками. Веберу и Портцелю [18] удалось получить гелеобразные сократительные нити актина и миозина (*актомиозиновые нити*), которые сокращаются так же, как живые мышцы, используя АТР (и только АТР) в качестве источника энергии. Это подтверждает роль АТР в качестве прямого источника энергии для мышечного сокращения.

Потребление АТР при сокращении. Сейчас известно, что головки миозина, которые взаимодействуют с актином, сами содержат каталитические активные центры для расщепления АТР. АТРаза миозина активируется актином в присутствии Mg^{2+} . Поэтому при физиологическом ионном составе среды, т. е. в присутствии Mg^{2+} , АТР расщепляется с освобождением ADP и фосфата только в случае прикрепления головки миозина к активирующему белку — актину. (В отсутствие актина образующийся ADP не освобождается, а блокирует на несколько секунд каталитический центр миозина, а следовательно, и дальнейшее расщепление АТР.) В каждом цикле прикрепления — отсоединения поперечного мостика АТР расщепляется только один раз (вероятно, 1 молекула АТР на 1 поперечный мостик). Это означает, что, чем больше поперечных мостиков находится в активном состоянии, тем выше скорость расщепления АТР и сила, развиваемая мышцей; таким образом, скорость расщепления АТР (или метаболическая скорость) и сила, развиваемая мышцей, бывают обычно пропорциональны друг другу. Мышечное сокращение происходит тем быстрее, чем скорее передвигаются поперечные мостики, т. е. чем больше гребковых движений они делают в единицу времени. В результате быстрые мышцы потребляют больше АТР (или энергии) в единицу времени, чем медленные мышцы, и сохраняют меньше энергии во время тонического удержания нагрузки. Поэтому для «изометрической работы» организм использует преимущественно медленные (тонические)

«красные» мышцы, богатые миоглобином, тогда как бедные миоглобином «белые» мышцы служат для быстрых движений.

Механизм действия АТР. Механизм, посредством которого донор энергии АТР обеспечивает перемещение поперечных мостиков, интенсивно изучается [9, 11, 12, 16]. Вероятно, молекула АТР связывается с поперечным мостиком после завершения его «гребкового» движения, и это обеспечивает энергию для разделения компонентов, участвующих в реакции, — актина и миозина. Почти сразу после этого головки миозина отсоединяются от актина; затем АТР расщепляется до ADP и фосфата с промежуточным образованием комплекса фермент — продукт. Расщепление является обязательным условием для следующего прикрепления поперечного мостика к актину с освобождением ADP и фосфата и гребковым движением мостика. Когда движение мостика завершается, с ним связывается новая молекула АТР, и начинается новый цикл. Циклическая активность поперечных мостиков, т. е. ритмическое прикрепление и отсоединение мостиков, которое обеспечивает мышечное сокращение, возможна только до тех пор, пока продолжается гидролиз АТР, т. е. пока происходит активация АТРаза. Если расщепление АТР блокировано, мостики не могут повторно прикрепляться, сопротивление растяжению и сила мышечных волокон падают до нуля и мышца расслабляется. После смерти содержание АТР в мышечных клетках снижается; когда оно переходит критический уровень, поперечные мостики оказываются устойчиво прикрепленными к актиновой нити (пока не произойдет аутолиз). В таком состоянии актиновые и миозиновые нити прочно соединены друг с другом; мышца находится в состоянии трупного окоченения (*rigor mortis*). Анализ условий, обеспечивающих состояния сокращения, ригора и расслабления (табл. 2-2), основан на изучении «изолированных сократительных систем» [18].

Таблица 2-2. Влияние АТР на сократительные структуры мышечных волокон и на взаимодействие актин-миозин

АТР	Отсутствует	Присутствует, но не расщепляется	Присутствует, расщепляется АТРазой
Состояние мышечного волокна	Ригор	Расслабление	Сокращение
Поперечные миозиновые мостики	Прикреплены к актину	Отсоединены от актина	Попеременно прикрепляются и отсоединяются
АТРаза	—	Активность подавлена ¹⁾	Активна ²⁾

¹⁾ Концентрация $\text{Ca}^{2+} < 10^{-8}$ М. ²⁾ Концентрация $\text{Ca}^{2+} \sim 10^{-6} - 10^{-5}$ М.

Чтобы выяснить роль АТР в сокращении и расслаблении, Вебер и др. [18] сначала удаляли из мышечных волокон весь эндогенный АТР (например, путем экстрагирования водным раствором глицерина, который делает клеточную мембрану проницаемой для АТР). Такие экстрагированные глицерином, лишенные АТР волокна находятся в состоянии ригора, но при погружении в раствор с АТР они вновь приобретают мягкость и растяжимость. Если активность АТРаза подавлена, экстрагированные, содержащие АТР мышечные волокна всегда будут в расслабленном состоянии; подобно упомянутому выше искусственным актомиозиновым нитям, они сокращаются только при активации АТРаза. Повторное подавление активности АТРаза снова вызывает расслабление «модельного волокна».

2.2 Регуляция мышечного сокращения

Возбуждение мышц обычно происходит при поступлении потенциалов действия от иннервирующих мотонейронов через посредство нервно-мышечных синапсов (см. разд. 3.1). При этом мышечные потенциалы действия возникают в результате непрямого раздражения. Мышечные волокна могут также подвергаться *прямому раздражению*, но только в экспериментальных условиях. Так, например, при раздражении изолированной мышцы лягушки одиночным электрическим стимулом длительностью около

1 мс по мышечному волокну от места раздражения примерно через 1–2 мс пойдет *потенциал действия* (распространяющийся) со скоростью порядка 2 м/с, а еще через несколько миллисекунд произойдет сокращение мышцы (см. рис. 2-8). Таким образом, потенциал действия, или возбуждение мембраны волокна, вызывает сокращение.

Электромеханическое сопряжение

Передача сигнала о сокращении от возбужденной клеточной мембраны к миофибриллам в глубине клетки (электромеханическое сопряжение) состоит из нескольких последовательных процессов (табл. 2-3), ключевую роль в которых играют ионы Ca^{2+} .

Локализация и механизм действия Ca^{2+} . Внутриклеточная инъекция Ca^{2+} вызывает сокращение мышечных волокон. Интактные живые мышечные волокна не являются подходящим объектом для демонстрации прямого влияния Ca^{2+} на миофибриллы; для этой цели более пригодны волокна с удаленной или разрушенной поверхностной клеточной мембраной. Для получения таких волокон либо «сдирают» мембрану механическим путем, либо воздействуют детергентами; используется также экстрагирование глицерином, о котором упоминалось выше. Демембранные волокна сокращаются

только при погружении в раствор, содержащий АТР, а также по крайней мере 10^{-6} М ионизированного кальция для активации АТРазы. При этих условиях поперечные мостики миозиновых нитей могут в результате постоянного расщепления АТР циклически взаимодействовать с актиновыми нитями. Если активирующий агент, ионы кальция, удалить из среды (например, путем добавления хелатообразующих агентов), миофибриллы расслабляются, поскольку взаимодействие между поперечными мостиками и актином предотвращается и, следовательно, активность АТРазы подавляется (см. табл. 2-2). Такой эффект расслабления полностью обратим и в опытах на экстрагированных волокнах. Если концентрацию Ca^{2+} повышать скачками от 10^{-7} М до 10^{-5} М, то экстрагированные волокна реагируют ступенчатым увеличением силы сокращения и активности АТРазы, причем оба процесса достигают максимума при концентрациях Ca^{2+} 10^{-6} – 10^{-5} М.

Механизм, посредством которого Ca^{2+} активирует волокно, легче понять при рассмотрении структуры актиновых нитей (рис. 2-4). Актиновая нить длиной около 1 мкм и толщиной 5–7 нм состоит из двух закрученных один вокруг другого и напоминающих нитки бус мономеров актина толщиной по 5 нм. Похожая структура получится, если взять две нитки бус и скрутить их в виде спирали по 14 бусин в витке

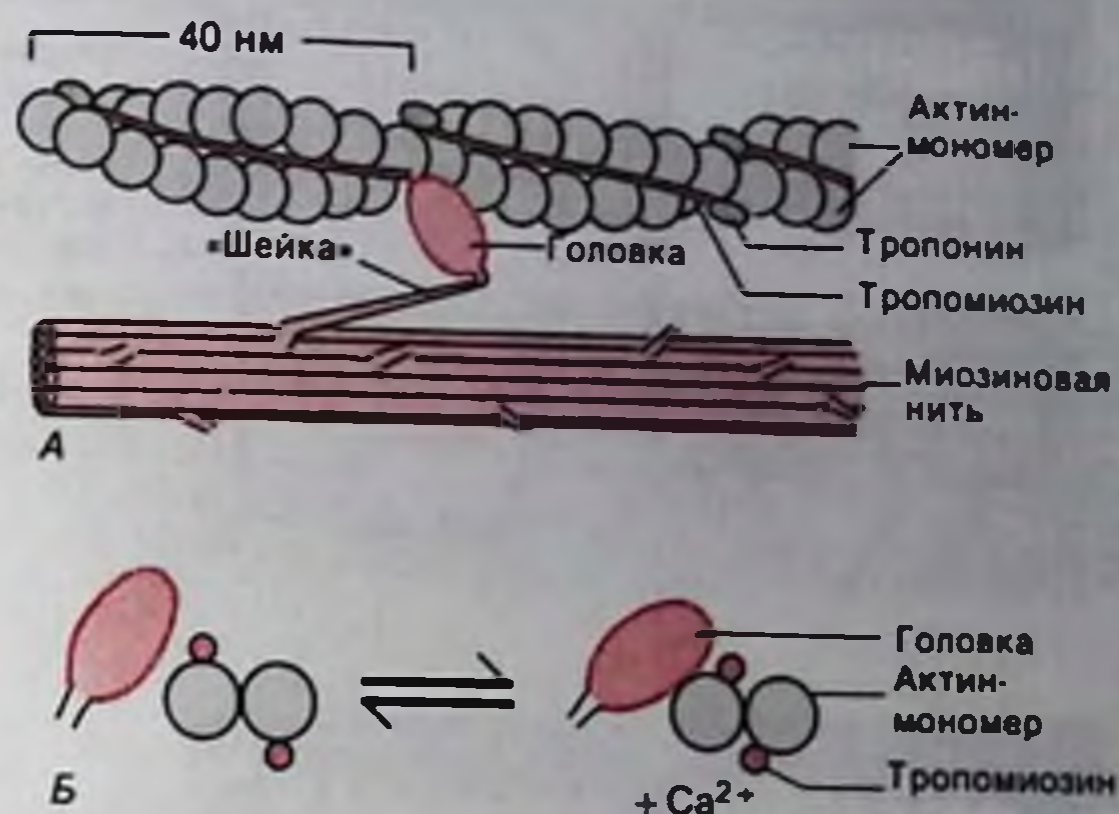


Рис. 2-4. Действие Ca^{2+} во время активации. А. Изображение актиновой и миозиновой нитей на продольном сечении. Б. Поперечное сечение волокна. Когда Ca^{2+} связывается с тропонином, тропомиозин скользит в желобке между двумя субъединицами актиновой нити, обнажая участки прикрепления поперечных мостиков [2].

(рис. 2-4, А). Через регулярные промежутки примерно по 40 нм на цепях актина сидят сферические молекулы тропонина, а в желобках между двумя цепями актина лежат нити тропомиозина. Исследование методом дифракции рентгеновских лучей [12] показало, что в отсутствие Ca^{2+} , т.е. при расслабленном состоянии миофибрилл, длинные молекулы тропомиозина располагаются так, что блокируют прикрепление поперечных мостиков миозина к актиновым цепям. Под влиянием активирующих ионов Ca^{2+} молекулы тропомиозина глубже опускаются в желобки между мономерами актина, открывая участки прикрепления для поперечных мостиков миозина. В результате мостики миозина прикрепляются к актиновым нитям (рис. 2-4, Б), АТР расщепляется и развивается мышечная сила.

Эти активационные эффекты обусловлены действием Ca^{2+} на тропонин, причем последний работает как «кальциевый переключатель», а именно: при связывании с Ca^{2+} молекула тропонина деформируется так, что она толкает тропомиозин в жело-

Таблица 2-3. Этапы генерации сокращения

1.	Стимуляция мышечного волокна
2.	Потенциал действия (возбуждение мембраны)
3.	Электромеханическое сопряжение
	а) Проведение возбуждения по Т-системе
	б) Высвобождение Ca^{2+} из продольной системы (рис. 2-5)
	в) Действие Ca^{2+} на миофибриллы (рис. 2-4)
4.	Сокращение миофибрилл

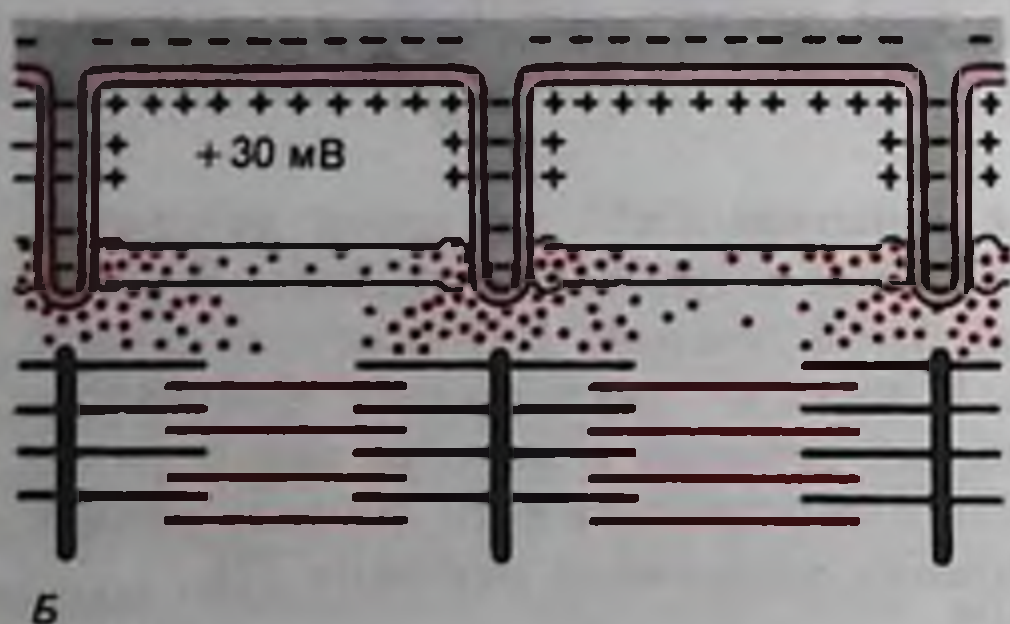
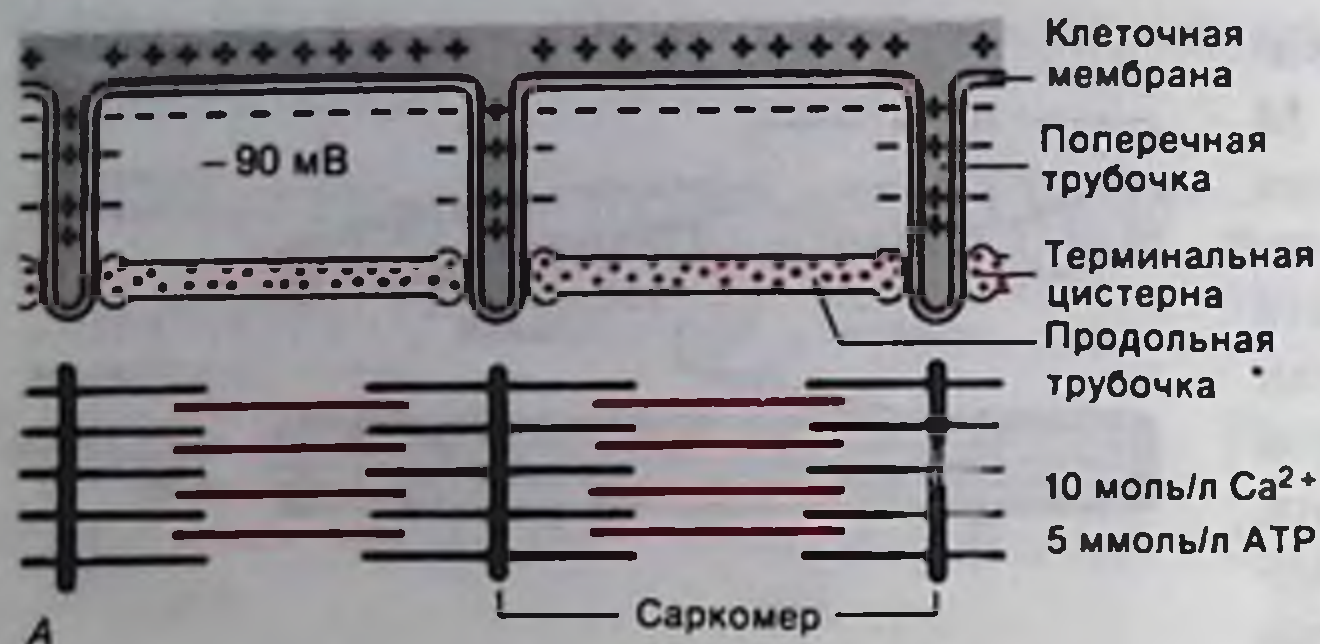
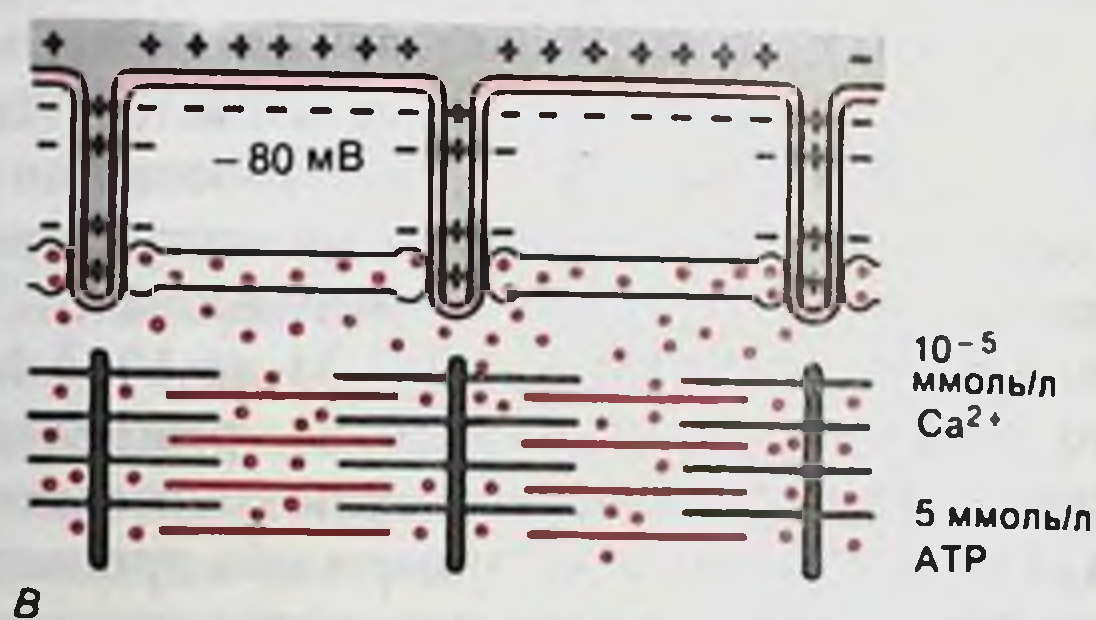


Рис. 2-5. Схема электрохимического сопряжения. А. До стимуляции; мышечное волокно в состоянии расслабления, когда его мембрана поляризована; концентрация Ca^{2+} в клетке 10^{-7} моль/л. Б. Через 5 мс после стимуляции; при развитии потенциала действия полярность клеточной мембраны и мембраны поперечных трубочек меняется на противоположную; Ca^{2+} начинает выходить из терминальных цистерн.

бок между двумя цепями актина – в «активированное положение».

Хранение и высвобождение ионов кальция. В состоянии расслабления мышца содержит более 1 мкмоль Ca^{2+} на 1 г сырого веса. Если бы соли кальция не были изолированы в особых внутриклеточных хранилищах, обогащенные Ca^{2+} мышечные волокна находились бы в состоянии непрерывного сокращения.

Структура внутриклеточных систем хранения кальция несколько отличается в разных мышцах (для скелетной мышцы человека см. рис. 2-1; для мышцы лягушки – рис. 2-5). Во многих участках поверхностная



В. Через 20 мс после стимуляции; внутриклеточная концентрация Ca^{2+} к концу потенциала действия достигла примерно 10^{-5} моль/л и саркомеры миофибрилл укоротились. На врезке – временная последовательность явлений при электрохимическом сопряжении во время латентного периода и в начале сокращения; портняжная мышца лягушки при 0°C .

мембрана мышечной клетки углубляется внутрь волокна, перпендикулярно его продольной оси, образуя трубки; эта система поперечных трубочек (Т-система) соединяется с внеклеточной средой. Трубочки (диаметром 50 нм) обычно окружают каждую миофибриллу на уровне Z-пластинок (в мышце лягушки) или в области I-дисков (в мышцах высших позвоночных).

Перпендикулярно поперечной системе, т.е. параллельно миофибриллам, расположена система продольных трубочек (истинный саркоплазматический ретикулум). Пузырьки на концах этих трубочек, терминальные цистерны, находятся очень близ-

ко к мембранам поперечной системы, образуя так называемые *триады*. В этих пузырьках и хранится внутриклеточный кальций. В отличие от поперечной системы продольная система не соединяется с внеклеточной средой.

Электромеханическое сопряжение происходит посредством распространения потенциала действия по мембранам поперечной системы внутрь клетки. При этом возбуждение быстро проникает в глубь волокна, переходит к продольной системе и в конечном счете вызывает высвобождение ионов Ca^{2+} , которые хранятся в терминальных цистернах, во внутриклеточную жидкость около миофибрилл, что и ведет к сокращению (рис. 2-5).

При одиночном сокращении процесс укорочения вскоре заканчивается (рис. 2-8): когда активирующие ионы Ca^{2+} возвращаются посредством кальциевого насоса в систему каналов саркоплазматического ретикулума, происходит **расслабление мышцы**. Этот процесс идет с участием активного транспорта, потребляющего энергию АТФ [7]. Ионы Ca^{2+} удаляются до тех пор, пока концентрация Ca^{2+} не упадет до уровня ниже 10^{-8} М. Такое снижение подавляет активность АТФазы актомиозина и взаимодействие актина и поперечных мостиков миозина, так что мостики отсоединяются (см. табл. 2-2).

Распространение возбуждения в глубь волокна. Этот процесс, как показали Хаксли и Тейлор [8], составляет первый этап электромеханического сопряжения (рис. 2-6). Подавая слабые толчки тока через микроэлектрод, подведенный к мышечному волокну лягушки, производили локальную деполяризацию такого маленького участка плазматической мембраны, что стимуляции подвергалась только одна поперечная трубочка (на уровне Z-пластинки). Возникающее в результате местное сокращение (контрактура) ограничивалось поверхностными миофибриллами в двух половинах саркомера по обе стороны от этой трубочки. По ме-

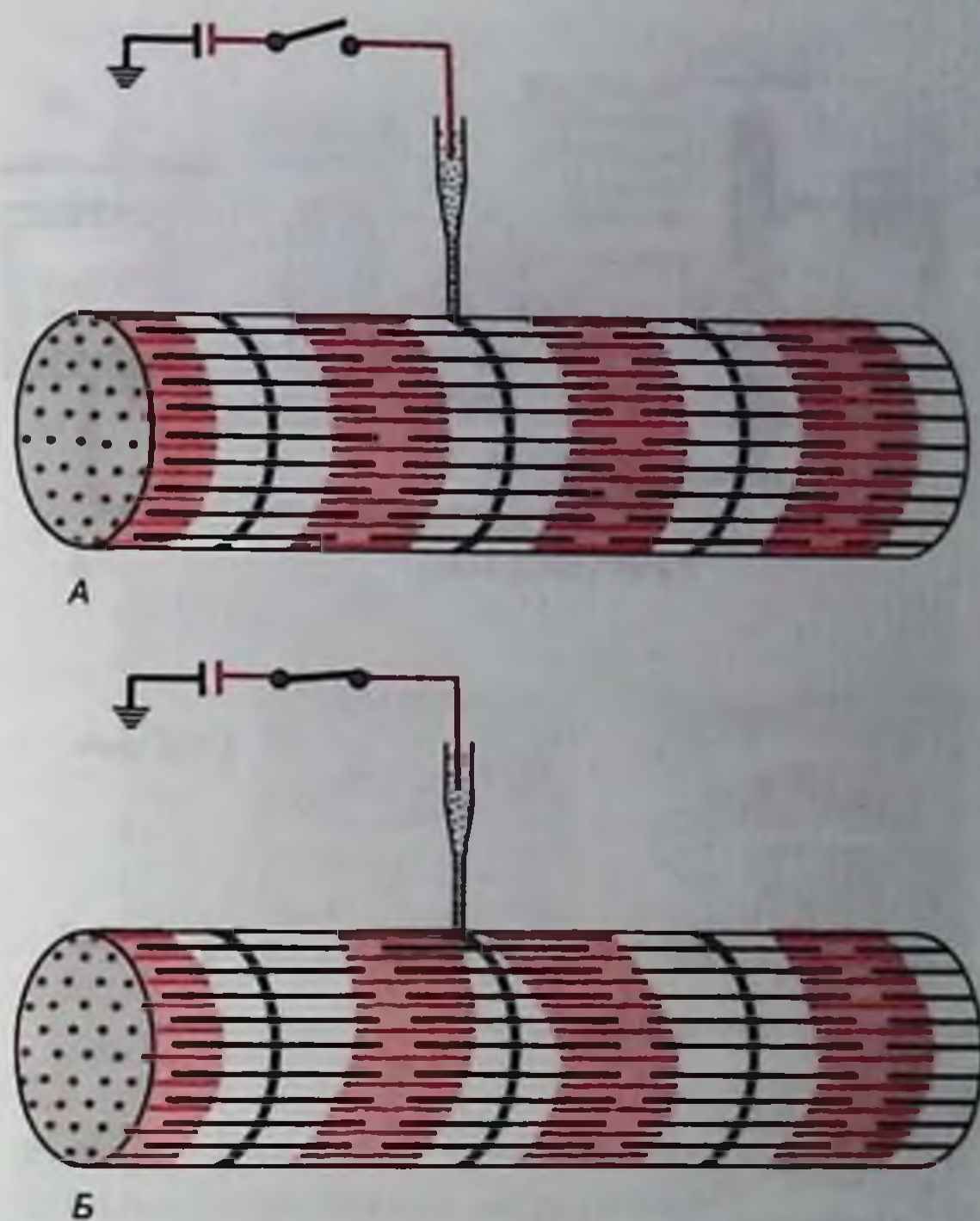


Рис. 2-6. Опыт, иллюстрирующий локальную активацию Т-системы [8]. Слабое локальное раздражение микрокатодом волокна поперечнополосатой мышцы лягушки (в области Z-пластинки, непосредственно над трубочкой Т-системы) вызывает укорочение прилегающих I-дисков. А. До раздражения. Б. Во время раздражения.

ре увеличения интенсивности стимула активировались глубже расположенные миофибриллы. Очевидно, мембраны поперечных трубочек обладают высокой возбудимостью в отношении электрического тока, способны проводить возбуждение и составляют важное звено в процессе передачи сигнала от клеточной мембраны к хранилищам кальция.

Только путем электрической передачи сигналов по поперечной системе может обеспечиваться быстрая мобилизация запасов кальция в глубине волокна, и только так можно объяснить очень короткий *латентный период* между стимулом и сокра-

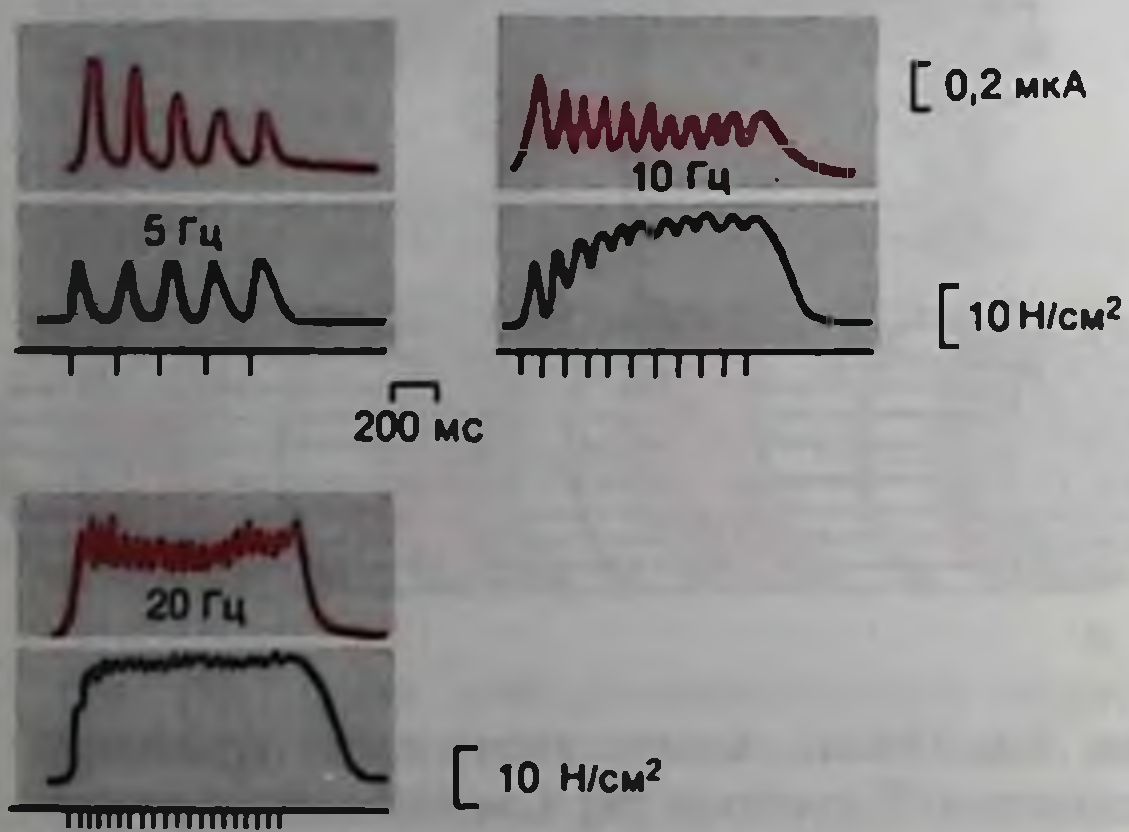
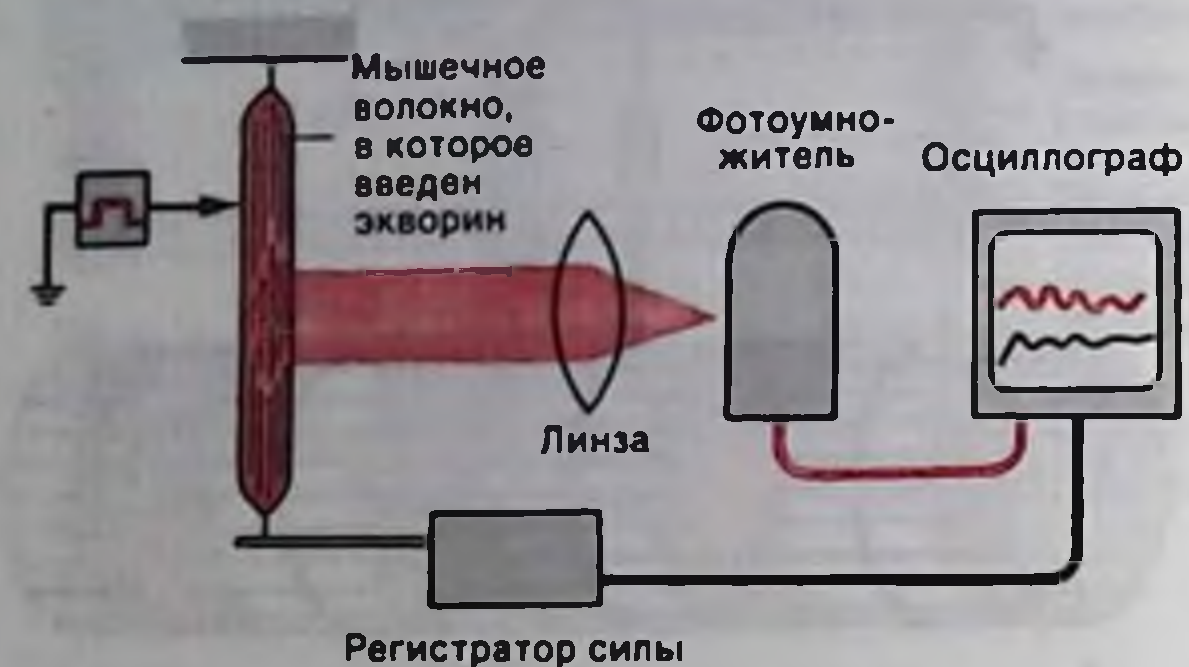


Рис. 2-7. Опыт, показывающий высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} в мышечных волокнах. Эмиссия света (красные кривые) и развитие изометрического напряжения в изолированном мышечном волокне шпорцевой лягушки при прямом раздражении толчками тока с частотой 5, 10 и 20 Гц (отметка раздражения — под кривыми). Видны суммация и слияние одиночных сокращений до тетануса (зубчатого) при повышении частоты раздражения. Изометрическое напряжение калибровано в Н/см² площади поперечного сечения мышцы. Эмиссия света, вызванная Ca^{2+} , калибрована в единицах силы тока фотоумножителя. Вверху — схема экспериментальной установки, использованной Рюделем [3].

щением. Диффузия Ca^{2+} от наружной мембраны к миофибриллам, находящимся в центре мышечного волокна толщиной 100 мкм, должна происходить гораздо дольше, чем латентный период, наблюдаемый между стимулом и сокращением,

так что для волокон скелетной мышцы такой механизм исключается уже по временным характеристикам.

Высвобождение кальция при одиночном сокращении. Каковы данные в пользу высвобождения Ca^{2+} ? Рюдель и др. [3] выделили из светящихся медуз белок экворин, который при взаимодействии с Ca^{2+} излучает свет. После инъекции этого белка изолированное мышечное волокно закрепляли изометрически и раздражали электрическим током с интервалами по 100 или 200 мс. Высокочувствительный фотометр (фотоумножитель) зарегистрировал люминесценцию (эмиссию света) экворина, которая сопровождала внутриклеточное высвобождение Ca^{2+} (рис. 2-7). При частоте стимуляции 5 Гц люминесценция была кратковременной, поскольку высвобождаемый Ca^{2+} вскоре благодаря действию ионного насоса поступал обратно в саркоплазматический ретикулум; при таком режиме стимуляции происходили одиночные сокращения мышцы. Однако при ритмическом раздражении с частотой 10 Гц, когда второй стимул поступает уже через 100 мс после первого, волокно расслабляется не полностью. Второе сокращение накладывается на остаточное сокращение после первого стимула, третье накладывается на предыдущее и так далее. Суммация одиночных сокращений ведет к увеличению как максимального напряжения в сократительном цикле, так и величины сокращения, оставшегося после каждого одиночного сокращения в серии, даже несмотря на то что внутриклеточный уровень Ca^{2+} после каждого сокращения (судя по эмиссии) возвращается примерно к уровню покоя. Опыт, представленный на рис. 2-7, доказывает, что прирост общего напряжения при наложении одиночных сокращений с интервалами по 100 мс нельзя объяснить повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Высвобождение Ca^{2+} при тетанусе. Если стимулы поступают с высокой частотой, 20 Гц и выше, уровень Ca^{2+} во время меж-

стимульных промежутков остается высоким, потому что кальциевый насос не успевает вернуть все ионы Ca^{2+} в систему саркоплазматического ретикулума. Рис. 2-7 показывает, что в таких условиях отдельные сокращения почти полностью сливаются. Это состояние устойчивого сокращения, или тетанус, наблюдается в том случае, когда промежутки между стимулами (или потенциалами действия в клеточной мембране) бывают меньше, чем примерно $1/3$ времени одиночного сокращения. Таким образом, частота слияния тем ниже, чем больше длительность одиночного сокращения; по этой причине она зависит от температуры. Минимальный промежуток времени между последовательными эффективными стимулами во время тетануса не может быть меньше, чем рефрактерный период, который приблизительно соответствует длительности потенциала действия.

Закон «все или ничего». Этому закону подчиняются быстрые волокна скелетных мышц. Подпороговые стимулы не вызывают потенциалов действия, и высвобождения Ca^{2+} не происходит. Но как только интенсивность стимула превысит определенный *пороговый* уровень, происходит генерация распространяющегося потенциала действия и максимальное высвобождение Ca^{2+} ; ионы Ca^{2+} обеспечивают максимальное по силе сокращение, которое уже не возрастает при увеличении интенсивности стимула (рис. 2-8).

Вместе с тем при электрическом раздражении целой мышцы сила сокращения зависит от интенсивности стимула. Например, стимул, который едва превышает порог, вызывает ответ по типу «все или ничего» только в ближайших к электроду волокнах, где плотность тока максимальна; для возбуждения всех волокон требуется гораздо более значительный (максимальный) стимул. Таким образом, только сверхмаксимальное раздражение может активировать изолированную целую мышцу однородно и с достаточной надежностью.

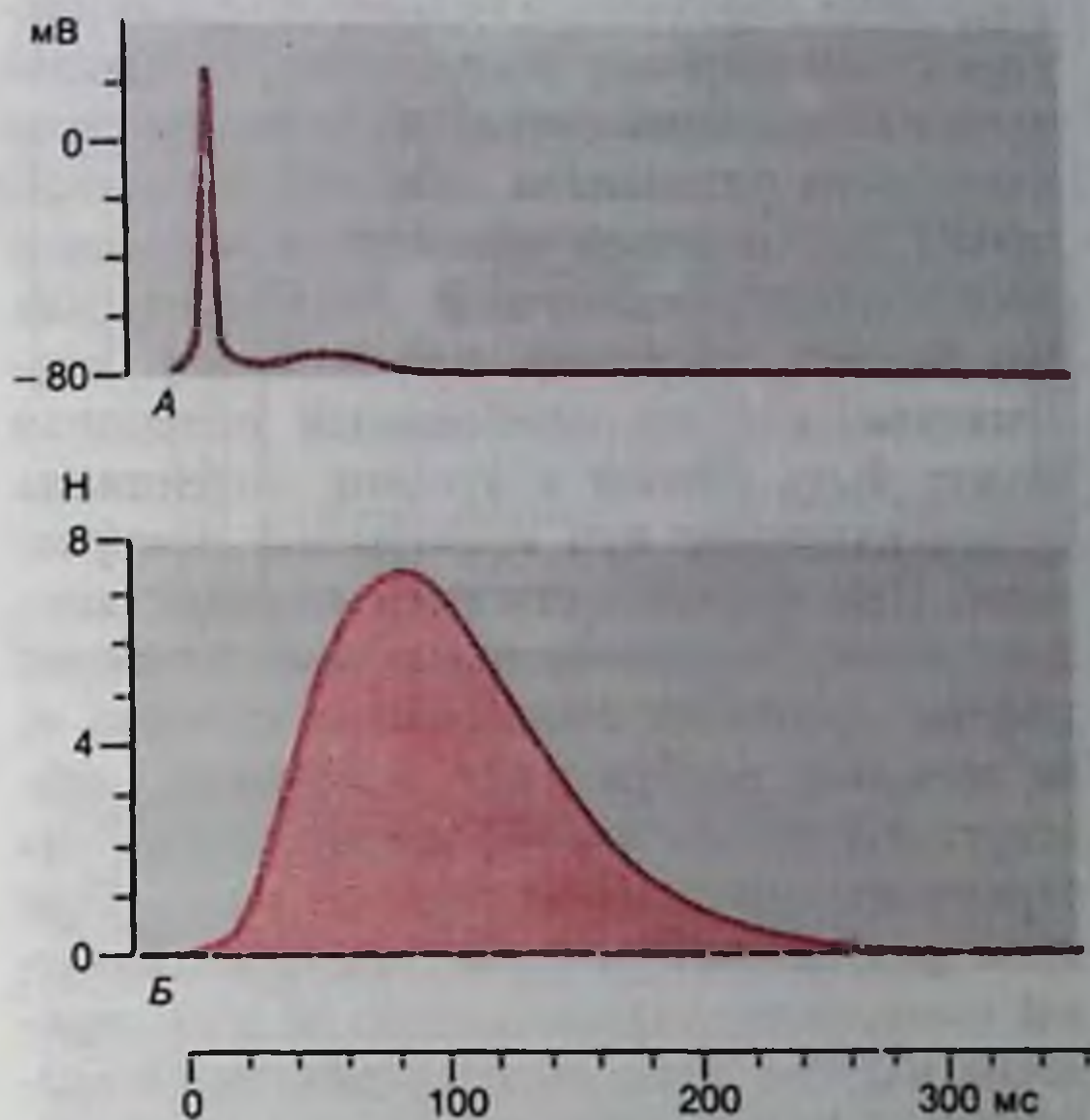


Рис. 2-8. Временной ход потенциала действия (А) и изометрического сокращения (Б) в поперечнополосатой мышце (мышца, приводящая большой палец).

Закон «все или ничего» не означает, что ответ типа «все или ничего» при раздражении мышечного волокна будет иметь одну и ту же величину при всех условиях. Так, например, одиночный стимул сразу после расслабления мышцы из состояния тетануса часто вызывает гораздо более сильное одиночное сокращение, чем до «кондиционирования» тетаническим раздражением. Причины такой посттетанической потенциации известны так же плохо, как и механизм мышечного утомления — снижения силы сокращения при ритмической стимуляции. В обоих случаях потенциалы действия имеют нормальную амплитуду. При кислородной недостаточности и в еще большей степени при нарушении метаболизма нодатом ритмическая стимуляция сопровождается не только снижением силы сокращения, но и замедлением расслабления; в конечном счете, когда запас АТФ истощается, «отравленная» мышца утрачивает способность к расслаблению — она становится ригидной. Состояние необратимой ригидности (*ригор*) и *тетанус* следует отличать от различных видов длительного напряжения, которые будут обсуждаться ниже.

Контрактура. Контрактурой называется состояние обратимого нераспространяющегося стационарного сокращения; оно отличается от тетануса отсутствием распространяющегося потенциала действия. При этом может наблюдаться длительная *локальная деполяризация* мышечной мембраны, как это бывает, например, при калиевой контрактуре, или же мембранный потенциал может быть близок к уровню потенциала покоя, например при кофеиновой *контрактуре*. При нефизиологически высоких концентрациях (миллимолярные концентрации) кофеин проникает в мышечные волокна и, не вызывая возбуждения мембраны, действует внутри клетки, высвобождая Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. При этом развивается контрактура. При *калиевой контрактуре* степень стойкой деполяризации и сократительного напряжения в мышечном волокне зависят от концентрации K^+ в наружном растворе, причем необходимо присутствие Ca^{2+} . Удаление внеклеточного Ca^{2+} ведет к истощению внутриклеточного Ca^{2+} и в конечном итоге к разобщению *электромеханического сопряжения*. После этого мышца не сокращается даже при деполяризации мембраны.

Сокращение «тонических волокон» всегда представляет собой контрактуру. Прямое или не прямое раздражение тонических поперечнополосатых мышечных волокон (медленных волокон глазных мышц, некоторых интрафузальных волокон) вызывает не генерацию распространяющегося потенциала действия, а местную деполяризацию мембраны. По мере увеличения силы или частоты надпороговых стимулов тоническая деполяризация мембраны возрастает, что ведет к высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} и к увеличению силы сокращения. В отличие от быстрых фазных волокон тонические волокна не подчиняются закону «все или ничего»; развиваемая ими сила регулируется в результате изменений концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Это свойство впервые продемонстрировал Эшли в помощьью экворинового метода, который ранее применялся на тонических мышечных волокнах морского желудя *Balanus*.

Регуляция мышечной силы в организме человека

Двигательная единица состоит из одного мотонейрона и группы иннервируемых им мышечных волокон. Размеры двигательных единиц значительно варьируют. В наружных глазных мышцах, например, мотонейрон снабжает лишь несколько мышечных волокон. В других мышцах группа волокон, иннервируемых одним нейроном, гораздо больше; двигательная единица часто может включать от 500 до 1000 волокон (табл. 2-4). Поскольку каждое волокно подчиняется закону «все или ничего», сила, развиваемая двигательной единицей при одиночном сокращении, варьирует слабо; в пределах одной двигательной единицы все волокна находятся либо в состоянии возбуждения и сокращаются, либо в состоянии расслабления. Однако развиваемая сила зависит от *частоты стимуляции*. Благодаря упомянутым выше эффектам суперпозиции и суммации сила во время полного, слитного тетануса (при высокой частоте разряда α -мотонейронов) примерно в два раза выше, чем при неполном, зубчатом тетанусе, который развивается при более низких частотах стимуляции. Даже при очень низкой частоте стимулов, например 5–10 Гц, низкое общее напряжение (*тонус*) мышцы не коле-

Таблица 2-4. Крупные и мелкие двигательные единицы

Мышца	Наружная прямая мышца глаза	Двуглавая мышца руки
Число двигательных единиц на мышцу	1740	774
Число мышечных волокон на двигательную единицу	13	750
Максимальная сила (Н) на двигательную единицу	0,001	0,5

блется, поскольку для разных асинхронно активных двигательных единиц максимумы одиночных сокращений или зубчатых тетанусов не совпадают.

Корреляция между силой сокращения и частотой потенциалов действия. При повышении частоты разряда мотонейрона от 5 до 50 в 1 с одиночные сокращения или зубчатый тетанус двигательных единиц переходят в гладкий, слитный тетанус; в результате сила сокращения по крайней мере удваивается. При введении в двигательную единицу игольчатых электродов [2] можно внеклеточно зарегистрировать частоту мышечных потенциалов действия (рис. 2-9). Такие электромиографические исследования показали, что произвольное мышечное усилие количественно коррелирует с частотой потенциалов действия двигательной единицы; следовательно, сила может увеличиваться в результате повышения частоты стимуляции [2].

Вовлечение двигательных единиц. Силу и скорость сокращения мышцы (см. разд. 2.3) можно также повысить путем увеличения количества активируемых двигательных единиц (вовлечение). При этом, чем меньше размеры двигательной единицы (а следовательно, и ее сила), тем тоньше регулировка силы. Во время слабого произвольного увеличения мышечного напряжения электромиографическая регистрация (с помощью внеклеточных игольчатых электродов) обнаруживает потенциалы действия только в нескольких двигательных единицах; при сильном напряжении мышцы (после вовлечения) происходит разряд многих двигательных единиц. В соответствии с этим интегрированная электрическая активность мышцы при регистрации с помощью *поверхностных электродов*, накладываемых на кожу, также возрастает по мере увеличения силы сокращения участков мышц, находящихся под электродами.

Рефлекторный тонус. Даже в состоянии видимого покоя некоторые мышцы проявляют электромиографически регистри-

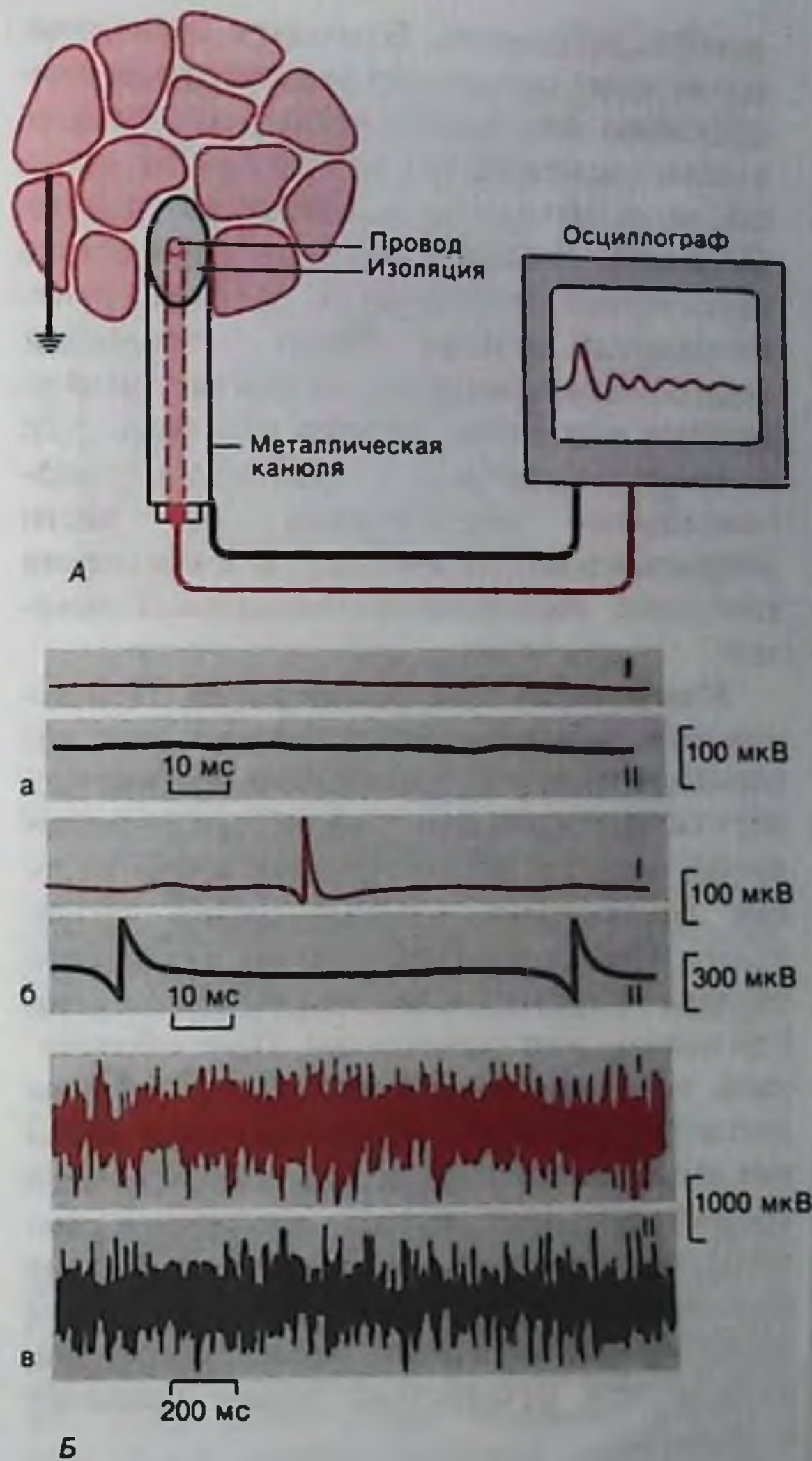


Рис. 2-9. Электромиография. А. Методика внеклеточной регистрации с помощью концентрического игольчатого электрода, введенного в мышцу между волокнами двигательной единицы (внеклеточно). Б. Одновременная регистрация внеклеточных потенциалов действия от двух разных двигательных единиц мышцы (I и II) с помощью двух электродов. а — мышца в расслабленном состоянии; б — слабое произвольное сокращение (видна асинхронная активность двух двигательных единиц); в — максимальное произвольное сокращение [2]).

руемую активность. Благодаря периодическому низкочастотному рефлекторному напряжению небольшого числа двигательных единиц некоторые (но не все) позные мышцы часто находятся в состоянии непроизвольного стойкого напряжения, которое обусловлено асинхронной работой функциональных единиц. Такой *нейрогенный «тонус»* может модулироваться системой γ-волокон мышечных веретен (см. разд. 5.2); во время умственного напряжения или эмоционального возбуждения он часто непроизвольно усиливается, а в состоянии глубокого расслабления полностью исчезает.

Клиническая электромиография. При некоторых заболеваниях, когда страдает иннервация мышц, их пассивное смещение или растяжение вызывает рефлекторное повышение тонуса и, таким образом, сопротивление растяжению. Соответственно возрастает электромиографическая активность мышцы во время пассивного смещения (*спастичность*, или *ригидность*). При заболеваниях типа *миотонии* клеточные мембраны мышц так легко возбудимы, что даже введение игольчатого электрода для электромиографии вызывает разряд мышечных импульсов. Спонтанные потенциалы действия (*потенциалы фибрилляции*) регистрируются также на первой стадии после денервации, прежде чем бездействие мышц приведет к *атрофии*.

2.3 Мышечная механика

Сила, развиваемая мышцей или пучком мышечных волокон, является суммой сил отдельных волокон. Чем толще мышца и больше ее «физиологическая» площадь поперечного сечения (сумма площадей поперечного сечения отдельных волокон), тем сильнее мышца. Так, например, при мышечной *гипертрофии* сила и толщина мышцы возрастают в одинаковой степени.

В расчете на единицу площади поперечного сечения (см^2) поперечнополосатые

мышцы млекопитающих обычно развивают максимальную силу более 40 Н, тогда как мышцы пойкилотермных животных способны, как правило, давать лишь около 30 Н.

Мышечная сила зависит не только от активирующего влияния со стороны центральной нервной системы (см. выше), но также определяется внешними механическими условиями, при которых работает мышца.

Ауксотоническое и изометрическое сокращения. В организме человека скелетные мышцы передают силу костям скелета через посредство эластических, обладающих растяжимостью структур — сухожилий. Во время развития силы возникает *тенденция к укорочению мышцы* и, следовательно, к растяжению и развитию напряжения эластических структур, прикрепляющих мышцы к костям. Такое мышечное сокращение, когда длина мышцы уменьшается с увеличением ее силы, называется *ауксотоническим сокращением*. Максимальная сила мышц, измеряемая при ауксотонических экспериментальных условиях (при наличии растяжимой эластической связи между мышцей и преобразователем силы), называется *максимальным ауксотоническим сокращением*. Она гораздо меньше, чем сила сокращения, развиваемого мышцей при постоянной длине, т. е. при *изометрическом сокращении*. Для экспериментального исследования изометрического сокращения мышцу в расслабленном состоянии, т. е. в покое, закрепляют за оба конца, так что при измерении напряжения во время активации мышцы она не может укорачиваться. Однако даже в этих условиях элементы мышечных волокон (головки миозина), обеспечивающие сокращение, могут передавать силу сухожилиям или регистрирующему устройству только через посредство внутримышечных структур, обладающих эластическими свойствами. Часть таких эластических структур находится в составе поперечных мостиков [9] (см. рис. 2-3), а часть — в актиновых нитях, Z-пла-

стинках и в местах прикрепления сухожилий. При этом мышцу можно представить в виде системы сократительных элементов (СЭ) и эластических элементов (ЭЭ), последовательно соединенных друг с другом. Такая упрощенная механическая модель показана на рис. 2-10. Во время активации сократительные элементы укорачиваются (ауксотонически) на $\sim 1\%$, растягивая последовательно соединенные с ними эластические элементы; это растяжение в свою очередь производит измеримую силу.

Одиночное сокращение, суперпозиция сокращений, тетанус. При изометрических условиях одиночный стимул вызывает быстрое повышение сократительного напряжения, которое вскоре снова падает (одиночное изометрическое напряжение, рис. 2-10). Если на мышцу до окончания сокращения подать второй стимул, то второе сокращение наложится на первое, так что общее напряжение будет больше, чем во время первого сокращения (*механическая суммация*). Если стимулы повторяются с короткими интервалами, одиночные сокращения сливаются в тетанус (рис. 2-10). До сих пор не получил общепризнанного объяснения тот факт, что напряжение, достигаемое во время тетануса или суперпозиции одиночных сокращений, гораздо больше, чем сила одиночного сокращения. При кратковременной активации мышцы в начале одиночного сокращения в поперечных мостиках между нитями актина и миозина развивается эластическое напряжение. Однако, согласно последним данным, время активации недостаточно для прикрепления всех поперечных мостиков. При более длительной активации, вызываемой ритмической стимуляцией (например, во время тетануса), становится возможным прикрепление большего числа мостиков. Число поперечных мостиков, прикрепляющих нити актина к миозину (а следовательно, и развиваемая мышцей сила), должно в соответствии с теорией скользящих нитей зависеть от степени перекрывания тонких и толстых нитей, а значит, и от длины саркомера или мышцы.

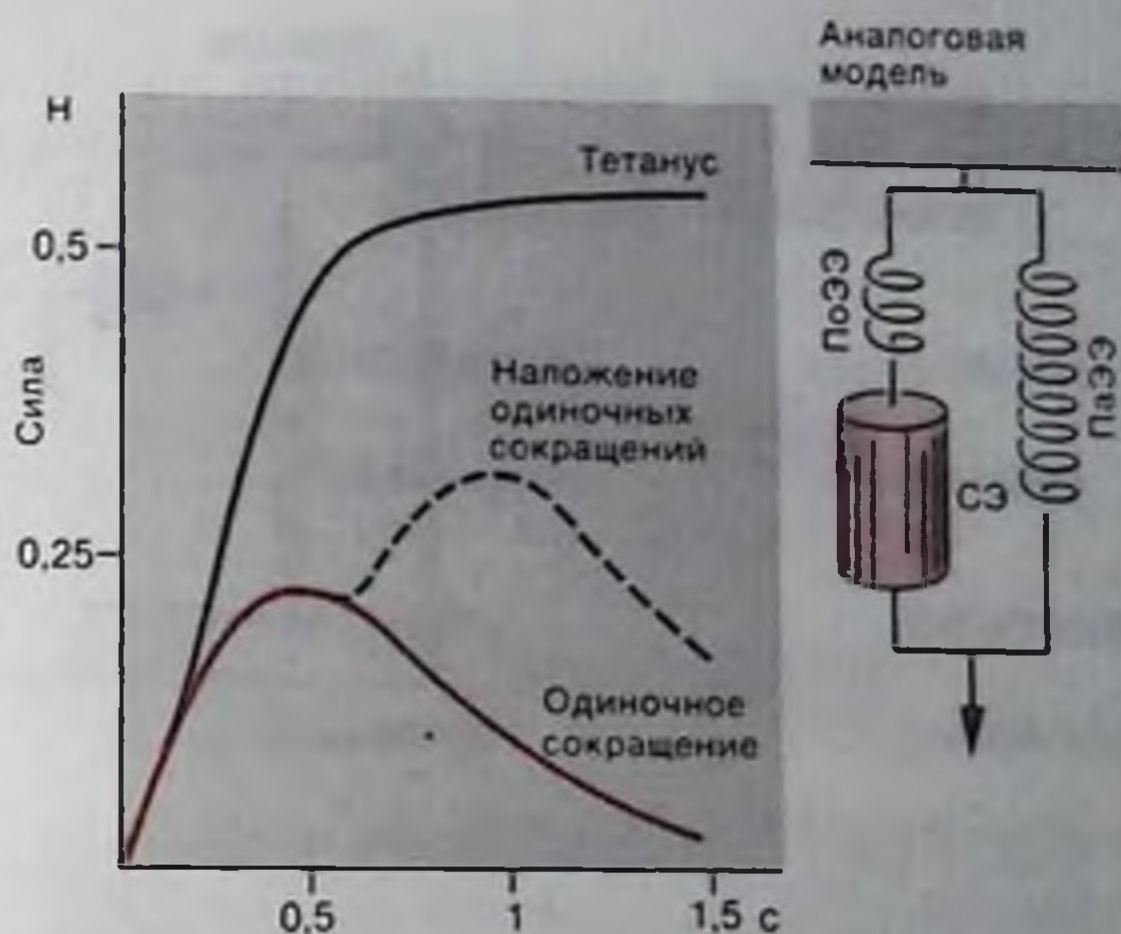


Рис. 2-10. Суммация и слияние одиночных сокращений при ритмическом раздражении (интервалы между стимулами 500 мс для наложения одиночных сокращений и 50 мс для гладкого тетануса; мышца лягушки; 0°C) [2]. Аналоговая модель мышцы: СЭ – сократительный элемент, ПаЭЭ – параллельный эластический элемент, ПоЭЭ – последовательный эластический элемент.

Сила изометрического сокращения и длина мышцы

В состоянии расслабления мышца, удерживаемая при «длине покоя» путем фиксации обоих ее концов, не развивает силу, которая передавалась бы на держатель. Однако, если один конец мышцы потянуть (рис. 2-11), чтобы волокна растянулись, в мышце развивается пассивное напряжение. Таким образом, покоящаяся мышца эластична, однако в отличие от резиновой полоски ее напряжение не возрастает линейно при растяжении. Отложив измеряемую силу в зависимости от длины в прямоугольной системе координат, получим график длина – напряжение для покоящейся мышцы, т.е. кривую напряжения покоя. Кривая нарастает тем круче, чем больше степень растяжения мышцы (кривая *a* на рис. 2-11). Следовательно, модуль эластичности покоящейся мышцы возрастает с растяже-

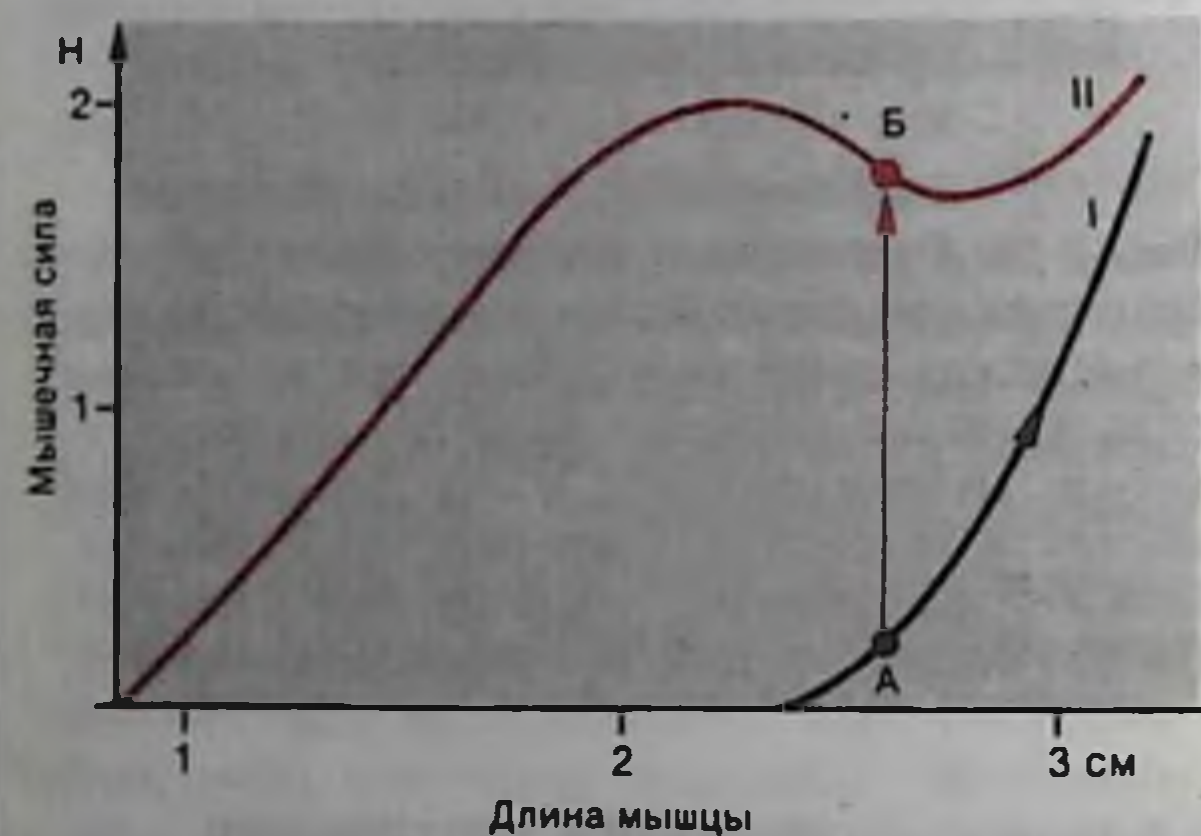
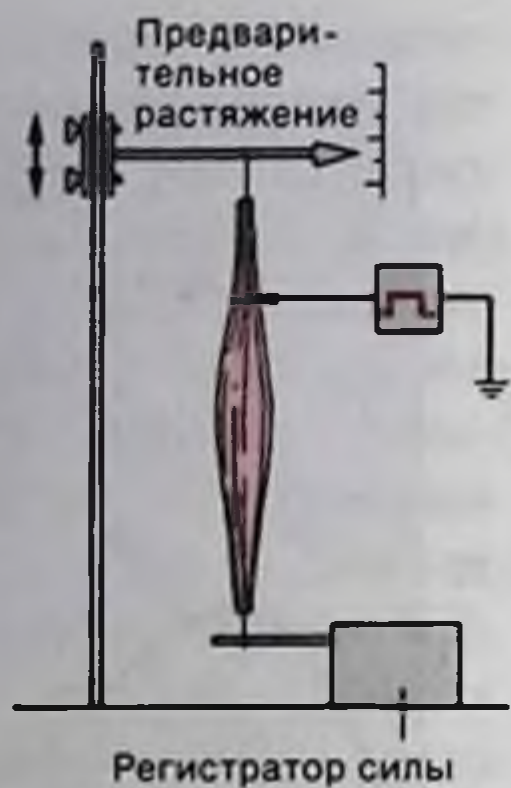


Рис. 2-11. Соотношение между силой и длиной мышцы. I — кривая пассивного напряжения; II — кривая изометрических максимумов. Общая сила, развиваемая при данном предварительном растяжении (например, при Б), состоит из пассивного напряжения и активной сократительной силы (Б — А). Вверху: схема экспериментальной установки для регистрации изометрического напряжения. Мышца лягушки при длине покоя ($l_0 \approx 2,3$ см) закреплена между датчиком силы внизу и фиксированным рычажком, который можно перемещать вверх или вниз, соответственно растягивая мышцу или уменьшая растяжение ($< l_0$). Свободно подвешенная мышца перед началом развития изометрического напряжения укорачивается до заранее установленной длины, $< l_0$.

нием. Эластичность свойственна главным образом растяжимым структурам, которые располагаются параллельно по отношению

к сократительным миофибриллам (отсюда термин — *параллельная эластичность*); к ним относятся сарколемма, окружающая мышечное волокно, продольная система саркоплазматического ретикулума, элементы соединительной ткани между волокнами. В отличие от этих структур миофибриллы в расслабленном состоянии практически не оказывают сопротивления растяжению; актиновые и миозиновые нити не связаны поперечными мостиками и могут легко перемещаться относительно друг друга.

Степень предварительного растяжения определяет не только величину пассивного эластического напряжения покоящейся мышцы, но и величину дополнительной силы, которую может развивать мышца в случае ее активации при данной исходной длине. Изометрический прирост силы во время сокращения суммируется с пассивным напряжением покоящейся мышцы; пиковое сокращение при этих условиях составляет *максимум изометрического напряжения*. Пассивные эластические силы растянутых продольных трубочек и сарколеммы суммируются с активными сократительными силами миофибрилл, поскольку эти структуры располагаются параллельно, как показывает механическая аналоговая модель (рис. 2-10). График сила — длина, т. е. зависимость измеренных в разных мышцах или при разной длине саркомера максимумов изометрического сокращения от длины, называется *кривой изометрических максимумов* (рис. 2-10). Чтобы найти соотношение между активной сократительной силой и длиной мышцы или саркомера, мы должны вычесть из этой кривой кривую пассивного напряжения. Полученная таким образом кривая (рис. 2-12) образует характеристический максимум при длине мышцы, примерно соответствующей состоянию покоя, когда длина саркомера составляет от 2,0 до 2,2 мкм. При меньшей длине мышцы или саркомера сила бывает меньше, поскольку актиновая и миозиновая нити мешают друг другу, а также из-за нарушения

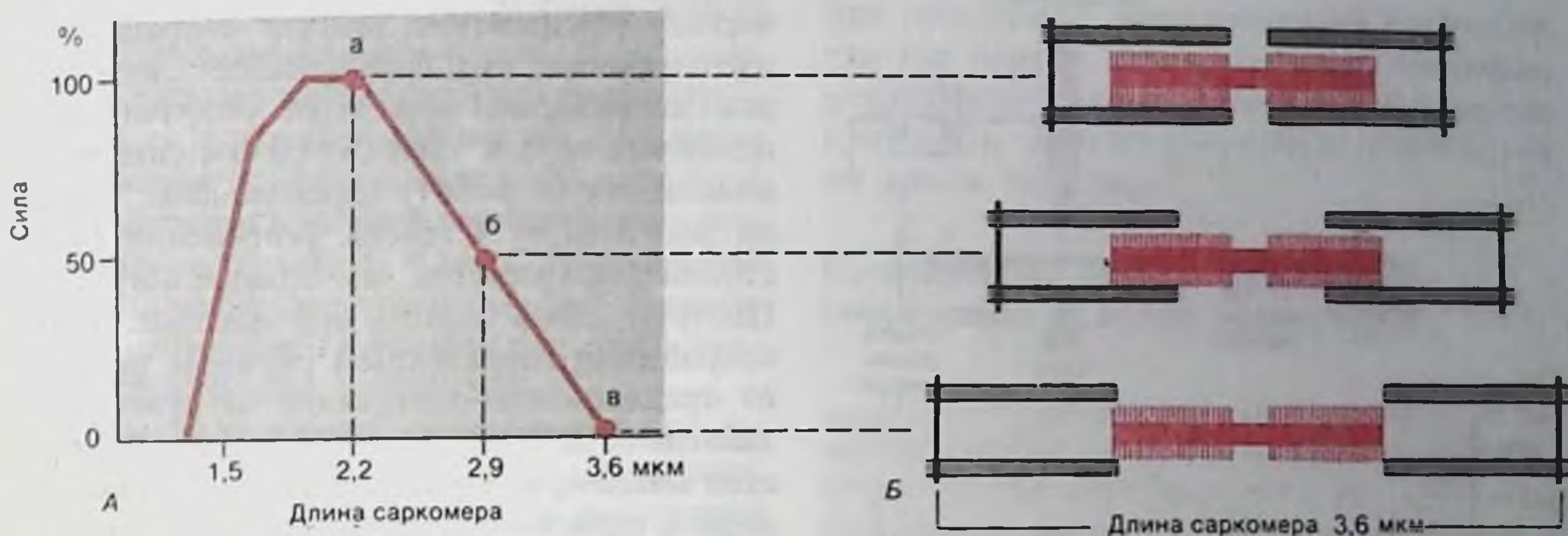


Рис. 2-12. Соотношение между силой сокращения, длиной саркомера и степенью перекрытия нитей. А. Развитие максимальной изометрической силы во время тетануса при разной длине мышечного волокна (длина отложена по абсциссе

в виде длины саркомера); по ординате — сила в % от максимальной силы при длине мышцы в состоянии покоя (длина саркомера 2,2 мкм). Б. Перекрытие миофибрилл и актиновых нитей при длине саркомера 2,2, 2,9 и 3,6 мкм [6].

электромеханического сопряжения при укорочении мышцы. Эти факторы обычно не позволяют мышцам укорачиваться до меньшей длины, чем 50–70% от их длины в покое (см. точки пересечения кривой изометрических максимумов с осью абсцисс на рис. 2-11). Если мышечные волокна растянуть больше, чем их длина в покое, то сократительная сила уменьшится, потому что нити актина вытягиваются из пучков нитей миозина. Так, при длине саркомера 2,9 мкм миофибриллы могут развивать только примерно 50% максимальной силы, так как зона перекрытия каждой миозиновой нити с актиновыми нитями составляет только половину от нормы и только половина головок миозина может прикрепляться к актину. Динамическое сопротивление растяжению, обусловленное эластичностью поперечных мостиков («мгновенная жесткость» по Хаксли [11]) при этом также уменьшается в 2 раза. При длине саркомера более 3,6 мкм кривая напряжения покоя и кривая изометрических максимумов совпадают (рис. 2-11); при этой длине миофибриллы уже не могут развивать активную силу, потому что актиновые и миозиновые нити не

перекрываются. Эти механические опыты подтверждают предположение, вначале чисто теоретическое, о том, что мышечная сила может развиваться только в результате взаимодействия актиновых и миозиновых нитей (т.е. путем образования поперечных мостиков) [6].

Соотношение между нагрузкой и укорочением мышцы

Изотоническое сокращение представляет собой укорочение мышцы при постоянном напряжении или нагрузке. Для регистрации укорочения изолированную покоящуюся мышцу подвешивают, закрепив одним концом в держателе. Другой конец соединяют с нагруженным рычажком (рис. 2-13), величина перемещения кончика которого пропорциональна укорочению мышцы. Груз пассивно растягивает покоящуюся мышцу. Соотношение между силой, растягивающей мышцу (нагрузка), и степенью растяжения мышцы можно представить на графике сила — напряжение в виде кривой напряжения покоя (рис. 2-13, а, см. также рис. 2-11). Когда на нагруженную, предварительно растя-

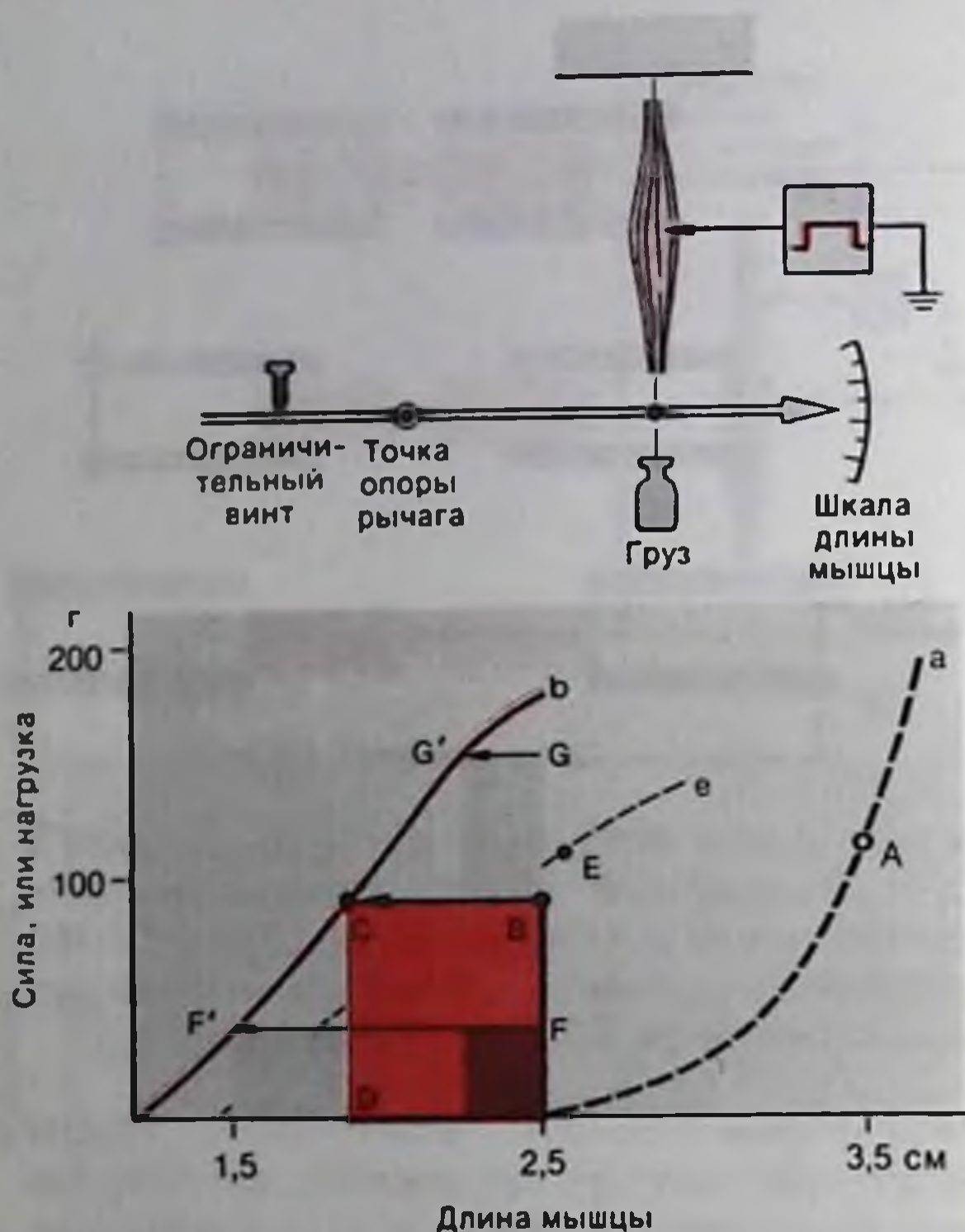


Рис. 2-13. Соотношение между нагрузкой и укорочением. Абсцисса: длина мышцы; ордината: сила мышцы, или нагрузка (груз 100 г соответствует силе 1 Н). Пассивное удлинение покоящейся мышцы лягушки (начальная длина $l_0 = 2,5$ см) при увеличении нагрузки (кривая напряжения покоя *a*). ОА – растяжение, вызываемое грузом 120 г. При изотоническом сокращении во время тетанического раздражения мышца, нагруженная весом 120 г, укорачивается до длины, отражаемой кривой изотонических максимумов «*e*» (АЕ). ОВС: изотоническое сокращение с запаздывающей нагрузкой при тетанусе с грузом 90 г состоит из начального изометрического напряжения (ОВ) с последующей фазой изотонического укорочения, во время которой нагрузка поднимается на 0,6 см (ВС); производимая работа соответствует площади ОBCD. Прямоугольники, затененные серым (ОGG' и OFF'), соответствуют мышечной работе, производимой при нагрузках 160 и 30 г. Груз весом 30 г поднят на высоту F – F'; груз весом 160 г – на высоту G – G'; *b* – кривая максимумов изотонического сокращения с запаздывающей нагрузкой. Вверху: установка для регистрации сокращения с запаздывающей нагрузкой или (без ограничительного винта) изотонического сокращения.

нутую мышцу (рис. 2-13) подается «тетаническое» раздражение, мышца сокращается изотонически; она поддерживает постоянное напряжение, при этом укорачиваясь, поднимая груз и таким образом совершая механическую работу (произведение груза на расстояние). Степень укорочения (расстояние) тем меньше, чем больше нагрузка. Поэтому длина мышцы при максимальном сокращении характерным образом зависит от предварительно заданной нагрузки; эту зависимость описывает кривая изотонических максимумов (рис. 2-13, *e*). Чтобы исследовать зависимость расстояния, на которое поднимается груз, от веса этого груза, исключив эффект предварительного растяжения, рассмотрим еще одну форму сокращения.

Сокращение с запаздывающей нагрузкой (afterloaded). Предварительное растяжение мышцы нагрузкой можно предотвратить, поддерживая груз перед сокращением или фиксируя положение рычажка с помощью ограничительного винта (рис. 2-13). В этом случае при тетаническом раздражении мышца сначала сокращается изометрически, сохраняя начальную длину по мере развития напряжения, достаточного для удержания груза. После этого происходит изотоническое сокращение, при котором груз поднимается от опоры с силой, эквивалентной силе тяжести, действующей на груз. При сокращении с запаздывающей нагрузкой расстояние, на которое поднимается груз, будет тем больше, чем меньше груз. Поэтому длина мышцы в момент пика сокращения при легком грузе короче, чем при тяжелом. График «длина – напряжение» в системе прямоугольных координат, где по оси абсцисс отложена конечная длина, а по оси ординат – нагрузка (или мышечное напряжение, или сила), дает кривую максимумов сокращений с запаздывающей нагрузкой (рис. 2-13, *b*), которая лежит существенно выше кривой *e* для изотонических максимумов и почти совпадает с кривой изометрических максимумов на

рис. 2-11, II. Близкое соответствие между изометрическими максимумами и максимумами сокращений с запаздывающей нагрузкой не является случайным; ведь во время сокращения с запаздывающей нагрузкой саркомеры нагруженной мышцы могут укорачиваться только до длины, при которой максимальная мышечная сила (изометрически возможная) по крайней мере равна противодействующей силе груза.

Мышечная работа, выполняемая при тетаническом сокращении с запаздывающей нагрузкой, равна произведению расстояния (величины укорочения мышцы) на вес груза; она представлена площадью четырехугольника на графике длина — напряжение (рис. 2-13), стороны которого соответствуют развиваемой силе и величине укорочения.

Из рис. 2-13 ясно, что работа, выполняемая с умеренной нагрузкой (площадь OBCD), больше, чем работа при очень большой или маленькой нагрузках (площади, затушеванные серым); работа равна нулю, если нагрузка равна максимальной изометрической силе или если мышца укорачивается без нагрузки.

При одиночном сокращении соотношение между нагрузкой и работой очень близко к только что описанному (см. табл. 2-5). Однако нужно иметь в виду, что при одиночных сокращениях с запаздывающей нагрузкой расстояние и работа меньше, чем

Таблица 2-5. Влияние нагрузки на величину укорочения и на производимую работу

Нагрузка, г	3	5	9
Укорочение, см	0,5	0,36	0,12
Работа, г·см	1,5	1,8	1,1
Длительность сокращения, с	0,55	0,48	0,4

Данные для одиночных изотонических сокращений с запаздывающей нагрузкой портняжной мышцы длиной 3 см при 0°C. Сила изометрического сокращения: 0,12 Н (см. [15]).

при тетанусах с запаздывающей нагрузкой, так как период активации при одиночном сокращении слишком мал, чтобы могло произойти такое же укорочение мышцы, как во время тетануса.

Соотношение между скоростью сокращения и силой (нагрузкой)

При изотонической тетанической активации мышцы от нагрузки зависит не только величина укорочения, но и его скорость; чем меньше нагрузка, тем больше величина укорочения в единицу времени (рис. 2-14). Ненагруженная мышца укорачивается с максимальной скоростью.

Максимальная (без нагрузки) скорость укорочения саркомера соответствует максимальной скорости скольжения нитей относительно друг друга. Чем быстрее поперечные мостики расщепляют АТФ и взаимодействуют с актином, тем выше скорость элементарного акта скольжения миофибрилл. Для медленных тонических волокон, например в поздних мышцах, характерен миозин с низкой АТФазной активностью, который отличается по составу от имеющего высокую АТФазную активность миозина быстрых волокон, участвующих главным образом в движениях. Недавно было показано, что быстрые волокна могут превращаться в медленные. Баллер и Экклс производили перерезку двигательных аксонов медленной и быстрой мышцы и меняли местами нервные окончания при их реимплантации в мышцах. Через несколько недель, когда происходила перекрестная иннервация, исходно быстрая мышца начинала сокращаться медленно, а исходно медленная мышца — быстро. Поскольку саркомеры располагаются в миофибриллах последовательно, их укорочение носит аддитивный характер, так что при одной и той же скорости укорочения саркомера длинная мышца будет сокращаться быстрее, чем короткая. Так, портняжная мышца лягушки сокращается со скоростью всего лишь 0,2 м/с (т. е. примерно 10 длин мышцы в 1 с), причем каждый саркомер длиной примерно по 2 мкм укорачивается до длины 1 мкм за 50 мс. Мышцы руки человека, которые гораздо длиннее, укорачиваются со скоростью 8 м в 1 с.

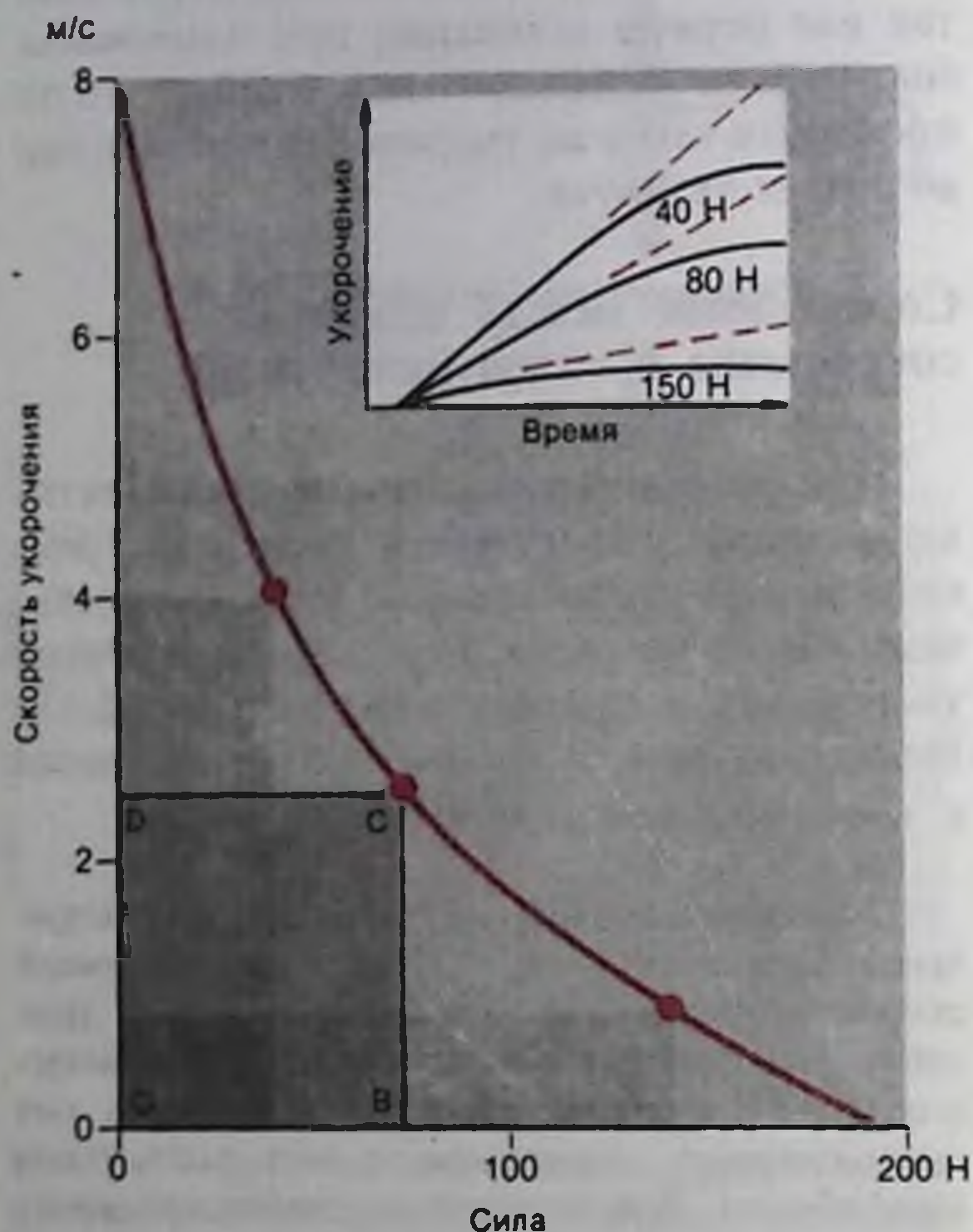


Рис. 2-14. Соотношение между силой и скоростью сокращения. Ордината: скорость укорочения мышцы руки человека, м/с. Абсцисса – нагрузка на мышцу, выраженная через мышечную силу (Н), которая требуется для удержания нагрузки. Площадь OBCD соответствует оптимальной механической мощности при скорости сокращения 2,5 м/с. Прямоугольники, затененные светло-серым, соответствуют мощности при нагрузках 4 и 14 кг [19]. На врезке: временной ход изотонического сокращения с запаздывающей нагрузкой. Прерывистыми линиями показан наклон кривой, соответствующий скорости укорочения.

Как показывает рис. 2-14, график снижения скорости сокращения с увеличением нагрузки имеет вид гиперболы (соотношение сила – скорость по Хиллу), причем скорость достигает примерно 1/5 максимальной скорости (наблюдаемой при сокращении без нагрузки), когда относительная нагрузка мышцы становится эквивалентной полови-

не максимальной силы для изометрических условий. Если нагрузка равна изометрической силе, мышца вообще не укорачивается. При еще более значительных нагрузках она растягивается (на этом основан тормозный эффект мышц при ходьбе под гору).

Поскольку сократительная сила, которую должна развивать мышца при укорочении, равна нагрузке, соотношение нагрузка – скорость, описанное Хиллом, предполагает соответствующее соотношение между силой сокращения и скоростью укорочения. Во время быстрого укорочения мышца развивает меньшую сократительную силу, чем при медленном укорочении или после предварительного растяжения. Это свойство объясняет известный каждому факт, что быстрые «легкие» движения возможны, только если требуется небольшая сила, т.е. когда мышцы не нагружены (могут свободно двигаться), и, наоборот, максимальная мышечная сила развивается при медленных движениях, например когда передвигают большой предмет. Тяжелый вес можно поднять или толкнуть, если это вообще возможно, только очень медленно. Это вполне совместимо со способностью человека произвольно менять скорость мышечного сокращения. Например, когда все волокна в мышце участвуют в поднимании данного груза, относительная нагрузка на каждое активное мышечное волокно получается меньше и, следовательно, скорость их сокращения больше, чем в том случае, если активна лишь часть волокон. Таким образом, мы можем увеличить скорость укорочения мышцы при одной и той же нагрузке за счет вовлечения дополнительного количества двигательных единиц.

Мощность мышцы равна произведению мышечной силы на скорость укорочения. Если взять в качестве примера мышцу руки человека (рис. 2-14), то максимальная мощность (200 Вт) будет при скорости сокращения 2,5 м/с. На данном графике мощность представлена площадью прямоугольника, стороны которого соответствуют силе

и скорости. Здесь «графически» показано, что мощность выше при умеренных нагрузках (площадь OBCD) и скоростях сокращения, чем в экстремальных условиях (прямоугольники, затушеванные светло-серым). Этот принцип воплощается на практике, когда при езде на велосипеде применяют подходящую передачу или, поднимаясь в гору, идут по зигзагообразной тропе.

2.4 Энергетика мышцы

Теплота, выделяемая мышцей, и энергетический метаболизм. При активации мышцы повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ведет к сокращению и усиленному расщеплению АТФ; при этом интенсивность метаболизма мышцы возрастает в 100–1000 раз. В соответствии с первым законом термодинамики (закон сохранения энергии) химическая энергия, преобразуемая в мышце, должна быть равна сумме механической энергии (мышечной работы) и теплообразования. Даже в отсутствие физически измеримой работы (например, во время устойчивого изометрического тетануса) в мышце происходит непрерывное преобразование химической энергии в тепло (теплота изометрического сокращения) со скоростью, которая пропорциональна длительности тетануса и развиваемому напряжению. Даже при изометрическом сокращении поперечные мостики миозина находятся в состоянии непрерывной циклической активности и «внутренняя» работа, связанная с расщеплением АТФ и теплообразованием, достигает больших значений. Именно по этой причине такая «пассивная деятельность», как «стойка смирно», бывает утомительна. Когда мышца поднимает груз и таким образом совершает внешнюю работу, происходит расщепление дополнительного количества АТФ. Следовательно, дополнительный метаболизм пропорционален произведенной работе (эффект Фенна).

Эффективность. Гидролиз одного моля

АТФ обеспечивает около 48 кДж энергии. Но лишь около 40–50% этой энергии преобразуется в механическую энергию работы. Остальные 50–60% превращаются в тепло в начале (начальная теплота) и во время сокращения мышцы, температура которой при этом несколько увеличивается. Таким образом, эффективность элементарного преобразования АТФ в миофибриллах составляет около 40–50%. Однако в естественных условиях механическая эффективность мышечной деятельности обычно гораздо ниже – около 20–30%, так как во время и после сокращения вне миофибрилл идут процессы, требующие затраты энергии. Эти процессы, например активность ионных насосов и окислительная регенерация АТФ, сопровождаются значительным теплообразованием (теплота восстановления). Чем больше произведенная работа, тем больше образуется тепла и более значительна затрата источников энергии (углеводов и жиров) и кислорода. Такая закономерность, кстати, объясняет усталость, усиленное потоотделение и одышку, которые мы испытываем при подъеме в гору, но не при спуске.

Энергетический метаболизм. Во время стационарной длительной мышечной деятельности аэробная регенерация АТФ происходит главным образом за счет окислительного фосфорилирования. Необходимая для синтеза энергия поступает в результате окисления углеводов или жиров. Система находится в стационарном состоянии, при котором скорость образования АТФ равна скорости его расщепления, так что внутриклеточные уровни АТФ (~ 5 ммоль/л) и креатинфосфата (~ 30 ммоль/л) постоянны. При выполнении спортивных упражнений, требующих выносливости, скорость расщепления АТФ, от которой непосредственно зависит мощность, часто возрастает в 100 или даже в 1000 раз по сравнению с состоянием покоя. Стационарное состояние, а следовательно, и продолжительная деятельность возможны только в том случае, если скорость ресинтеза АТФ

в результате окислительного фосфорилирования может увеличиться в соответствии с повышенным его потреблением. Такое увеличение сказывается на метаболизме следующим образом: потребление O_2 в мышечной ткани возрастает в 50–100 раз по сравнению с состоянием покоя, потому что для образования одного моля АТФ требуется примерно три моля O_2 . Соответственно возрастает и скорость расщепления гликогена в мышце, поскольку каждая единица глюкозы в составе гликогена обеспечивает только 39 моль АТФ.

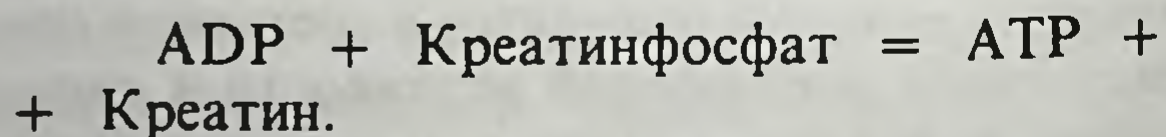
Усиление метаболизма, поддерживающее активное состояние мышцы, безусловно, требует более быстрого поступления кислорода и глюкозы. За счет местного расширения кровеносных сосудов (рабочая гиперемия) скорость кровотока в мышце может увеличиться в 20 раз; минутный объем сердца, частота пульса и минутный дыхательный объем возрастают в 2–3 раза. Не существует общего правила относительно того, какой именно из этих факторов является критическим при мышечной работе. Таким фактором может оказаться кровоток или активность митохондриальных ферментов, которая определяет скорость окислительного расщепления глюкозы; роль последнего фактора, например, выступает на первый план во время бега тренированного стайера со скоростью порядка 6 м/с [2].

Предел, характерный для продолжительной работы, может быть превзойден при кратковременном усилии — например, при финальном рывке во время соревнований по бегу, — если происходит расщепление *дополнительного* количества гликогена *анаэробным* путем, посредством гликолиза (табл. 2-1). Во время этой реакции образование АТФ происходит в 2–3 раза быстрее, и механическая энергия, производимая мышцей, в 2–3 раза больше, чем при длительной работе, обеспечиваемой аэробными механизмами. Спринтер может бежать почти в 2 раза быстрее (~ 10 м/с), чем стайер.

Предельное время для такой усиленной работы составляет примерно 30 с из-за ограниченности резервов анаэробной энергии, требуемой для поддержания высокой скорости образования АТФ и накопления в клетке и в крови молочной кислоты, образующейся при гидролизе АТФ; в конечном итоге развивается метаболический ацидоз, который ограничивает работоспособность и вызывает утомление.

Анаэробные процессы необходимы для краткосрочного снабжения энергией не только при непродолжительном максимальном физическом усилии, но и в начале длительной мышечной деятельности, потому что требуется некоторое время на то, чтобы приспособить уровень окислительного метаболизма (так же как и гликолиза) к возросшим требованиям. Таким образом, стационарное состояние, когда в единицу времени путем окислительного фосфорилирования образуется столько же АТФ, сколько его расщепляется под действием АТФазы, наступает только через 0,5–2 мин. Лишь после этого периода метаболической перестройки изнемогающий бегун может получить «второе дыхание».

Однако пока не наступит стационарное состояние, ресинтез АТФ происходит за счет реакции Ломана, из ADP и креатинфосфата (табл. 2-1), с такой скоростью, что внутриклеточный уровень АТФ остается практически постоянным:



На фоне этой реакции внутриклеточный уровень *креатинфосфата* падает до тех пор, пока аэробное образование АТФ не достигнет достаточно большой скорости, чтобы удовлетворить существующую на данный момент потребность в АТФ. Запас креатинфосфата обычно не пополняется, пока не закончится сокращение, и тогда реакция Ломана пойдет в обратном направлении; в первые минуты восстановления требуемый АТФ обеспечивается за счет окисли-

тельного фосфорилирования, т.е. реакции с потреблением кислорода. Согласно Хиллу, потребление O_2 покрывает кислородную задолженность; с точки зрения Уилки, оно приблизительно соответствует тому количеству энергии, которое было преобразовано анаэробным путем в начале или во время деятельности мышцы и не компенсировалось за счет аэробного процесса образования энергии [2]. Кислородная задолженность, которая целиком обусловлена гидролизом (анаэробным) креатинфосфата, может достигать 4 л; образование энергии путем гликолиза во время предельного физического усилия (см. выше) увеличивает задолженность до 20 л, поскольку образовавшаяся и поступившая в кровь молочная кислота (до 1,5 г/л) может элиминироваться только за счет процессов, идущих с поглощением кислорода. Часть лактата окисляется в миокарде, а некоторое количество (преимущественно в печени) используется для синтеза гликогена (см. учебники по биохимии).

2.5 Гладкая мышца

Гладкомышечные клетки имеют веретенообразную форму, длину $\sim 50\text{--}400$ мкм и толщину $2\text{--}10$ мкм. Соединенные особыми межклеточными контактами (десмосомами), они образуют сеть, в которую вплетаются коллагеновые волокна. Благодаря нерегулярному распределению миозиновых и актиновых нитей гладкомышечные клетки лишены поперечной исчерченности, которая характерна для сердечной и скелетной мышц. Гладкомышечные клетки укорачиваются в результате относительного скольжения нитей, но скорости скольжения и скорость расщепления АТФ в $100\text{--}1000$ раз меньше, чем в поперечнополосатых мышцах. Благодаря этому гладкие мышцы особенно хорошо приспособлены для длительного стойкого сокращения без утомления и с небольшой затратой энергии. Сократительное напряжение на единицу площади

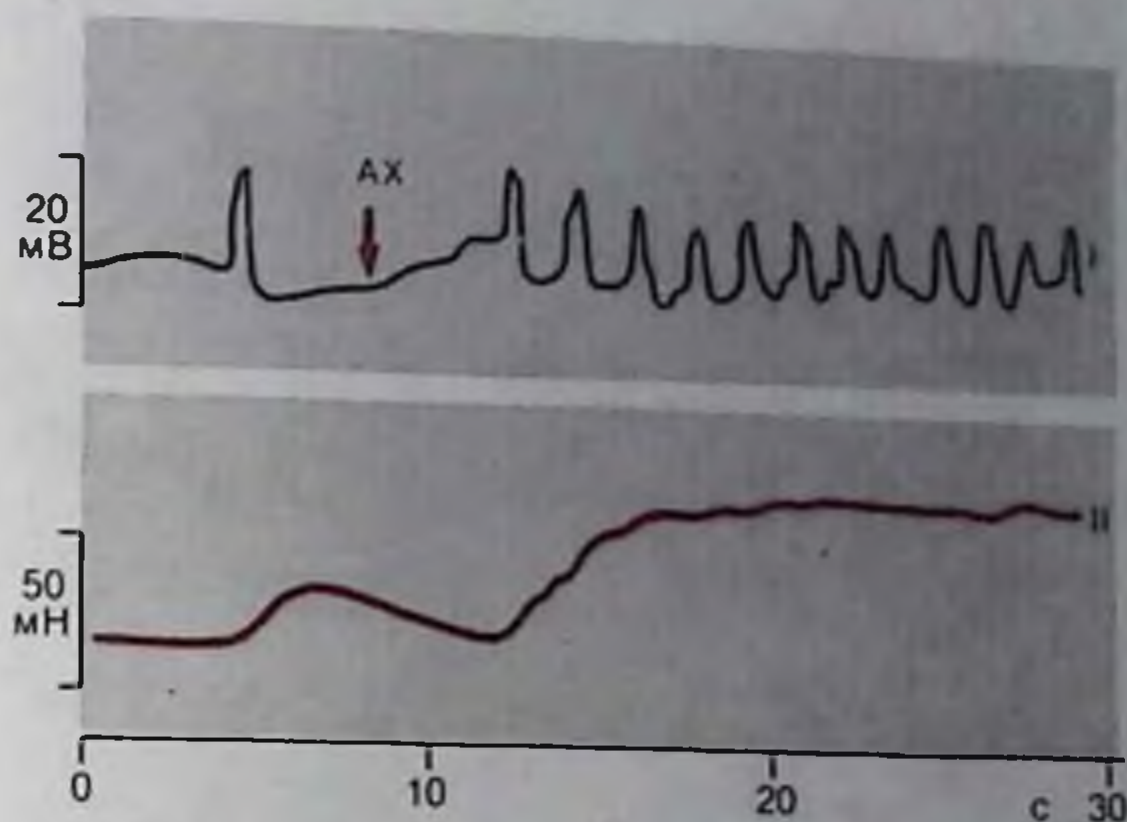


Рис. 2-15. Спонтанные потенциалы действия (I) вызывают в изолированном препарате *taenia coli* одиночное сокращение. При нанесении ацетилхолина (стрелка) частота потенциалов действия возрастает; одиночные сокращения сливаются в тетанус; II — временной ход мышечного напряжения.

поперечного сечения мышцы одинаково в гладких и в скелетных мышцах ($30\text{--}40$ Н/см²), и при длительном напряжении они могут удерживать одинаковую нагрузку. Однако энергия, расходуемая гладкой мышцей во время такого процесса, в $100\text{--}500$ раз меньше, если оценивать по потреблению кислорода [17].

Многочисленная активность мышц, обладающих спонтанной активностью. В гладких мышцах кишечника (например, *taenia coli*) одиночное сокращение, вызываемое потенциалом действия, продолжается несколько секунд (рис. 2-15). Следовательно, два сокращения с интервалом менее 2 с накладываются друг на друга, а при частотах ниже 1 Гц сокращения сливаются в более или менее гладкий тетанус (тетанообразный «тонус»), который отличается от тетануса поперечнополосатых мышц только низкой частотой слияния одиночных сокращений и низкой частотой сопровождающих его потенциалов действия. «Тонус» имеет многогенную природу; в отличие от скелетной мышцы гладкая мышца кишечника, мочевого пузыря, желудка и матки развивает спонтанные

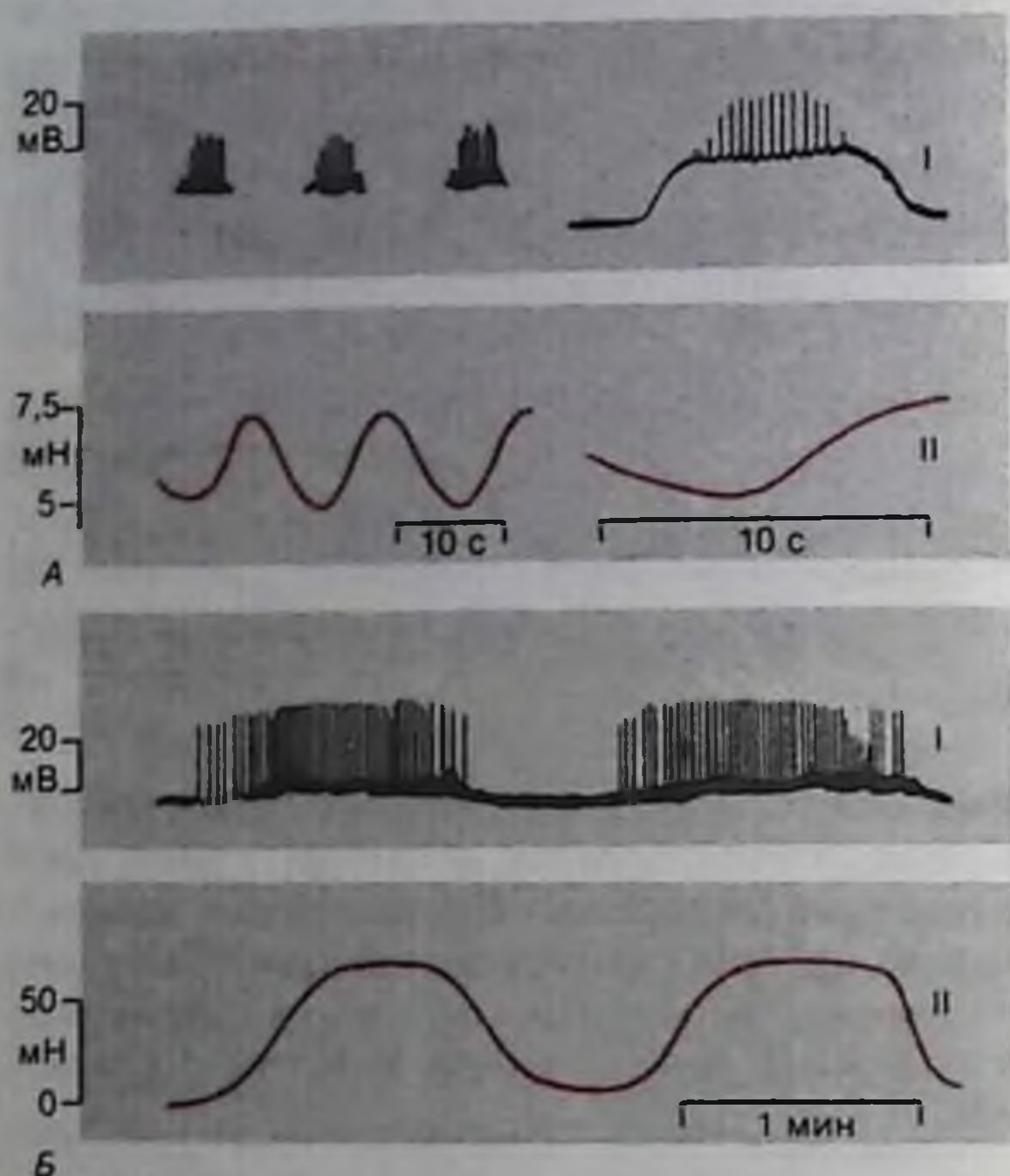


Рис. 2-16. Фазная ритмическая активность гладкой мышцы. А. Мышца антрального отдела желудка; ритмические волны деполяризации мембранного потенциала с накладывающимися на них «залпами спайков» (I) вызывают флуктуации тонуса мышцы (II). Б. Таenia coli; I – электрическая активность; II – ритмические сокращения (по Golenhofen).

тетанообразные сокращения в условиях ее изоляции и денервации и даже после блокады нейронов интрамуральных ганглиев.

Таким образом, потенциалы действия не обусловлены передачей к мышце нервных импульсов. Другими словами, они имеют не нейрогенное, а миогенное (как в сердце) происхождение.

Миогенное возбуждение возникает в пейсмекерных клетках, которые идентичны другим мышечным клеткам по структуре, но отличаются по электрофизиологическим свойствам, а именно: препотенциалы, или пейсмекерные потенциалы, деполяризуют мембрану до порогового уровня, так что возникает потенциал действия. Благодаря

входу катионов (главным образом Ca^{2+}) мембрана деполяризуется до нулевого уровня, а затем в течение нескольких миллисекунд наблюдается овершут до +20 мВ. За реполяризацией следует новый препотенциал, который вызывает еще один потенциал действия. Величина периода между пейсмекерными потенциалами действия зависит как от скорости деполяризации во время препотенциалов, так и от разницы между исходным мембранным потенциалом и пороговым потенциалом. В опыте, представленном на рис. 2-15, пейсмекерный мембранный потенциал высок (в пределах от -50 до -70 мВ) и частота разряда низка. При нанесении ацетилхолина на препарат taenia coli (мышца толстой кишки; см. разд. 6.1) пейсмекерные клетки деполяризуются до околопорогового уровня и частота потенциалов действия возрастает. Иницируемые ими сокращения сливаются, образуя почти гладкий тетанус. Чем выше частота потенциалов действия, тем более слитным является тетанус и тем сильнее сокращение, которое возникает в результате суммации одиночных сокращений. И наоборот, нанесение на taenia coli норадреналина гиперполяризует мембрану и таким образом снижает частоту потенциалов действия и величину тонуса. Таковы механизмы, лежащие в основе модуляторных влияний вегетативной нервной системы и ее медиаторов на спонтанную активность пейсмекеров. Такие модуляторные влияния участвуют в регуляции перистальтики кишечника (см. разд. 6.1).

Возбуждение распространяется по мышце через особые плотные контакты (нексусы) между плазматическими мембранами соседних мышечных клеток. Эти низкоомные области контактов обеспечивают электротоническое распространение деполяризации от возбужденных клеток к соседним. Как только местный ток, протекающий через нексус, деполяризует мембрану до порогового уровня, возникнет потенциал действия, который в свою очередь вызывает

возбуждение в других соединенных электро-тоническими контактами клетках. Таким путем активность распространяется по всей мышце со скоростью около 5–10 см/с; мышца ведет себя как единая функциональная единица, почти синхронно воспроизводя активность своего пейсмекера.

Миогенные ритмы. Флуктуации миогенного тонуса с периодами, длящимися несколько секунд или минут (например, маятникообразные и сегментарные движения тонкой кишки – см. разд. 26.1), обусловлены спонтанными изменениями активности пейсмекерных клеток. Когда мембрана пейсмекерной клетки находится в состоянии деполяризации в течение нескольких секунд или минут, возникает разряд потенциалов действия, который ведет к тетаническому сокращению.

Golenhofen различает относительно короткие органоспецифические ритмы и более длительные минутные ритмы («медленные волны»). В гладких мышцах антрального отдела желудка (рис. 2-16, А) медленные волны короче и выше, чем в *taenia coli* (рис. 2-16, Б). Пока неясно, вызваны ли медленные колебания мембранного потенциала (волны деполяризации) ритмической активностью или электрогенным натриевым насосом.

Реакции гладких мышц на растяжение. В отличие от скелетных большинство гладких мышц при растяжении ведут себя не как более или менее эластичные структуры, а как пластические или вязкоэластичные образования. После начального подъема напряжения, обусловленного эластическими свойствами, гладкая мышца развивает пластическую податливость; во время этой фазы, которая наблюдается после растяжения, напряжение падает, вначале быстро, а затем медленнее (рис. 2-17). Благодаря своей *пластичности* гладкая мышца может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии. Так, например, пластичность мочевого пузыря по мере его наполнения предотвращает из-

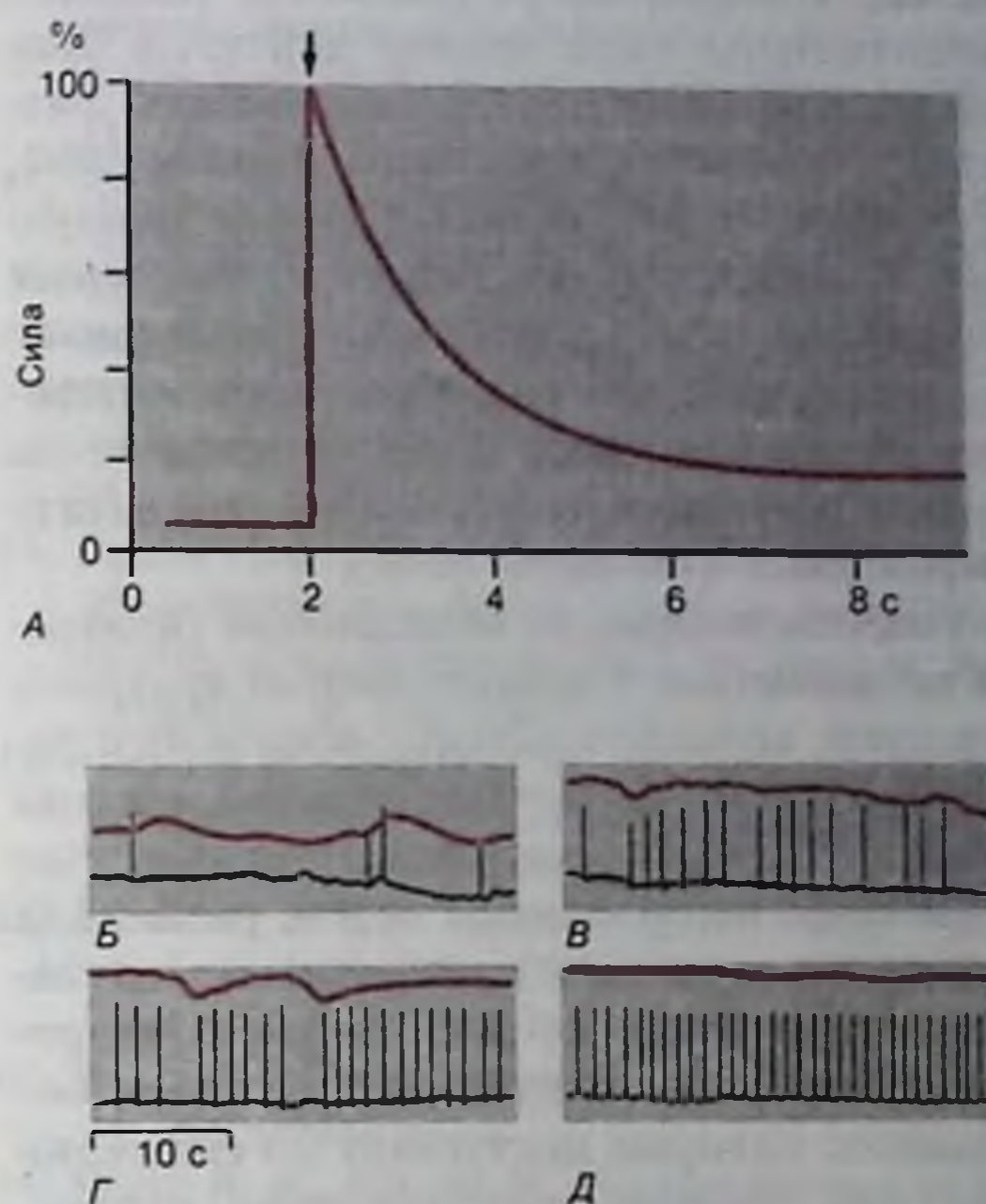


Рис. 2-17. А. Вязкоэластические свойства гладкой мышцы; при растяжении мышцы (стрелка) ее напряжение резко возрастает; в результате пластической или вязкоэластической податливости мышцы ее напряжение в фазу после растяжения падает квазиэкспоненциально. Б–Д. Сокращение гладкой мышцы, вызываемое ее растяжением. Регистрация мембранного потенциала в одиночной клетке (черные линии) и силы (красные линии) в полоске *taenia coli* до (Б) и после (В–Д) увеличивающегося пассивного растяжения [4]. Б. Препарат до растяжения; низкочастотные потенциалы действия, сопровождаемые одиночными сокращениями. В–Д. Растяжение вызывают разряды потенциалов действия; одиночные сокращения сливаются, образуя неполный (В, Г) или полный (Д) тетанус.

быточное повышение внутрипузырного давления.

Во многих случаях сильное растяжение ведет к активации сокращения (рис. 2-17), которое происходит на фоне только что описанных пассивных процессов. Сокращение обусловлено нарастающей при растяжении мышцы деполяризацией пейсмекерных

клеток, которая сопровождается повышением частоты потенциалов действия. Как говорилось выше, повышение частоты разряда усиливает сокращение. Сокращение, индуцируемое растяжением, играет важную роль в *ауторегуляции* тонуса кровеносных сосудов (см. разд. 18.8), а также обеспечивает автоматическое опорожнение наполняющегося мочевого пузыря в тех случаях, когда нервная регуляция отсутствует в результате повреждения спинного мозга.

Гладкие мышцы, не обладающие спонтанной активностью. Гладкие мышцы артериол и артерий, мышцы семенных протоков и радужки, а также ресничные мышцы обычно обладают слабой спонтанной активностью или вообще не проявляют ее (см. разд. 18.8). В отличие от мышц кишечника их активность часто имеет не миогенную, а нейрогенную природу, будучи обусловлена импульсами, которые поступают по снабжающим эти мышцы вегетативным нервам. Различие обусловлено структурной организацией мышц. Нексусы, которые обеспечивают электротоническую связь между клетками, в этих мышцах представлены скудно, и многие мышечные клетки образуют синаптические контакты с иннервирующими их нервными волокнами (см. разд. 6.1). Медиаторные вещества, которые высвобождаются при поступлении нервного импульса, достигают эффекторных клеток путем диффузии и активируют их. В мышечных клетках семенных протоков и артериол, например, при этом возникают нейрогенные препотенциалы, за которыми следуют потенциалы действия, вызывающие тетаноподобное сокращение. При нанесении прямо на изолированную мышцу сосуда норадреналин вызывает стойкое сокращение (*контрактуру*): мембрана клетки (за исключением гладкомышечных клеток легочных и ушных артерий) находится в деполаризованном состоянии в течение всего периода действия норадреналина.

Электромеханическое сопряжение. Возбуждение гладкомышечных клеток вызывает

либо увеличение входа Ca^{2+} через мембрану клетки, либо высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ. В обоих случаях в результате повышается концентрация Ca^{2+} в саркоплазме и, следовательно, активируются сократительные структуры [5]. Подобно сердечной и скелетным мышцам, гладкие мышцы всегда расслабляются, если концентрация Ca^{2+} падает ниже 10^{-8} моль/л. Однако их расслабление является более медленным, поскольку процесс поглощения Ca^{2+} слабо развитым саркоплазматическим ретикулулом или удаления Ca^{2+} через мембрану клетки идет медленнее. Удаление Ca^{2+} ведет к расщеплению фосфата функционально важной группы фосфата пептидной цепи миозина. Дефосфорилированные головки миозина теряют способность образовывать поперечные мостики с актином. В начале сокращения ионы Ca^{2+} , высвобожденные из саркоплазматического ретикулума, активируют вместе с Са-связывающим белком *кальмодулином* особый фермент (киназу легких цепей миозина), который переносит фосфатную группу с АТФ на миозин, инициируя взаимодействие актина с миозином, а значит, и сокращение. Пока неясно, участвует ли в активации сокращения гладкой мышцы наряду с этим процессом механизм, подобный связыванию Ca^{2+} с тропонином. Не выяснено также, каким образом циклический аденозинмонофосфат (сАМФ), образующийся в гладкомышечной клетке, понижает ее тонус. Возможно, сАМФ подавляет активность киназы легких цепей миозина или усиливает поглощение Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулулом.

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Carlson F. D., Wilkie D. R. Muscle Physiology, Englewood Cliff, N. J. Prentice Hall, 1974.
2. Wilkie D. R. Muscle, London, Edward Arnold, 1976.

Статьи и обзоры

3. *Blinks J. R., Rüdel R., Taylor S. R.* Calcium transients in isolated amphibian skeletal muscle fibres: Detection with aequorin, *J. Physiol.*, **277**, 291–323 (1978).
4. *Bülbring E., Brading A. F., Jones A. W., Tomita T.* Smooth Muscle, London, Edward Arnold, 1970.
5. *Casteels R., Godfraind T., Rüegg J. C.* Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, Amsterdam, Elsevier North Holland, 1977.
6. *Gordon A. M., Huxley A. F., Julian F. J.* The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres, *J. Physiol. (Lond.)*, **184**, 170 (1966).
7. *Hasselbach W.* Relaxing factor and the relaxation of muscle, *Progr. Biophys. mol. Biol.*, **14**, 167–222 (1964).
8. *Huxley A. F., Taylor R. E.* Local activation of striated muscle fibres, *J. Physiol. (Lond.)*, **144**, 426 (1958).
9. *Huxley A. F.* Muscular contraction, *J. Physiol. (Lond.)*, **241**, 1–43 (1974).
10. *Huxley H. E., Hanson J.* Changes in the cross-striation of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation, *Natura*, **173**, 973 (1954).
11. *Huxley H. E.* The mechanism of muscular contraction, *Science*, **164**, 1356 (1969).
12. *Huxley H. E.* Structural changes in the actin and myosin containing filaments during contraction, *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **37**, 361 (1973).
13. *Huxley H. E., Simmons R. M., Faruki A. R., Kress M., Bordas J., Koch M. H. J.* Msec time resolved change in X-ray reflections from contracting muscle during rapid mechanical transients, recorded using synchrotron radiation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 2297 (1981).
14. *Infante A. A., Davies R. E.* Adenosine triphosphate breakdown during a single isotonic twitch of frog sartorius muscle, *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **9**, 410 (1962).
15. *Jewell B. R., Wilkie D. R.* An analysis of the mechanical components in frog striated muscle, *J. Physiol. (Lond.)*, **143**, 515 (1958).
16. *Mannherz H. G., Schirmer R. H.* Die Molekularbiologie der Bewegung, *Chemie in unserer Zeit*, **6**, 165–202 (1970).
17. *Rüegg J. C.* Smooth muscle tone, *Physiol. Rev.*, **51**, 201 (1971).
18. *Weber H. H., Potzehl H.* The transference of the muscle energy in the contraction cycle, *Progr. Biophys. mol. Biol.*, **4**, 61 (1954).
19. *Wilkie D. R.* The relation between force and velocity in human muscle, *J. Physiol.*, **110**, 249–280 (1950).

3 Межклеточная передача возбуждения

Р. Шмидт

Соединение между окончанием аксона и нервной клеткой, мышечной клеткой или клеткой железы получило название **синапс**, которое было дано Шеррингтоном в конце прошлого – начале нынешнего века. У млекопитающих – а значит, и у человека – обычно встречаются химические синапсы. В синапсах этого типа при поступлении потенциала действия к окончанию аксона там освобождается химическое вещество, которое вызывает *возбуждение* или *торможение* в мембране соседней клетки. Электрические синапсы встречаются относительно редко; здесь потенциал действия аксона вызывает *возбуждение* или *торможение* в соседней клетке без вмешательства процесса химической передачи. В обоих типах синапсов, химическом и электрическом, сигналы почти всегда передаются только от пресинаптического (аксонного) участка к постсинаптической области соседней клетки. Таким образом, синапс работает по принципу клапана.

В нормальных условиях мембраны пресинаптической и постсинаптической области отделены друг от друга *синаптической щелью* шириной 10–50 нм (100–500 Å). Расчеты показывают, что при такой ширине щели электрическая передача возбуждения практически невозможна из-за значительной потери тока во внеклеточной среде [10]. Поэтому химическая передача представляет собой необходимый усиливающий механизм.

Синапсы играют решающую роль в функции мозга по следующим причинам. *Во-первых*, если бы синапсы не работали по принципу клапана, едва ли была бы возможна упорядоченная деятельность центральной нервной системы.

Во-вторых, эффективность синапсов мо-

жет подвергаться модификации; например, передача происходит лучше при частом использовании синапсов, чем при более редком или при полном их бездействии (см. разд. 4.1). Таким образом, синапсы обладают определенной степенью *пластичности* и поэтому участвуют в таких функциях, как *научение* и *память*. *В-третьих*, синапсы являются точкой приложения многих фармакологических веществ, начиная от блокаторов нервно-мышечной передачи и кончая психомиметическими средствами (см. примеры в разд. 3.1 и 6.6).

3.1 Нервно-мышечное соединение. Химический синапс

Структурные элементы концевой пластинки

Аксоны мотонейронов, расположенных в передних рогах спинного мозга (двигательные аксоны), образуют синапсы с волокнами скелетных мышц. Благодаря своей форме они называются *нервно-мышечными концевыми пластинками*. Они имеют все типичные морфологические характеристики *химических синапсов* (рис. 3-1). *Пресинаптические окончания* отделены от *субсинаптической мембраны* постсинаптической области *синаптической щелью*. При электронной микроскопии *субсинаптическая* (постсинаптическая) мембрана химического синапса обычно выглядит несколько толще, чем остальная постсинаптическая мембрана вне синаптической области. Кроме того, мембрана нервно-мышечной концевой пластинки образует регулярные *субсинаптические*

складки, которые значительно увеличивают площадь поверхности субсинаптической мембраны по сравнению с пресинаптическим окончанием (более подробно см. [1, 9, 10, 13, 23]).

Пресинаптическое окончание содержит митохондрии, а также множество субмикроскопических структур округлой формы, которые называются синаптическими пузырьками. Пузырьки диаметром около 50 нм особенно многочисленны вблизи синаптической щели, около участков утолщения аксоплазматической мембраны. Эти утолщенные участки противостоят устьям субсинаптических складок. Такая электронномикроскопическая картина уже сама по себе позволяет предполагать, что пузырьки содержат медиатор, который во время возбуждения высвобождается в синаптическую щель; возможно, высвобождение происходит главным образом напротив субсинаптических складок. Имеется также небольшое количество так называемых окаймленных пузырьков, роль которых обсуждается в разд. 3.1; (см. также рис. 3-7, Д).

Потенциал концевой пластинки

Регистрация потенциалов концевой пластинки. На рис. 3-2, А показана экспериментальная процедура для исследования синаптической передачи в нервно-мышечном препарате *in vitro*. Когда интактный препарат находится в нормальном физиологическом растворе (раствор Тироде), раздражение двигательного аксона, иннервирующего мышечную клетку, ведет к генерации распространяющегося потенциала действия (рис. 3-2, Б), который в свою очередь вызывает сокращение мышечного волокна. Если к раствору добавляют немного (порядка 10^{-7} – 10^{-6} г/мл) яда кураре, который индейцы использовали при изготовлении отравленных стрел, начальная деполяризация мембраны едва достигает порога (рис. 3-2, В) (или вообще не достигает его (рис. 3-2, Г)), и мембранный потенциал через

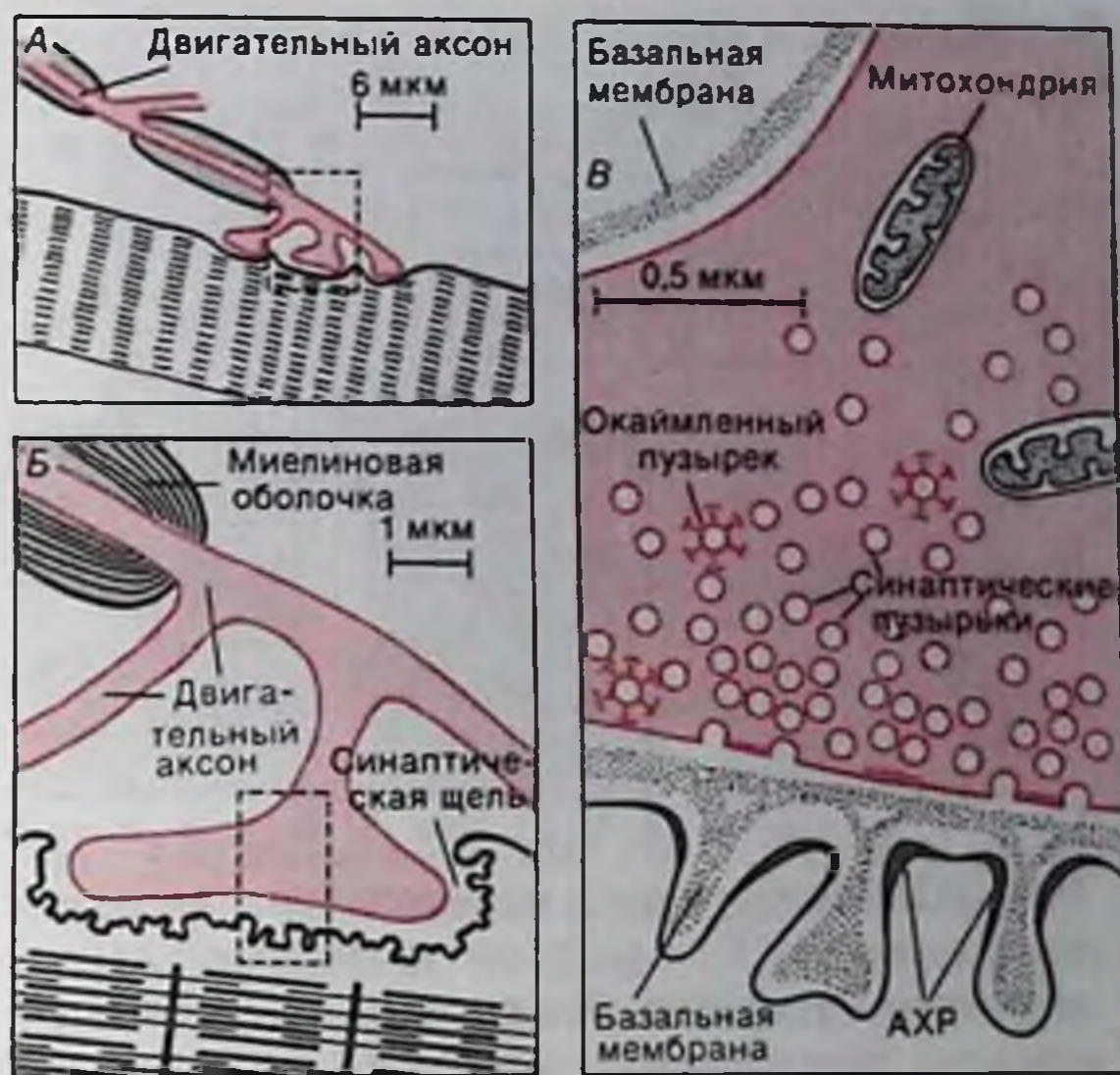


Рис. 3-1. Элементы химического синапса. Срез через область концевой пластинки волокна скелетной мышцы. Б и В. Увеличенные фрагменты соответственно из А и Б (обведены рамкой). Схема составлена на основании электронных микрофотографий, полученных разными авторами. На каждом рисунке синаптическая щель показана непропорционально широкой; у теплокровных ее ширина составляет 10–20 нм, у лягушки – 50 нм. АХР – субсинаптические АХ-рецепторы; холинэстераза находится, возможно, на базальной мембране. Более подробную гистологическую картину см. в [1, 9, 10, 13, 23].

несколько минут возвращается к уровню потенциала покоя (при этом сокращения не происходит). Такая местная деполяризация называется потенциалом концевой пластинки (ПКП). Прерывистая черная линия на рис. 3-2, Б, В показывает, что здесь ПКП также возникает, но маскируется потенциалом действия. Таким образом, в зависимости от их амплитуды ПКП могут быть над- или подпороговыми.

Потенциалы концевой пластинки *in situ*. ПКП в здоровой мышце *in situ* всегда далеко превышают пороговый уровень, так что каждый пресинаптический потенциал действия вызывает сокращение в соответствующую

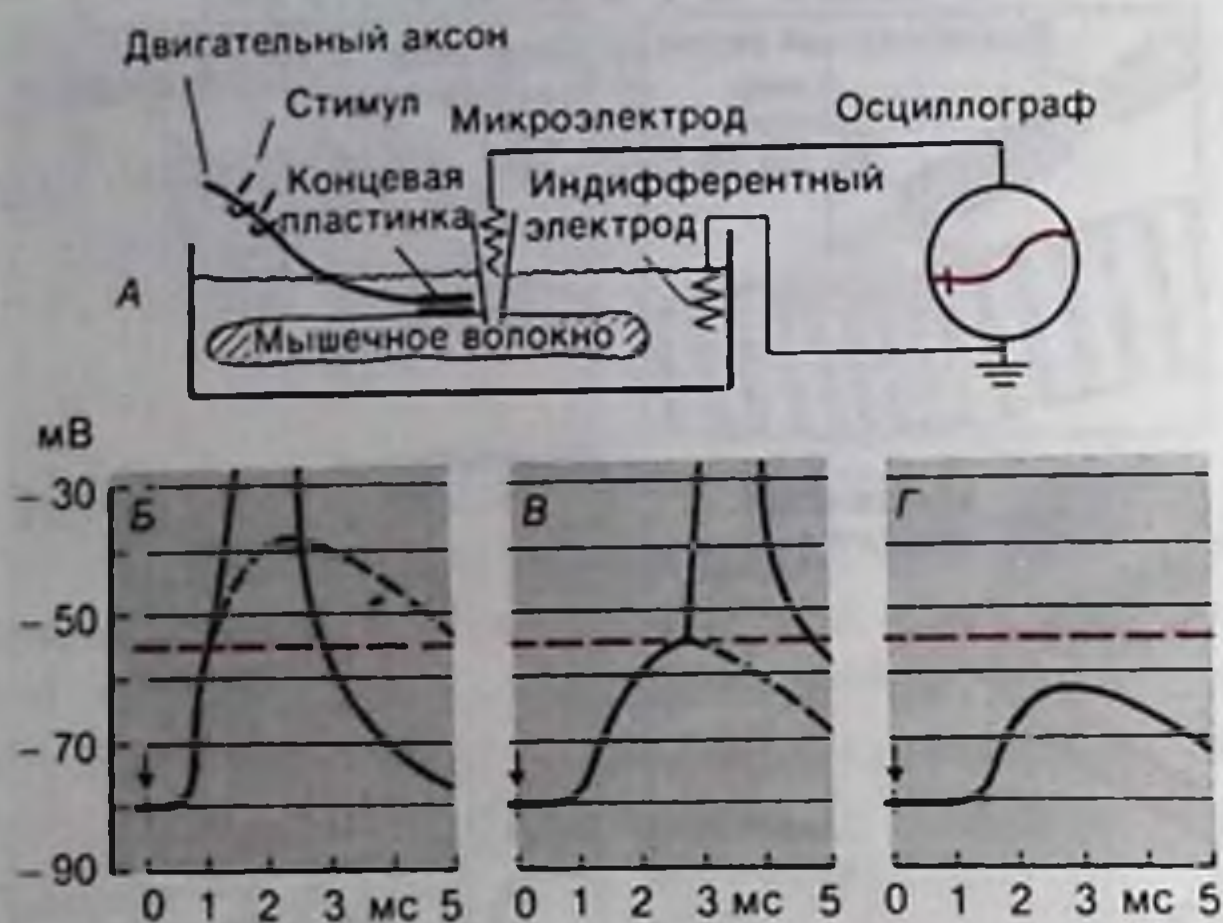


Рис. 3-2. Регистрация потенциалов концевой пластинки (ПКП). А. Схема экспериментальной установки; показано только одно мышечное волокно с двигательным аксоном. Двигательный аксон подвергается электрическому раздражению. Чтобы избежать короткого замыкания между стимулирующими электродами, нерв на время раздражения поднимают на воздух или помещают в слой минерального масла. Б. Регистрируемые внутриклеточные изменения мембранного потенциала мышечного волокна; препарат находится в нормальном растворе Тироде. Показан только нижний участок распространяющегося потенциала действия. В, Г. Форма потенциала после добавления в раствор d-тубокурина. Изменение потенциала едва достигает (В) или вообще не достигает (Г) порога для генерации распространяющегося ПД (прерывистая линия на уровне -55 мВ). Г. ПКП, который остается на фоне кураризации; на рис. Б и В ПКП маскируется потенциалом действия. Амплитуда ПКП уменьшается при повышении концентрации и увеличении продолжительности действия кураре. Стрелками на рис. Б–Г показан момент нанесения стимула.

щем мышечном волокне. При отравлении с помощью кураре амплитуда ПКП снижается до подпорогового уровня, если концентрация кураре достаточно высока; поскольку подпороговые ПКП не могут вызвать потенциалов действия, а следовательно, и сокращения мышечного волокна, нервно-мышечная передача блокируется. Человек, отравленный кураре, задыхается

вследствие блокады нервно-мышечной передачи в скелетных мышцах, к которым относятся и дыхательные (о механизме действия кураре см. разд. 3.2).

Природа потенциала концевой пластинки. Временной ход ПКП описывается простой кривой с временем нарастания $1-2$ мс и временем спада от 5 до 20 мс. При отведении ПКП его амплитуда уменьшается по мере увеличения расстояния от концевой пластинки, а время спада при этом затягивается (рис. 3-3). Это наблюдение, несомненно, указывает на электротоническое распространение ПКП от места его возникновения, т.е. от субсинаптической мембраны.

Временной ход тока концевой пластинки (ТКП). ПКП вызывается током через субсинаптическую мембрану, который обусловлен действием на нее медиатора ацетилхолина (см. ниже), высвобождаемого из пресинаптической структуры. В опытах с фиксацией потенциала проведена прямая регистрация кинетики ТКП (см. [9]). Как показывает рис. 3-4, ТКП достигает максимума меньше чем за 1 мс и затем затухает в течение $1-2$ мс. Примерно за такое же время нарастает ПКП; гораздо более длительный его спад объясняется пассивными электрическими свойствами мембраны мышечного волокна, в частности емкостью и сопротивлением мембраны [3, 10].

При снижении температуры временной ход ТКП замедляется, а амплитуда снижается; в обоих случаях Q_{10} составляет ~ 3 . Агенты, которые увеличивают продолжительность действия медиатора на субсинаптическую мембрану (примеры см. в разд. 3.2), также затягивают ТКП, но при этом его амплитуда возрастает [28]. Следует, кроме того, отметить, что при одинаковом ТКП амплитуда ПКП зависит от общего сопротивления мембраны мышечного волокна. Поэтому тонкие мышечные волокна при прочих равных условиях имеют более высокую амплитуду ПКП.

Сдвиги проводимости субсинаптической мембраны во время тока концевой пластин-

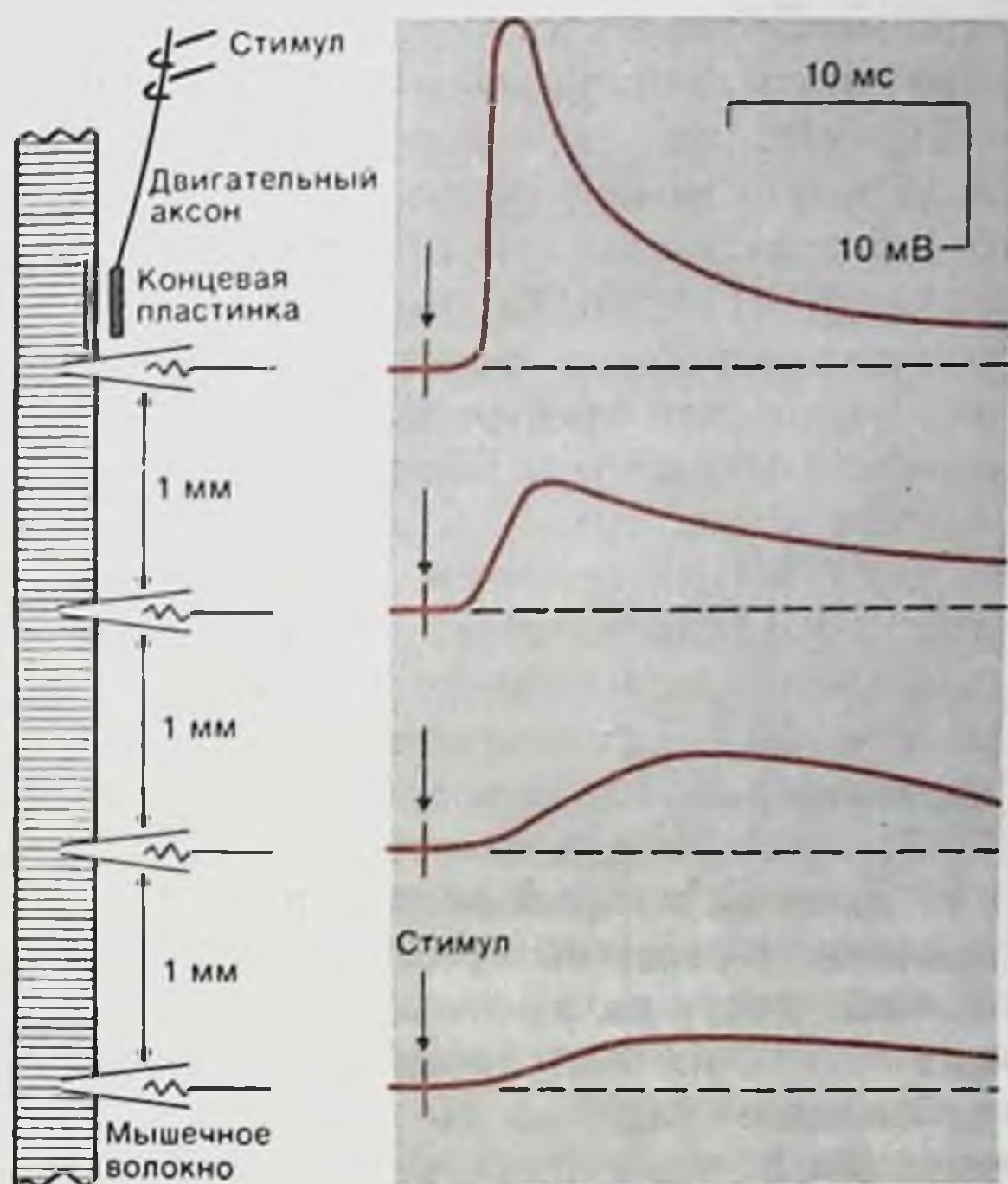


Рис. 3-3. Электротоническая природа потенциалов концевой пластинки (ПКП). Схему раздражения и отведения см. на рис. 3-2, А. К раствору добавляется кураре в такой концентрации, чтобы ПКП не достигал порогового уровня. При регистрации ПКП постепенно смещают место введения микроэлектрода (по 1 мм) вдоль мышечного волокна от концевой пластинки (Fatt, Katz, 1951).

ки. Природу сдвигов проводимости во время начальной фазы ПКП вначале исследовали путем измерения равновесного потенциала для ПКП; позднее ее удалось уточнить при регистрации равновесного потенциала ТКП в опытах с фиксацией потенциала [3]. Как показано схематически на рис. 3-5, равновесный потенциал для ПКП, т.е. мембранный потенциал, при котором медиатор не вызывает суммарного тока и, следовательно, сдвига потенциала, составляет от -5 до -15 мВ в нормальном физиологическом растворе, находясь где-то посередине между уровнями равновесных потенциалов для калия ($E_K = -90$ мВ) и натрия ($E_{Na} = +55$ мВ).

При изменениях концентрации Na^+ и

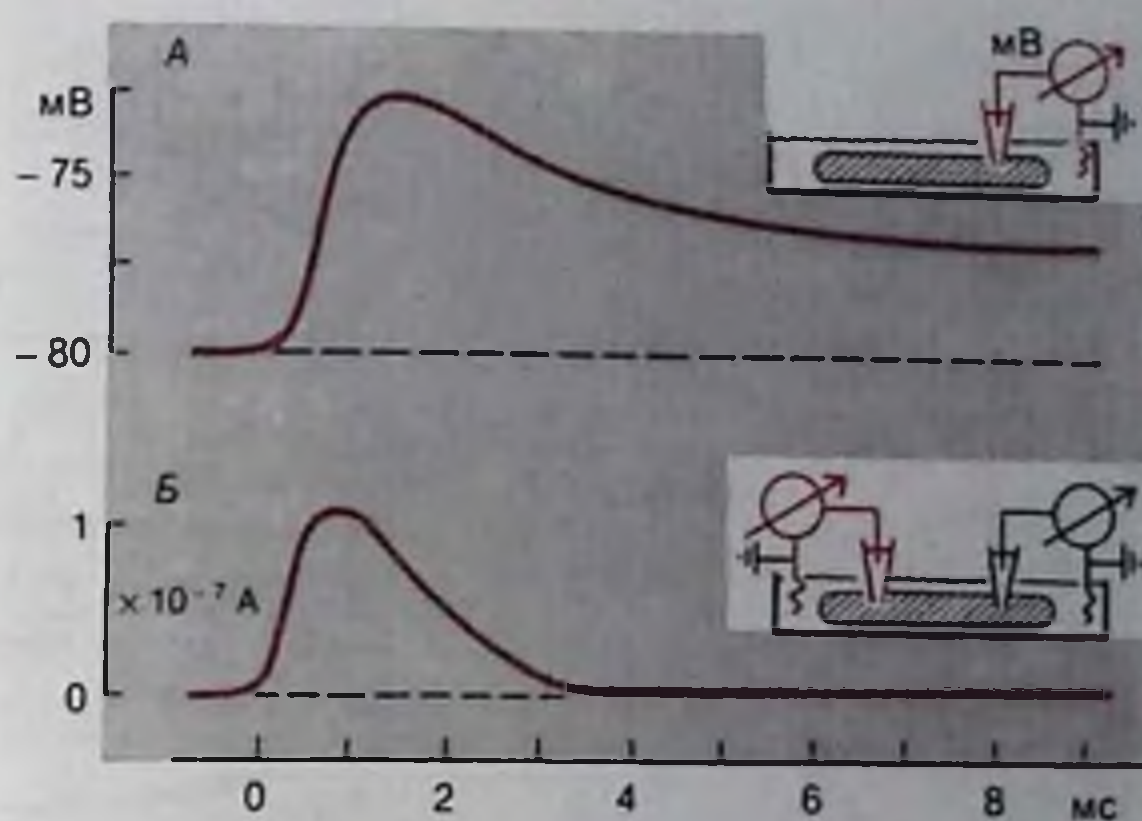


Рис. 3-4. Временной ход ПКП (А) и соответствующего тока концевой пластинки (Б). Как показано на врезках, в случае А регистрируется сдвиг потенциала после активации концевой пластинки, а в случае Б — ток, который требуется для поддержания постоянного уровня мембранного потенциала во время активации концевой пластинки (метод фиксации потенциала) [28].

K^+ в наружном растворе равновесный потенциал для ПКП смещается, но такого смещения не происходит в случае замены внеклеточных ионов Cl^- на другие анионы. Этот результат вместе с отмеченными выше и другими данными привел к выводу, что во время действия медиатора на субсинаптическую мембрану (около 1–2 мс) значительно возрастает проводимость мембраны для мелких катионов (Na^+ , K^+) [3, 10, 19]. Если учесть исходное распределение ионов при нормальных условиях (см. табл. 1–1), то результатом такого увеличения проводимости будет вход Na^+ в мышечное волокно и, следовательно, снижение мембранного потенциала, потому что при мембранном потенциале -80 мВ движущая сила для потока Na^+ гораздо больше, чем для потока K^+ . В итоге возникает входящий ток, переносимый ионами Na^+ . Если сдвиг проводимости достаточно велик, то мембрана мышечного волокна в области концевой пластинки деполяризуется до порога и возникает потенциал действия (см. рис. 3-2), который распространяется по всей мышечной клетке.

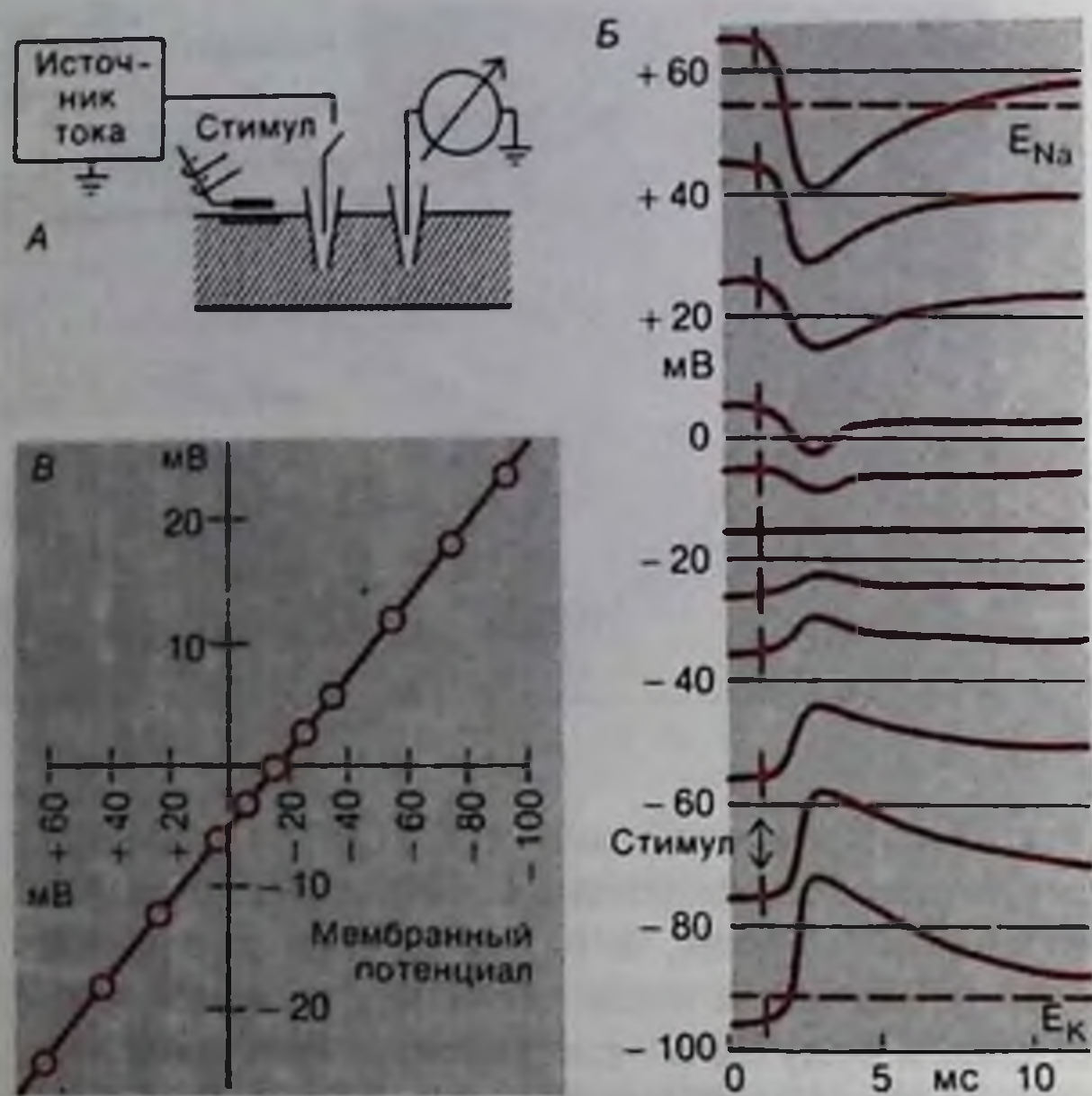


Рис. 3-5. Регистрация равновесного потенциала для ПКП. А. Схема экспериментальной установки. Б. ПКП при исходных уровнях мембранного потенциала от -95 до $+65$ мВ. Равновесные потенциалы для K^+ (E_K) и для Na^+ (E_{Na}) отмечены прерывистыми красными линиями. В. Соотношение между исходным уровнем мембранного потенциала (абсцисса), с одной стороны, и амплитудой и полярностью ПКП (ордината), с другой стороны. Равновесный потенциал составляет около -15 мВ (Fatt, Katz, 1951; del Castillo, Katz, 1954; Burke, Ginsburg, 1965).

Высвобождение медиаторных веществ

Миниатюрные потенциалы концевой пластинки и «квантовая» гипотеза. В мышечном волокне в состоянии покоя микроэлектрод регистрирует небольшие кратковременные деполяризационные сдвиги мембранного потенциала с нерегулярными интервалами (рис. 3-6). По временному ходу они близки к нормальным ПКП, но их амплитуда во много раз меньше (сравните масштаб оси ординат на рис. 3-6 и 3-3). Поэтому их называют миниатюрными потенциалами концевой пластинки (МПКП). Так же как ПКП, МПКП возникают только в субсинаптической

мембране и электротонически распространяются на окружающую мембрану. Как показывает рис. 3-6, амплитуда МПКП так мала, что их можно зарегистрировать только непосредственно в области концевой пластинки. ПКП и МПКП имеют одинаковые фармакологические свойства. Можно сделать вывод, что причиной МПКП является спонтанное высвобождение небольших количеств медиатора.

Все МПКП близки по амплитуде (рис. 3-6). Отсюда следует, что их вызывают примерно одинаковые количества ацетилхолина (АХ). Эти «порции» АХ называют квантами. Было показано, что нормальный ПКП также вызван высвобождением квантов. Если количество медиатора, высвобождаемое в ответ на пресинаптический потенциал действия, уменьшить путем удаления Ca^{2+} из наружного раствора (или добавления Mg^{2+}), то можно видеть (рис. 3-6, Б), что амплитуда ПКП, вероятно, всегда представляет собой суммарную величину, кратную амплитуде МПКП, т. е. ПКП вызван практически синхронным высвобождением большого количества квантов.

В итоге получается следующая картина. В состоянии покоя в концевой пластинке происходит высвобождение квантов медиатора со статистически случайными интервалами (в среднем около 1 имп/с). Квант медиатора вызывает МПКП в субсинаптической мембране. Другими словами, в каждый момент времени существует некоторая статистическая вероятность высвобождения кванта медиатора. Вероятность значительно возрастает на короткий период во время пресинаптического потенциала действия, так что в течение нескольких миллисекунд высвобождается несколько сотен квантов — количество медиатора, достаточное, чтобы вызвать ПКП. Так, например, в концевой пластинке лягушки в ответ на один пресинаптический потенциал действия высвобождается около 200 квантов. Для других синапсов эта цифра может достигать 2000 квантов. Общее количество АХ, освобо-

ждаемого в концевой пластинке в ответ на один пресинаптический потенциал действия, составляет $1,5 \cdot 10^{-15}$ г (см. [17, 23]).

Как упоминалось выше, пресинаптические пузырьки давно считаются хранилищами медиатора. «Квантовая гипотеза» основана на двух группах фактов: 1) электронно-микроскопические исследования синаптических пузырьков; 2) физиологические данные о квантовом характере высвобождения медиатора. С тех пор как синаптические пузырьки и МПКП были открыты в концевой пластинке, их обнаружили во многих других химических синапсах; оказалось даже возможным выделить синаптические пузырьки с помощью ультрацентрифугирования. Пузырьки содержали АХ или другие вещества, которые считаются медиаторами [39, 40]. Следовательно, во всех синапсах, где имеются пресинаптические пузырьки, медиатор, по-видимому, высвобождается в виде квантов — даже в тех синапсах, где природа медиатора не выяснена. Такой квант (здесь нельзя допускать смешения с физической концепцией кванта энергии), вероятно, содержит несколько тысяч молекул медиатора, которые выходят в очень узкую (~ 1 мкм) синаптическую щель в течение 1–2 мс и, таким образом, могут действовать на субсинаптическую мембрану почти синхронно. В концевой пластинке лягушки один квант содержит примерно от 10^3 до 10^4 молекул АХ, а у крысы — от 4000 до 20 000 молекул [17, 32]; для других синапсов пока не получено надежных данных. В настоящее время еще нет фактов, свидетельствующих о физиологической роли МПКП.

Жизненный цикл синаптических пузырьков. На рис. 3-7, Д схематически показан процесс формирования синаптических пузырьков из окаймленных пузырьков. Последние образуются из углублений клеточной мембраны и состоят из внутреннего пузырька с гладкой оболочкой, который, по-видимому, соответствует синаптическому пузырьку, и наружного покрытия из гексагональ-

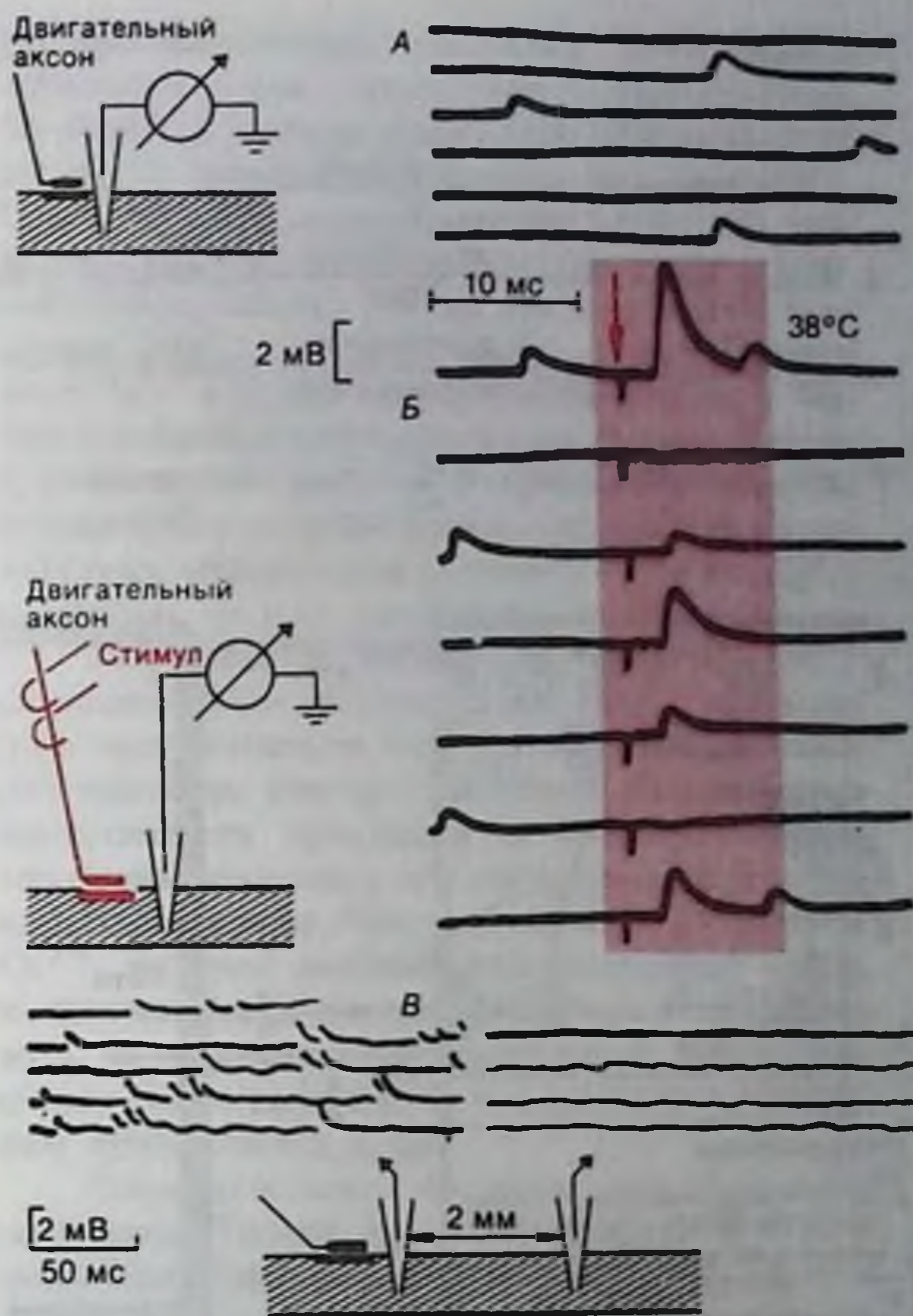


Рис. 3-6. Миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП). А. Отведение от мышечного волокна в состоянии покоя; как показывает врезка, микроэлектрод введен непосредственно в область концевой пластинки. Б. ПКП, вызываемые электрическим раздражением соответствующего двигательного нерва (красная стрелка, розовый фон) при инкубации препарата в растворе с 1 мМ Ca^{2+} и 6 мМ Mg^{2+} . На осциллограммах видны также спонтанные МПКП. Среди нанесенных стимулов два не смогли вызвать ПКП; в остальных случаях амплитуда ответа равна или является кратной амплитуде МПКП. В. Регистрация МПКП в области концевой пластинки и на расстоянии 2 мм от нее (А, Б — Liley, 1956; В — Fatt, Katz, 1952).

но ориентированных структур. Окаймленные пузырьки сливаются в цистерны, от которых отпочковываются синаптические

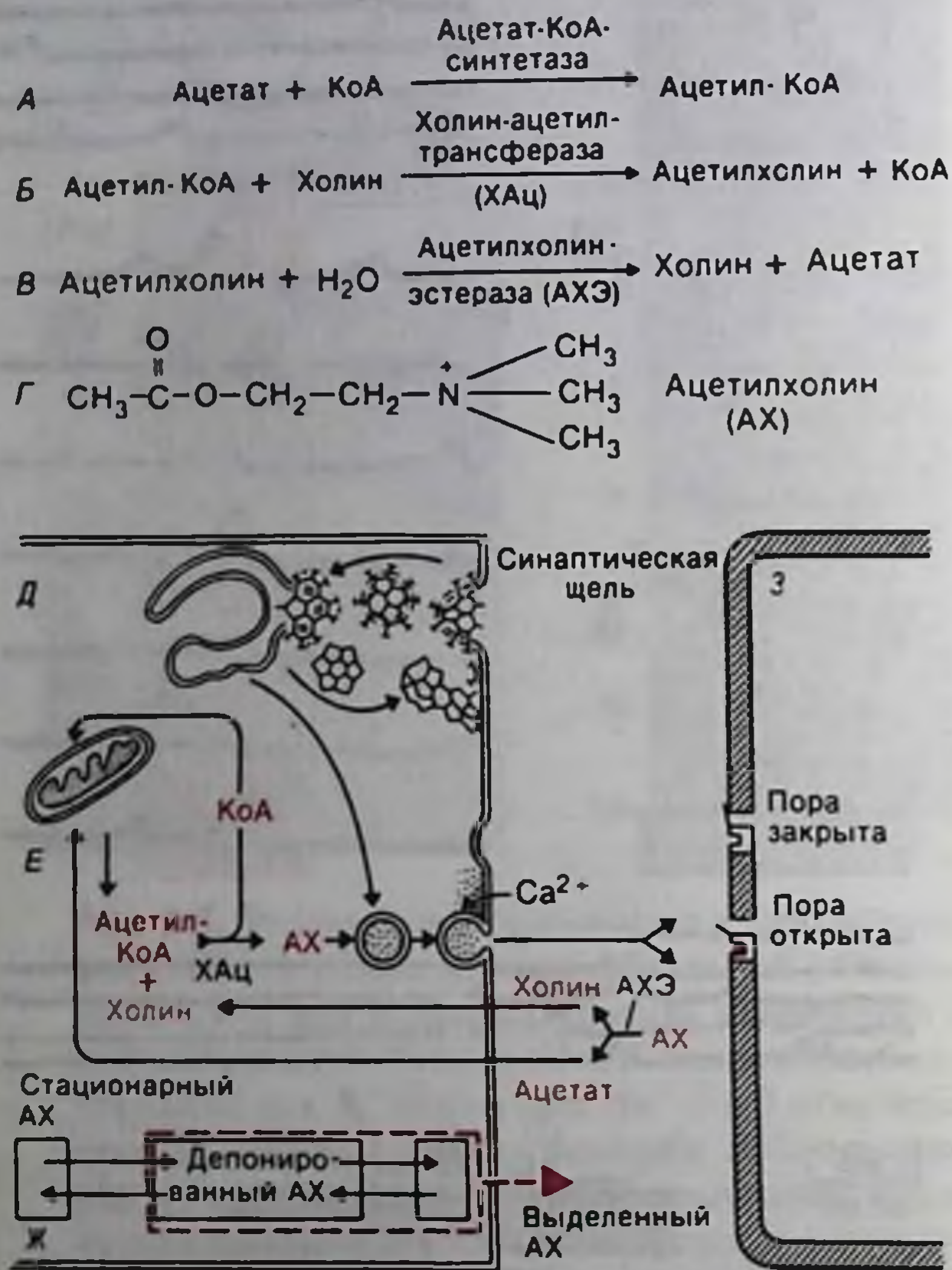


Рис. 3-7. Ацетилхолин как медиатор. А, Б. Биосинтез АХ. В. Гидролиз АХ. Г. Химическая формула АХ. Д. Схема формирования новых синаптических пузырьков [23]. Пояснения в тексте. Е. Схема, объединяющая процессы синтеза, хранения и высвобождения АХ, а также вторичного поглощения продуктов гидролиза АХ из синаптической щели. Ж. Схема, показывающая, что, кроме фракции доступного медиатора имеется более значительная по величине депонированная фракция и, наконец, меньшая стационарная фракция, которая не может высвободиться из нервного окончания. На схеме 3 представлены 2 субсинаптических АХ-рецептора. При связывании АХ-рецептора с АХ (показано красным) открывается мембранный канал для мелких катионов.

пузырьки (см. [17]). Излагаемая гипотеза формирования пузырьков постулирует далее, что в процессе высвобождения содержи-

мого пузырьков происходит слияние их мембраны с пресинаптической мембраной, и что пузырьки формируются вне зоны высвобождения. В свою очередь зона высвобождения на электронных микрофотографиях отличается от остальной мембраны нервного окончания (рис. 3-1 и 3-7, Д, Е).

Высвобождение медиатора во время пресинаптического потенциала действия; синаптическая задержка. Повышение внеклеточной концентрации K^+ вызывает снижение мембранного потенциала (см. разд. 1.2). В то же время при отведении от такого препарата, который показан на рис. 3-6, можно видеть, что повышение концентрации K^+ в растворе ведет к увеличению частоты МПКП. Частота МПКП возрастает и при снижении мембранного потенциала пресинаптического окончания с помощью пропускания электрического тока. Следовательно, вероятность высвобождения квантов, по крайней мере отчасти, зависит от мембранного потенциала пресинаптических окончаний, причем частота МПКП увеличивается при деполяризации и уменьшается при гиперполяризации пресинаптической мембраны.

Потенциал действия представляет собой значительную, но очень короткую деполяризацию мембраны. Несмотря на кратковременность, потенциал действия повышает вероятность высвобождения медиатора во много тысяч раз по сравнению с состоянием покоя. Это повышение продолжается меньше 1 мс и вызывает высвобождение нескольких сотен квантов сразу. Квантовая гипотеза требует дальнейшего экспериментального подтверждения. Но во всяком случае, в ряде опытов — в частности, при изменениях амплитуды пресинаптического потенциала действия путем сдвига уровня потенциала покоя и при имитации потенциала действия искусственно вызываемыми сдвигами мембранного потенциала — очень четко показана зависимость амплитуды ПКП (т. е. числа квантов, высвобождаемых в ответ на один потенциал действия) от величины

и длительности деполяризации мембраны (см. [9–12, 23]).

Промежуток времени между моментом поступления потенциала действия к пресинаптическому окончанию и началом смещения заряда субсинаптической мембраны называется синаптической задержкой. В концевой пластинке крысы она составляет около 0,2 мс [18]. Сопоставимые значения найдены в большинстве возбуждающих и тормозных нейронов центральной нервной системы.

Роль кальция. Если из физиологического раствора *in vitro* удалить Ca^{2+} , то пресинаптический потенциал действия вызовет высвобождение не сотен квантов, а гораздо меньшего количества; количество квантов, высвобождаемое в ответ на импульс, колеблется около среднего значения, которое зависит от существующей концентрации Ca^{2+} . При низкой концентрации Ca^{2+} (рис. 3-6, Б) амплитуда вызванных ПКП лишь в несколько раз выше амплитуды МПКП. Время от времени не происходит высвобождения даже одного кванта. Величина самого кванта при этом не меняется. Эти опыты не оставляют сомнений, что присутствие Ca^{2+} совершенно необходимо для нормального высвобождения квантов под влиянием пресинаптического потенциала действия. Рассчитано, что для высвобождения каждого кванта нужны четыре иона Ca^{2+} . Добавление Mg^{2+} оказывает действие, аналогичное удалению Ca^{2+} . Видимо, ионы Mg^{2+} конкурируют с ионами Ca^{2+} , вытесняя их с участков связывания на пресинаптической мембране.

Изучение синапса у головоногих моллюсков позволило выдвинуть следующую гипотезу о роли Ca^{2+} в синаптической передаче [10,11]. Деполяризация пресинаптической мембраны, вызванная потенциалом действия или толчком электрического тока, открывает в пресинаптической мембране поры (каналы) не только для Na^+ , но и для Ca^{2+} , так что ионы Ca^{2+} по направлению концентрационного градиента могут входить че-

рез пресинаптическую мембрану. Этот процесс начинается при пороговой деполяризации 30–40 мВ, и степень изменения проницаемости для Ca^{2+} зависит от величины деполяризации. Соответственно, высвобождение медиатора возрастает при увеличении амплитуды и длительности деполяризации. Так же как в концевой пластинке, Mg^{2+} , а также Mn^{2+} предотвращает вход Ca^{2+} в пресинаптическое окончание, а значит, и высвобождение медиатора. В других периферических синапсах Ca^{2+} тоже необходим для нормального высвобождения медиатора; следовательно, можно сделать вывод, что роль Ca^{2+} одинакова во всех химических синапсах.

Что касается механизма действия Ca^{2+} в пресинаптических окончаниях, то его детали неизвестны. Возможно, в состоянии покоя происходит взаимное электростатическое отталкивание синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны, поскольку обе структуры несут отрицательные заряды. При возбуждении, когда ионы Ca^{2+} , несущие двойной положительный заряд, входят в нервное окончание, они могут экранировать фиксированный отрицательный заряд пресинаптической мембраны, что позволяет пузырькам приблизиться к ней.

Патофизиология процесса высвобождения медиатора. Токсин, который продуцирует бактерия *Clostridium botulinum* (в несвежих продуктах — мясе, рыбе, консервах), действует на концевую пластинку так же, как удаление Ca^{2+} ; этот токсин даже в самых низких концентрациях (нанogramмы) блокирует освобождение АХ, вызывая мышечный паралич, который часто бывает фатальным из-за остановки дыхания. Токсин *Cl. botulinum* термолабилен, поэтому эффективной профилактической мерой является тщательное кипячение или прожаривание сомнительных продуктов.

Медиатор ацетилхолин; его субсинаптические рецепторы

Синтез ацетилхолина. Не вызывает сомнений, что ацетилхолин (АХ), уксуснокислый эфир холина, служит медиатором в нервно-мышечном соединении позвоночных (о медиаторных функциях АХ в других синапсах см. разд. 3.4). Схема синтеза АХ в пресинаптических окончаниях показана

на на рис. 3-7. Сначала в нервное окончание должен поступить холин с помощью какого-то *транспортного механизма*. Около половины поглощаемого при этом холина образуется в результате гидролиза ранее высвободившегося АХ, а остальной холин, по-видимому, поступает из плазмы крови. Ритмическая активация нервных окончаний значительно повышает активность транспортного механизма, так что даже при такой частоте стимуляции, как 20 Гц в течение 5 мин, синтез АХ успевает компенсировать высвобождение АХ [9]. Транспортный механизм можно блокировать гемихолинием, который вызывает быстрое прекращение синтеза АХ, а следовательно, и блокаду нервно-мышечной передачи.

Фермент холин-ацетилтрансфераза (ХАц) образуется в соме мотонейрона и примерно за 10 дней транспортируется по аксону к пресинаптическим нервным окончаниям [23]. Механизм поступления синтезированного АХ в синаптические пузырьки пока неизвестен.

Фракции медиатора. По-видимому, лишь небольшая доля (15–20%) запаса АХ, который хранится в пузырьках, составляет **фракцию немедленно доступного медиатора**, готовую к высвобождению – спонтанно или под влиянием потенциала действия. Более значительная депонированная фракция может мобилизоваться только после некоторой задержки (рис. 3-7, Ж). Эту гипотезу поддерживает, во-первых, тот факт, что вновь синтезированный АХ высвобождается примерно в два раза быстрее, чем ранее присутствовавший АХ; во-вторых, при физиологически высоких частотах стимуляции количество АХ, высвобождаемое в ответ на один импульс, падает до такого уровня, при котором количество АХ, высвобождаемое в течение каждой минуты, остается постоянным. После блокады поглощения холина гемихолинием из нервных окончаний высвобождается не весь АХ. Следовательно, должна быть третья, стационарная фракция (рис. 3-7, Ж), которая, возможно, не

заклучена в синаптические пузырьки. Видимо, между этими тремя фракциями может происходить обмен. *Гистологические корреляты этих трех фракций* еще не выяснены, но хотелось бы думать, что пузырьки, расположенные около синаптической щели, составляют фракцию немедленно доступного медиатора, тогда как остальные пузырьки соответствуют депонированной фракции или ее части (см. [23]).

Субсинаптические рецепторы. Достигнув субсинаптической (постсинаптической) мембраны, АХ связывается со специфическими макромолекулами, которые называются **рецепторами** (в фармакологическом смысле). Связывание ведет к открыванию субсинаптических пор для Na^+ и K^+ (рис. 3-7, З, см. также выше). Рецепторы можно необратимо блокировать змеиным ядом α -бунгаротоксином. (Тетродотоксин не блокирует субсинаптические рецепторы, а также мембранные поры, или каналы, которые ими регулируются.) Нанесение меченого радиоактивного бунгаротоксина с последующим ультрацентрифугированием и фильтрацией мембранного экстракта позволило показать, что бунгаротоксин связывается с *липопротеином*, который имеет молекулярную массу около 300 000. Липопротеин, по-видимому, и служит рецептором АХ. Такую гипотезу поддерживают и другие экспериментальные данные [8–12, 13, 19, 23]. Так, подавление синтеза белка снижает скорость восстановления АХ-рецепторов; у взрослых животных время полувосстановления этих рецепторов измеряется в норме днями, а у животных, не достигших взрослого состояния, – всего несколькими часами.

Распределение и плотность АХ-рецепторов. Нанесение АХ с помощью микроэлектрофореза вызывает в норме деполяризацию только в концевой пластинке, но не в других областях мембраны мышечного волокна. Следовательно, АХ-рецепторы находятся только в субсинаптической мембране и отсутствуют в соседних постсинаптических областях. Аналогичным образом

инъекция АХ в мышечное волокно не вызывает деполяризации мембраны, поскольку АХ, так же как и все остальные медиаторы, действует только на наружную поверхность субсинаптической мембраны. В мышцах крысы и лягушки бунгаротоксин связывается с $2-4 \cdot 10^7$ участков на одну концевую пластинку; таким образом, если предположить, что каждый рецептор соответствует одному участку связывания, то, учитывая площадь концевой пластинки, получится плотность рецепторов около 10^4 на 1 мкм^2 [12, 19].

После денервации (например, перерезки двигательного аксона) вся поверхность мышечного волокна становится чувствительной к АХ, т.е. мышечная мембрана приобретает гиперчувствительность к АХ. (Одновременно начинается атрофия мышцы и появляются *фибрилляции* – частые спонтанные асинхронные сокращения отдельных мышечных волокон.) Аналогичная *гиперчувствительность* наблюдается и в случае «функциональной денервации», вызванной токсином *Cl. botulinum*, блокадой проведения по нерву дифтерийным токсином или местноанестезирующими препаратами, а также обусловленной врожденными нарушениями высвобождения АХ [9, 12, 13]. Такая гиперчувствительность отчасти обусловлена отсутствием мышечной активности, а кроме того, в ее развитии играет роль устранение пресинаптических факторов невыясненной природы, которые не оказывают прямого действия на синаптическую передачу, но влияют на метаболизм в мышечных волокнах; эти факторы получили общее название *трофические факторы*. Гиперчувствительность можно предотвратить путем угнетения синтеза белка, что еще раз указывает на липопротеиновую природу АХ-рецепторов [9, 19]. После реиннервации или снятия блока передачи внесинаптические АХ-рецепторы исчезают.

Инактивация АХ-рецепторов. Если концевая пластинка подвергается действию АХ в течение нескольких сотен миллисекунд, то мембрана, которая вначале была деполяри-

зована, постепенно подвергается реполяризации, несмотря на постоянное присутствие АХ; субсинаптические рецепторы становятся рефрактерными к АХ, т.е. *инактивируются*, или *десенситизируются*. Причины инактивации рецепторов до сих пор не ясны (см. [9, 19]).

Завершение действия АХ. В нормальной ситуации действие АХ на субсинаптическую мембрану продолжается в течение очень короткого времени (1–2 мс), потому что часть АХ диффундирует из области концевой пластинки, а часть гидролизуется ферментом *ацетилхолинэстеразой* (т.е. расщепляется на неэффективные компоненты *холин* и *уксусную кислоту*; рис. 3-7). С помощью особых методов окрашивания *ацетилхолинэстераза* была выявлена в значительных количествах в концевой пластинке (так называемая *специфическая*, или *истинная*, холинэстераза). Однако холинэстеразы можно также обнаружить в крови в эритроцитах (также *специфическая* холинэстераза) и в плазме (так называемые *неспецифические*, или *псевдохолинэстеразы*, которые расщепляют и другие эфиры холина). Поэтому АХ, который диффундирует из области концевой пластинки в окружающее межклеточное пространство и поступает в кровоток, также расщепляется на холин и уксусную кислоту. Более значительная часть продуктов расщепления АХ снова поступает в пресинаптические окончания, где они участвуют в ресинтезе АХ. На рис. 3-7, Е представлена схема, которая обобщает главные этапы цикла АХ. Аналогичные циклы обнаружены или предполагаются и для других медиаторов (см. разд. 3.3).

Myasthenia gravis представляет собой хроническое нарушение нервно-мышечной передачи, которое характеризуется слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц. Оно связано с уменьшением числа субсинаптических АХ-рецепторов, так что даже при высвобождении достаточного количества АХ из пресинаптических окончаний амплитуда потенциалов концевой пластинки бывает ниже нормы и некоторые

из них не достигают порога. Поэтому даже незначительное уменьшение количества высвобождаемого АХ в процессе обычной мышечной работы ведет к блокаде передачи во многих концевых пластинках. Исчезновение рецепторов вызвано аутоиммунной реакцией, специфически направленной против АХ-рецепторов. У большинства больных вырабатываются антитела против АХ-рецепторов; эти антитела либо повышают скорость разрушения рецепторов, либо блокируют рецепторы. Эффективным методом лечения, который, однако, не устраняет причины заболевания, оказалось применение ингибиторов холинэстеразы (амбеноний, неостигмин, пиридостигмин). Эти вещества увеличивают время, в течение которого АХ может действовать на имеющиеся АХ-рецепторы. Благоприятное действие на течение болезни оказывают также удаление тимуса и применение преднизолона; механизм их действия еще не известен. Можно также применять иммунодепрессанты, но следует учитывать опасность их побочных эффектов (дисплазия костного мозга, повышение опасности инфекций и развитие опухолей) [8].

Блокада нервно-мышечной передачи

Механизмы блокады нервно-мышечной передачи. Предшествующее обсуждение показывает возможность различных путей воздействия на нервно-мышечную передачу. Механизм угнетающего действия фармакологических или токсических агентов на нервно-мышечную передачу может быть следующим:

- блокада проведения возбуждения в пресинаптических нервных окончаниях (например, местноанестезирующие средства);
- блокада высвобождения медиатора (например, *in vivo* – токсин *Cl. botulinum*, *in vitro* – удаление из раствора Ca^{2+} или его конкурентное замещение на Mg^{2+} или Mn^{2+});
- нарушение синтеза медиатора (например, гемихолиний, который угнетает поглощение холина пресинаптическими окончаниями);
- действие на субсинаптические АХ-рецепторы; вещество может блокировать рецепторы путем необратимого связывания с ни-

ми (например, α -бунгаротоксин); оно также может конкурентным образом, т.е. обратимо и до определенного предела в зависимости от концентрации конкурирующих агентов, вытеснять АХ из участков его действия (например, кураре, панкуроний); кроме того, оно может вызвать продолжительную деполяризацию субсинаптической мембраны и инактивацию рецепторов (например, сукцинилхолин, декаметоний);

– угнетение холинэстеразы и, следовательно, расщепления АХ; при этом медиатор будет действовать достаточно долго, чтобы возникла субсинаптическая деполяризация и инактивация рецепторов и, таким образом, подобно сукцинилхолину, медиатор вызовет блокаду нервно-мышечной передачи (например, фосфорорганические соединения в токсических дозах).

Клинические аспекты. Блокада нервно-мышечной передачи широко применяется при наркозе. Больному, который при этом должен находиться на искусственном дыхании, затем вводят относительно низкие дозы наркотизирующих веществ, достаточные для снятия сознания и болевой чувствительности. В отсутствие нервно-мышечной блокады такой наркоз сопровождался бы нежелательными двигательными рефлексам и высоким мышечным тонусом. Преимущество такого поверхностного наркоза состоит в том, что он менее токсичен, хорошо регулируется и быстро обратим. Вещества, используемые для расслабления мышц при наркозе или других лечебных процедурах, называются релаксантами [13].

Деполяризующие мышечные релаксанты. Вещества, которые имитируют действие АХ на субсинаптические рецепторы в течение относительно длительного периода времени (поскольку они не расщепляются холинэстеразой или расщепляются недостаточно быстро), блокируют передачу возбуждения вследствие деполяризации субсинаптической мембраны (и последующей инактивации АХ-рецепторов). Такие вещества относятся к категории деполяризующих мы-

шечных релаксантов. Наиболее важным представителем этой группы является сукцинилхолин. В соответствии с тем, что описанным механизмом действия после внутривенного введения сукцинилхолина полному расслаблению предшествует короткий период асинхронных мышечных сокращений (фасцикуляций).

Недеполяризующие мышечные релаксанты. Вещества, которые конкурируют с АХ за субсинаптические рецепторные участки без изменения проводимости мембраны, называются недеполяризующими мышечными релаксантами. Представителями этой группы являются кураре (d-тубокурарин) и панкуроний. Кураре вызывает расслабление мышц медленнее, чем сукцинилхолин, но его эффект сохраняется гораздо дольше. Как и следует ожидать, учитывая механизм действия, расслабление происходит без предварительных мышечных сокращений.

Ингибиторы холинэстеразы. Ингибиторы холинэстеразы также способны блокировать нервно-мышечную передачу, поскольку при уменьшении скорости расщепления АХ затягивается деполяризация субсинаптической мембраны. Однако из-за серьезного побочного действия на другие холинергические синапсы они не применяются в клинике. Вместе с тем различные фосфорорганические соединения (инсектициды и некоторые «нервные» газы) применяются в далеких от клиники целях как *необратимые ингибиторы холинэстеразы*. В случае блокады агентами типа кураре или уменьшения популяции АХ-рецепторов (миастения – см. выше) нервно-мышечную передачу можно восстановить или нормализовать с помощью обратимых ингибиторов холинэстеразы (например, амбенония, неостигмина, пиридостигмина).

3.2 Центральные возбуждающие химические синапсы

Основные этапы генерации возбуждения в химическом синапсе были только что опи-

саны для концевой пластинки скелетной мышцы. Теперь мы можем рассмотреть передачу возбуждения в центральных нейронах, которая имеет более сложный характер. Если каждое мышечное волокно имеет, как правило, только одну концевую пластинку и каждый потенциал концевой пластинки в нормальных условиях значительно превышает пороговый уровень, то на центральных нейронах обычно находятся десятки или даже тысячи синапсов [1, 3] и возбуждающие постсинаптические потенциалы в *отдельных синапсах* почти никогда не достигают порогового уровня, так что для генерации распространяющегося возбуждения необходима *одновременная* активность многих синапсов. Кроме того, на соме и дендритах центрального нейрона находятся не только *возбуждающие*, но и *тормозные* синапсы, активация которых препятствует возникновению распространяющегося возбуждения.

Возбуждение мотонейрона

Благодаря своим размерам (диаметр сомы до 100 мкм), относительной доступности и хорошо прослеженным возбуждающим и тормозным связям мотонейрон оказался особенно подходящим объектом для изучения нейронных синаптических потенциалов. Кроме того, данные, которые получены на мотонейронах, соответствуют без особых ограничений для большинства центральных нейронов. Вот почему речь пойдет о мотонейронах.

Возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП). Поверхность мотонейрона, за исключением аксонного холмика и аксона, покрыта множеством синапсов. Установлено, что каждый мотонейрон имеет около 6000 аксо-соматических и аксо-дендритных синапсов. Некоторые из них являются возбуждающими, некоторые – тормозными; аксоны их в большинстве своем принадлежат центральным нейронам. Однако некоторые возбуждающие синапсы образованы аксо-

нами, которые являются афферентными нервными волокнами рецепторов растяжения мышечных веретен скелетных мышц и входят в спинной мозг в составе дорсальных корешков. Активируя эти синапсы путем электрического раздражения нервов скелетных мышц, можно регистрировать синаптические процессы с помощью внутриклеточного микроэлектрода.

Подобный опыт представлен на рис. 3-8, А. При электрическом раздражении мышечных афферентов после короткого латентного периода возникает деполяризация, которая по своему временному ходу аналогична ПКП. Амплитуда деполяризации зависит от количества возбужденных афферентов, а следовательно, от интенсивности электрического стимула ($B < B < Г$). Для оценки количества афферентов, возбужденных в каждом случае, можно внеклеточно регистрировать афферентный разряд в области входа дорсального корешка в спинной мозг (рис. 3-8, А и нижняя запись на Д – К). По этой записи можно рассчитать спинальную задержку – время до появления внутриклеточной деполяризации. Поскольку деполяризация (как показано на рис. 3-8, Г) может возбуждать нейрон, вызывая распространяющийся потенциал действия, она получила название **возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)**. Таким образом, ВПСП аналогичен потенциалу концевой пластинки в нервно-мышечном соединении. Однако если ПКП является результатом активации одного синапса, то ВПСП обычно вызывается одновременной активацией нескольких синапсов. Восходящая фаза ВПСП длится около 2 мс, а нисходящая – 10–15 мс. Такой временной ход не зависит от амплитуды ВПСП (рис. 3-8, Д – К), следовательно, ВПСП, возникающие в разных синапсах, суммируются по амплитуде и при этом не влияют друг на друга. (Взаимная независимость «элементарных» ВПСП имеет определенные ограничения, которые здесь не учитываются.)

Ионные механизмы ВПСП. Все данные

указывают на то, что ВПСП представляет собой результат *кратковременного повышения проводимости для мелких катионов* – прямая аналогия с ионным механизмом генерации ПКП. Кроме того, по-видимому, возрастает проводимость для ионов Cl^- . Равновесный потенциал для ВПСП равен приблизительно – 15 мВ. Продолжительность сдвига проводимости, которую рассчитывают, зная временной ход ВПСП и постоянную времени мотонейрона, составляет 1,2 мс [3, 17]. Значит, неизвестный медиатор действует на субсинаптическую мембрану мотонейрона в течение примерно такого же времени, как и АХ на концевую пластинку. Неидентичность медиатора ВПСП и АХ надежно установлена с помощью многих фармакологических тестов. В качестве медиатора предполагается вещество Р (см. разд. 3.3) и глутамат [12, 20].

Генерация потенциала действия. Мембрана аксонного холмика, т. е. той области, где аксон отходит от тела клетки, имеет существенно более низкий порог для генерации потенциалов действия, чем сома и дендриты. Таким образом, в мотонейронах и, возможно, в других (если не во всех) нервных клетках распространяющийся потенциал действия возникает в аксонном холмике, который, следовательно, является тем общим пунктом, где реализуется активность всех соматических и дендритных синапсов. Непрерывность между аксоном и аксонным холмиком обеспечивает распространение возникающего потенциала действия на периферию.

Эффективность соматических и дендритных синапсов. Поскольку ВПСП распространяются по клеточной мембране пассивно (электротонически), следует ожидать, что возбудимость нейрона должна в большей степени зависеть от близко расположенных к аксонному холмику соматических синапсов, чем от более удаленных дендритных синапсов. По-видимому, это отчасти справедливо, однако неблагоприятный фактор удаленности, вероятно, может в не-

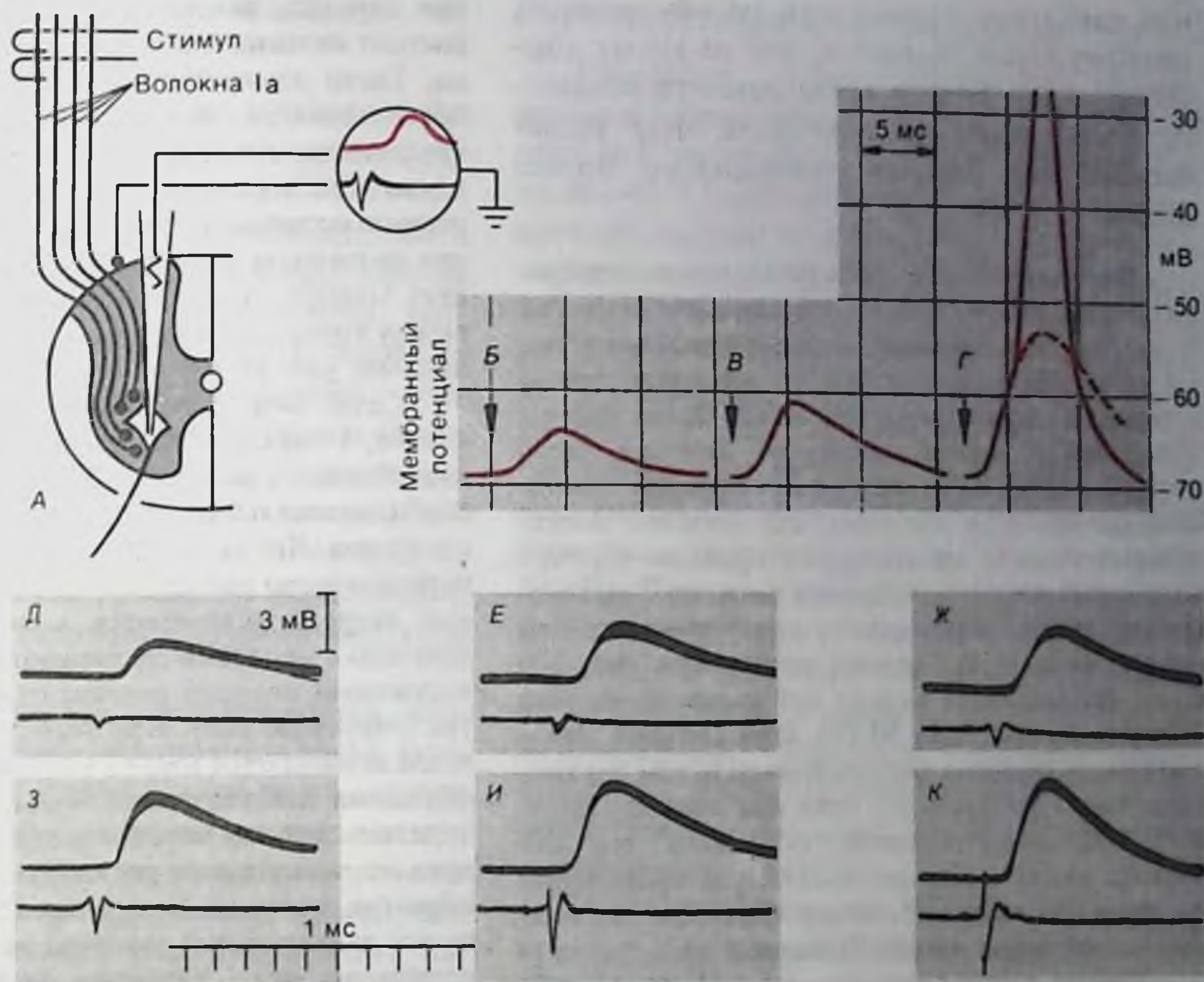


Рис. 3-8. Возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП). А. Схема экспериментальной установки. ВПСП регистрируются внутриклеточно в мотонейроне после раздражения гомонимных (соответствующих) афферентов мышечных веретен (волокна Ia). Б–Г. Схема эффекта повышения силы раздражения; достигнув порога (-60 мВ), ВПСП вызывает распространяющийся потенциал действия. Д–К. ВПСП

в мотонейроне четырехглавой мышцы у кошки. Монополярное внеклеточное отведение афферентного разряда в зоне входа дорсального корешка позволяет судить о количестве возбужденных афферентных волокон; момент появления разряда служит меткой для определения величины спинальной задержки. Разряд регистрируется в виде трехфазного колебания (нижние записи). Д–К [4].

которой мере компенсироваться высокой амплитудой дендритных ВПСП. В основе такого различия лежат, видимо, кабельные свойства дендритов, т. е. постсинаптических структур [9]. Однако относительное значение соматических и дендритных синапсов еще не окончательно выяснено.

Размеры клеток и возбудимость. При прочих равных условиях возбудимость мотонейрона тем выше, чем меньше его размеры. И наоборот, чем крупнее нейрон, тем

легче происходит его торможение [21, 22]. Таким образом, в мелких мотонейронах по сравнению с крупными легче возникает возбуждение и труднее – торможение; это относится и к другим нейронам. Возбудимость нейрона является, очевидно, функцией входного сопротивления клетки. Поскольку в мелких клетках оно выше, одинаковый по величине субсинаптический ток вызывает в них ВПСП большей амплитуды, чем в крупных клетках. Для процесса торможе-

ния такая закономерность не обнаружена; поэтому предполагается, что во время торможения изменения проводимости являются более важным фактором, чем вызываемые ими сдвиги мембранного потенциала.

Функциональную роль размеров мотонейрона следует рассматривать в нескольких аспектах. Так, например, крупные мотонейроны имеют также аксоны большого диаметра и соответственно с высокой скоростью проведения. Такие аксоны иннервируют много мышечных волокон, часто порядка 1000 (т.е. образуют крупные *двигательные единицы*, см. разд. 2.2). Толстые двигательные аксоны иннервируют крупные «белые» мышечные волокна быстрого типа, которые могут развивать значительное напряжение, но быстро утомляются. Гладкий тетанус (см. рис. 2-7) в них наблюдается только при высокой частоте стимуляции (порядка 50 Гц). При сильной деполаризации крупных мотонейронов путем внутриклеточного пропускания тока или соответствующей транссинаптической активации высокая частота разряда быстро падает, т.е. происходит *быстрая адаптация*. Поэтому эти нейроны называются *фазными мотонейронами*.

Тонкие аксоны мелких мотонейронов снабжают гораздо меньше мышечных волокон, образуя мелкие двигательные единицы. Эти мышечные волокна тоже тоньше, чем волокна, иннервируемые крупными мотонейронами; они медленнее сокращаются, и их максимальное напряжение слабее, но они не так быстро утомляются и развивают гладкий тетанус при более низких частотах раздражения (порядка 20 Гц). Эти мышечные волокна обычно бывают «красного» типа. При деполаризации мелких мотонейронов возникает продолжительный разряд с незначительной адаптацией. Поэтому они называются *тоническими мотонейронами*.

Кроме нейронов, четко относящихся к типу крупных фазных или к типу мелких тонических, существуют промежуточные формы. Скелетные мышцы в зависимости от их функций иннервируются в разных соотношениях крупными и мелкими мотонейронами. Мышцы, которые обычно участвуют в быстрых движениях, иннервируются преимущественно фазными мотонейронами, тогда как мышцы, специализирующиеся на поддержании постоянной силы, имеют в основном тоническую иннервацию. Однако каждая двигатель-

ная единица, как следует из сказанного выше, состоит из мышечных волокон только одного типа. Такая *однородность* двигательной единицы обеспечивается в процессе развития в результате трофических влияний мотонейрона (природа этих влияний не выяснена) на иннервируемые им мышечные волокна. Таким образом, после завершения онтогенеза мотонейроны, снабжающие каждую мышцу, а следовательно, и соотношение между крупными и мелкими двигательными единицами, уже не меняются.

Связь между размерами и возбудимостью клетки, а также между размерами мотонейрона и свойствами иннервируемых мышечных волокон (двигательных единиц) имеет интересные следствия. Когда мышца выполняет постепенно нарастающую работу, в активность всегда в первую очередь включаются *мелкие* двигательные единицы с медленно сокращающимися красными волокнами, которые развивают слабую, но тонко градуируемую силу. Крупные двигательные единицы включаются только в тот момент, когда необходима действительно большая сила, причем толстые светлые волокна развивают значительную, но менее тонко регулируемую силу. Таким образом, в течение жизненного цикла организма не все двигательные единицы вступают в работу одинаково часто. «Рабочая нагрузка» распределяется очень неравномерно; *мелкие мотонейроны и соответствующие мышечные волокна бывают активны гораздо чаще, чем крупные двигательные единицы*.

Гамма-мотонейроны. Мотонейроны, о которых говорилось до сих пор, иннервируют рабочие скелетные мышцы. Их аксоны принадлежат к типу $A\alpha$ (см. табл. 1-2). Все они называются α -мотонейронами. Однако имеется другая группа особенно мелких мотонейронов с тонкими аксонами типа $A\gamma$. Такие γ -мотонейроны составляют около трети всех мотонейронов. Они иннервируют волокна мышечных веретен. Большинство γ -мотонейронов дают разряды во время состояния покоя; частота их разрядов обычно выше по сравнению с α -мотонейронами, и их ответы часто носят ритмический характер. Такие свойства, очевидно, являются прямым следствием маленьких размеров нейронов.

ВПСП в других нервных клетках

Известные к настоящему времени, хотя и неполные, данные для других видов нейронов показывают, что такие же ВПСП, какие только что были описаны, наблюдаются и в других нейронах ЦНС. Отмечены нейроны с более быстрым или медленным временным ходом ВПСП (т. е. фазами нарастания и спада ВПСП); в общем принято считать, что ВПСП мотонейронов имеют более короткий временной ход по сравнению с другими ВПСП. Однако при этом необходимо сделать оговорку, что большинство центральных синапсов еще не исследовано и что изучены в основном крупные нейроны [3, 4, 9, 11, 12, 18].

Наконец, в клетках периферических симпатических ганглиев обнаружены очень медленные ВПСП (с длительностью от многих секунд до минут). Такие потенциалы могут играть очень важную роль в *долгосрочных процессах передачи информации* от нейрона к нейрону, поскольку они составляют наиболее простой способ поддержания определенного уровня возбудимости в течение длительных периодов времени.

3.3 Центральные тормозные химические синапсы

Известны два типа торможения: *постсинаптическое торможение*, когда снижается возбудимость мембраны сомы и дендритов нейрона, и *пресинаптическое торможение*, когда уменьшается или прекращается высвобождение медиатора из пресинаптических нервных окончаний. В ЦНС позвоночных более существенную роль играет, по-видимому, постсинаптическое торможение; пресинаптическое торможение выявлено главным образом в пресинаптических окончаниях соматических и висцеральных афферентов и реже — в других отделах нервной системы.

Постсинаптическое торможение

Тормозные постсинаптические потенциалы в мотонейронах. В опытах с регистрацией рефлекторных сокращений давно было замечено, что раздражение афферентов мышечных веретен не только возбуждает гомонимные мотонейроны, но одновременно тормозит мотонейроны-антагонисты (см. разд. 5.2). Потенциалы, возникающие при этом в мотонейроне-антагонисте, показаны на рис. 3-9. Каждый стимул вызывает гиперполяризационный сдвиг потенциала, временной ход которого независимо от амплитуды соответствует временному ходу ВПСП. В результате гиперполяризации уровень мембранного потенциала удаляется от порога для генерации распространяющегося возбуждения и происходит торможение мотонейрона. Поэтому гиперполяризационные сдвиги, показанные на рис. 3-9, называются *тормозными постсинаптическими потенциалами (ТПСП)*.

Ионные механизмы ТПСП. По своему временному ходу ТПСП представляет собой по существу зеркальное отображение ВПСП с временем нарастания и спада соответственно 1–2 и 10–12 мс. Сдвиг проводимости субсинаптической мембраны, так же как в случае ВПСП, длится около 1–2 мс [3]. При оценке равновесного потенциала для ТПСП (схема представлена на рис. 3-10, А; сравните с рис. 3-5) получено значение $E_{\text{ТПСП}} = -80$ мВ. Поскольку равновесный потенциал для K^+ (E_K) составляет примерно -90 мВ, а E_{Cl} равен потенциалу покоя, то $E_{\text{ТПСП}}$ находится примерно посередине между E_K и E_{Cl} . Этот факт позволяет думать, что во время действия тормозного медиатора на субсинаптическую мембрану повышается ее проводимость для K^+ и для Cl^- [3, 17]. В пользу такого предположения свидетельствуют данные о том, что после внутриклеточной (электрофоретической) инъекции мелких катионов или анионов они могут проходить через активированную субсинаптическую мембрану тормозных

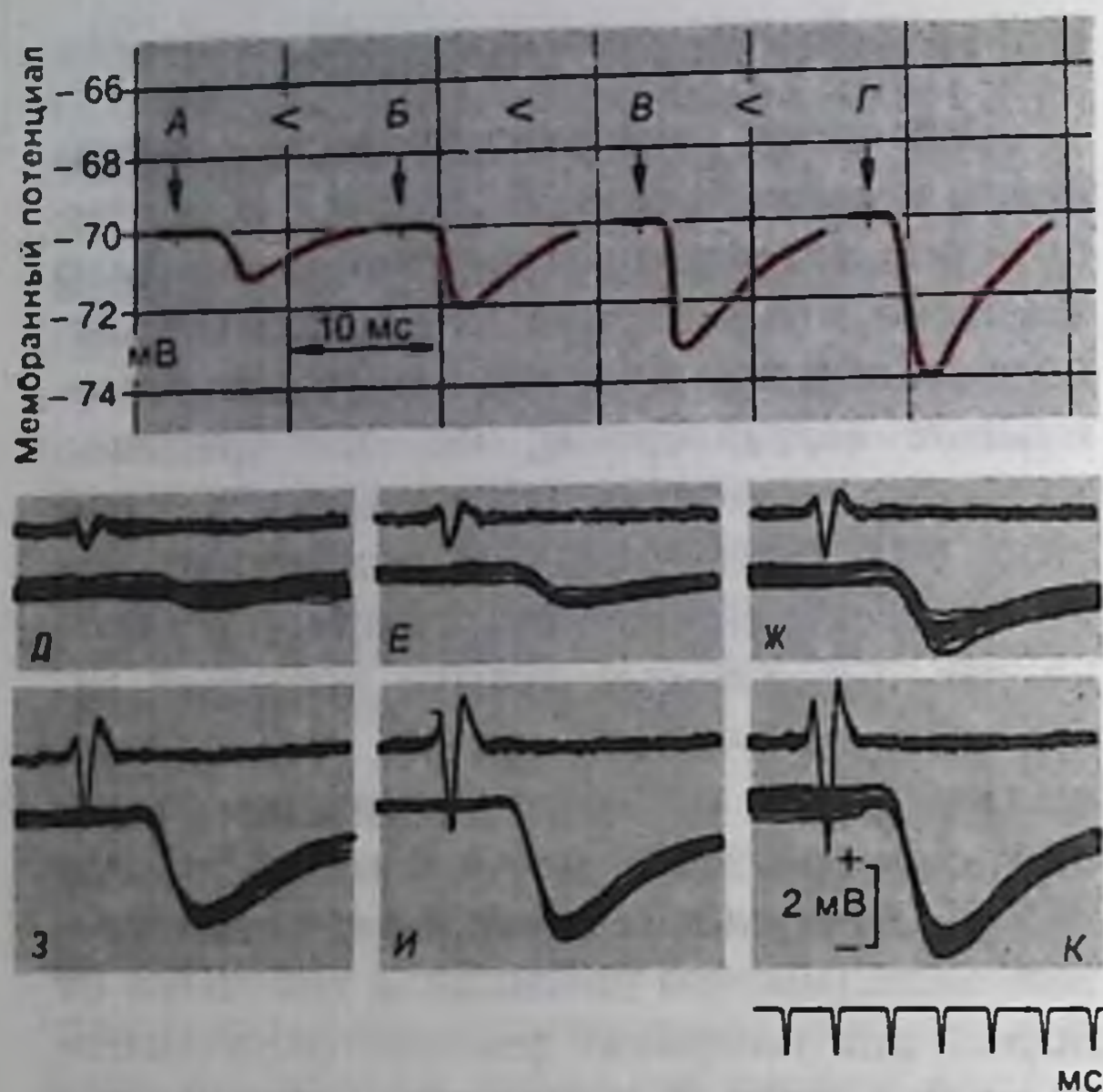


Рис. 3-9. Тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП). Экспериментальная установка такая же, как на рис. 3-8, А, с той разницей, что раздражению подвергается нерв мышцы-антагониста. А–Г. ТПСП при постепенном повышении интенсивности афферентного раздражения. Ж–К. ТПСП в мотонейроне полусухожильной мышцы кошки; раздражение нерва четырехглавой мышцы. Афферентные разряды, регистрируемые от зоны входа дорсального корешка (внеклеточное монополярное отведение, см. рис. 3-8, А), имеют вид трехфазных колебаний на верхних записях. Спинальная задержка значительно больше, чем на рис. 3-8, что указывает на присутствие вставочного нейрона в спинальной рефлекторной дуге. Д–К [3].

синапсов в отличие от ионов, диаметр которых больше, чем диаметр гидратированного иона K^+ (например, Na^+).

Гипотеза пор. Только что рассмотренные наблюдения, а также аналогичные результаты опытов на других синапсах привели к общему представлению (которое было, в частности, развито Экклсом [3, 4, 17, 18]), что медиатор, действуя на субсинаптическую мембрану, открывает поры, или каналы, определенного диаметра, через которые могут проходить все мелкие ионы. Если стенка поры несет электрический за-

ряд, то он препятствует прохождению одноименно заряженных ионов. Следовательно, отрицательно заряженная пора будет пропускать только катионы, но не анионы.

Тормозные эффекты ТПСП. Торможение, вызываемое ТПСП, обусловлено как гиперполяризацией мембранного потенциала, так и начальным повышением проводимости мембраны. Роль каждого из этих двух тормозных механизмов показана на рис. 3-11, Б. Если ВПСП возникает на поздней стадии ТПСП, то он просто смещается на величину, которая соответствует гиперполяризации в данный момент времени (Б: средняя и правая записи); если же ВПСП накладывается на начальную фазу ТПСП, то его амплитуда ниже по сравнению с контрольным ТПСП (А). Причины такого различия между активной и последующей фазой ТПСП помогает понять рис. 3-11, В. На схеме слева активация возбуждающего и тормозного синапсов происходит практически одновременно; вход Na^+ через субсинаптическую мембрану возбуждающего синапса частично компенсируется выходом K^+ в тормозном синапсе. В результате сдвиг потенциала в направлении деполяризации получается меньше, чем в момент, показанный справа, когда тормозный синапс не активирован.

Согласно тому, что было сказано до сих пор, роль ионов Cl^- в генерации ТПСП невелика. Это справедливо в том случае, если ТПСП возникает при нормальном уровне потенциала покоя, поскольку E_{Cl} близок к потенциалу покоя. Однако если ТПСП возникает на фоне деполяризации мембраны (т.е. на фоне ВПСП), то повышение проницаемости для Cl^- и, следовательно, увеличение входа Cl^- ведет к возрастанию амплитуды ТПСП (пример показан на рис. 3-10).

Если мембранный потенциал соответствует равновесному потенциалу для ТПСП, то активация тормозных синапсов по определению не вызывает сдвига потенциала. Тем не менее во время активной фазы

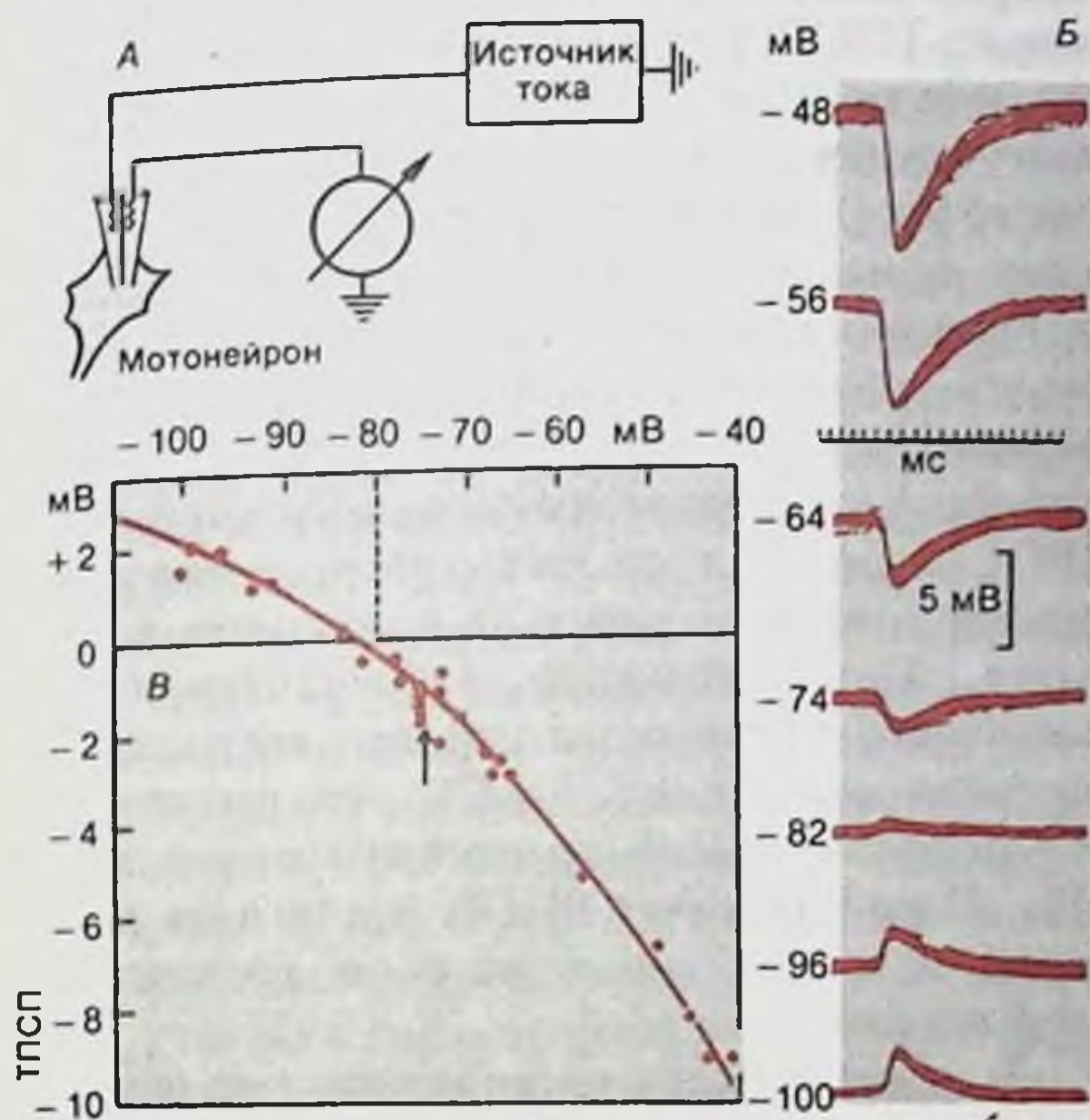


Рис. 3-10. Измерение равновесного потенциала для ТПСР. А. Один канал двухканального внутриклеточного микроэлектрода служит для изменения мембранного потенциала мотонейрона с помощью регулируемого источника тока. Б. ТПСР в мотонейроне полусухожильной мышцы, вызываемые раздражением нерва четырехглавой мышцы с постоянной интенсивностью. Амплитуда и полярность возникающих ТПСР зависит от исходного мембранного потенциала. В. График, объединяющий результаты всех отведений (которые частично показаны на рис. Б). Абсцисса — мембранный потенциал, ордината — максимальная амплитуда ТПСР. Амплитуды гиперполяризационных ТПСР отложены под нулевой линией, а амплитуда деполяризационных ТПСР — над нулевой линией. Равновесный потенциал составляет около -80 мВ. Потенциал покоя клетки равен -74 мВ (отмечен стрелкой) [3].

ТПСР клетка находится в состоянии торможения вследствие повышенной проводимости мембраны для K^+ и Cl^- . В это время смещение заряда компенсируется, по крайней мере частично, тем смещением, которое затем происходит в субсинаптической мембране тормозного синапса (рис. 3-11, В). Во время ритмической асинхронной активации

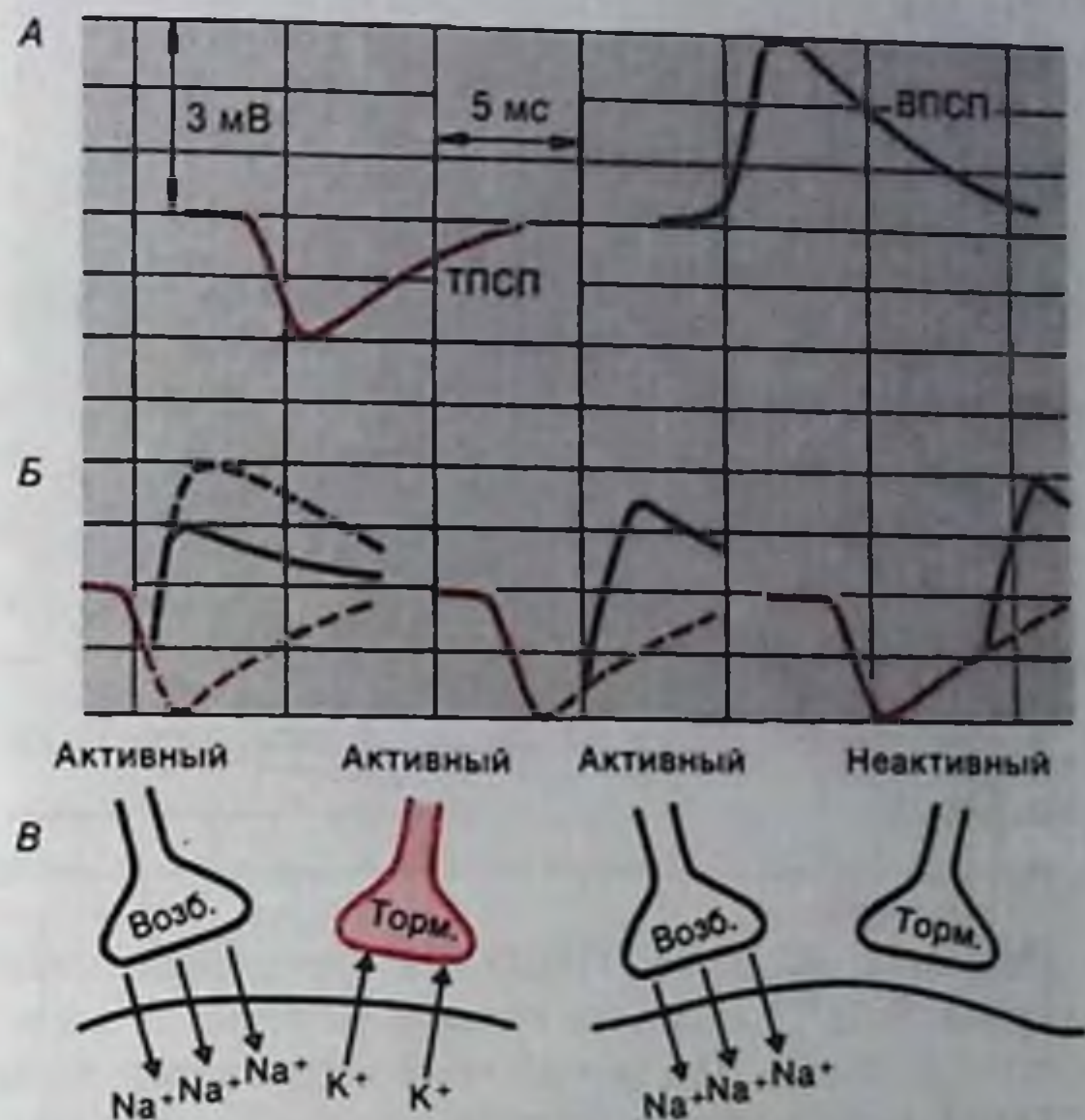


Рис. 3-11. Влияние ТПСР на ВПСР. Экспериментальная установка та же, что на рис. 3-8 и 3-9. Раздражение нерва мышцы-антагониста вызывает ТПСР (А), а раздражение гомонимного нерва — ВПСР. Б. ВПСР вызван примерно через 1, 3 и 5 мс после возникновения ТПСР. В. Схема сдвигов проницаемости субсинаптической мембраны при одновременной активации возбуждающих и тормозных синапсов (слева) и при активации только возбуждающих синапсов [4].

многих тормозных синапсов проводимость может увеличиться настолько, что даже значительные возбуждающие токи вызовут очень слабую деполяризацию.

Высвобождение медиатора в тормозных синапсах. Механизм высвобождения медиатора в тормозных и в возбуждающих синапсах, по-видимому, аналогичен. В синапсах обоего типа имеются *синаптические пузырьки*. Эти синапсы неразличимы и по остальным морфологическим критериям. Тормозным медиатором в мотонейронах и многих других (но не во всех) синапсах служит аминокислота глицин.

Блокада тормозных синапсов. Известны два яда, которые блокируют передачу в тор-

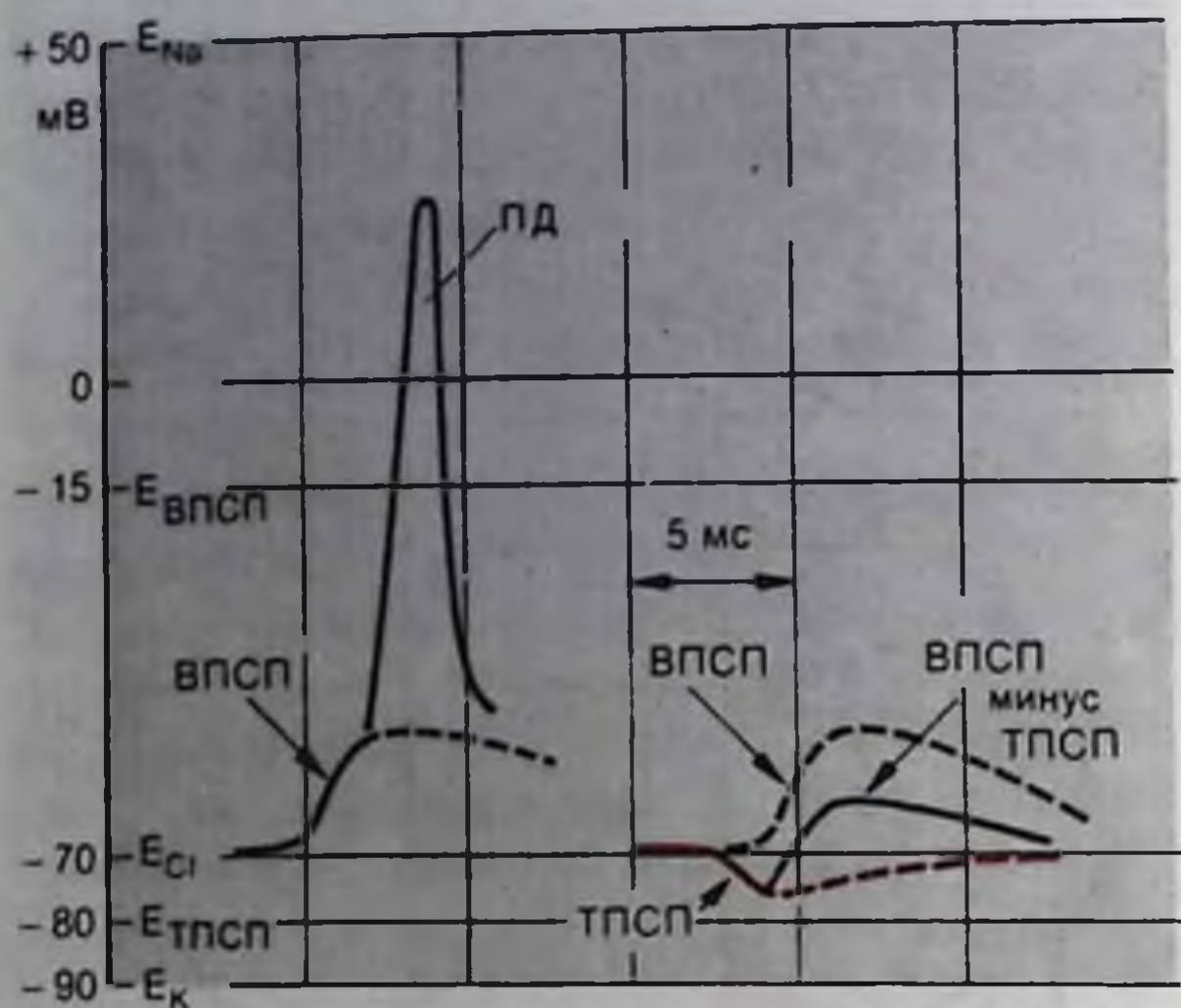


Рис. 3-12. Влияние ТПСП на потенциал действия (ПД). Экспериментальная установка та же, что для рис. 3-10. Гомонимный нерв подвергают раздражению с такой интенсивностью, чтобы вызвать надпороговый ВПСП (слева). Справа — результат раздражения нерва мышцы-антагониста примерно за 3 мс до раздражения гомонимного нерва. Показаны равновесные потенциалы для Na^+ , K^+ , Cl^- , ВПСП и ТПСП [4].

мозных синапсах на мотонейронах и, возможно, других центральных нейронах, вызывая судороги. Стрихнин конкурирует с тормозным медиатором на субсинаптической мембране (сравните с действием кураре на концевую пластинку), тогда как столбнячный токсин, вероятно, нарушает высвобождение медиатора из тормозных пресинаптических окончаний (сравните с влиянием Mg^{2+} и токсина *Cl. botulinum* на концевую пластинку). Так как после развития клинических симптомов столбнячной интоксикации исход обычно бывает летальным, всегда рекомендуют проводить активную профилактику путем вакцинации столбнячным анатоксином.

ТПСП в других нейронах. Насколько сейчас известно, сведения, полученные в исследованиях на мотонейронах, справедливы и для других нейронов. В самом деле, в ряде центральных (в том числе кортикальных)

нейронов зарегистрированы в принципе такие же ТПСП, как и в мотонейронах. Однако детали временного хода разных ТПСП могут существенно различаться. Общая схема возбуждающих и тормозных синаптических процессов в мембранах центральных нейронов представлена на рис. 3-12. Активация субсинаптической мембраны возбуждающего синапса сопровождается деполяризацией, которая может достигнуть порога (ВПСП слева) и вызвать распространяющийся потенциал действия в аксонном холмике. При активации субсинаптической мембраны тормозного синапса возрастает проницаемость для K^+ и Cl^- , что приводит к гиперполяризации (красная кривая справа). ТПСП не позволяет ВПСП достигнуть порога, и клетка оказывается в состоянии торможения.

В симпатических ганглиях зарегистрированы медленные гиперполяризационные сдвиги синаптического происхождения, аналогичные медленным ВПСП; эти медленные тормозные постсинаптические потенциалы (разд. 6.1) имеют синаптическую задержку 30–100 мс и длительность порядка нескольких сотен миллисекунд.

Пресинаптическое торможение

Пресинаптическое торможение и его механизм. Амплитуда ВПСП, которые возникают в мотонейронах при раздражении афферентов мышечных веретен, может снижаться (рис. 3-13, А, Б) в результате предварительного раздражения некоторых других афферентов (о функциональной организации см. разд. 5.2), хотя оно и не вызывает генерации ТПСП в мотонейроне. Кроме того, при внутриклеточном отведении не наблюдается никаких других изменений свойств постсинаптической мембраны (порог, антидромная возбудимость, сопротивление). Поэтому можно предполагать пресинаптическую природу уменьшения ВПСП — т.е. уменьшение количества медиатора, высвобождаемого из пресинаптических оконча-

ний возбуждающих синапсов. Такая форма торможения называется **пресинаптическим торможением** [3]. Возражения, которые до сих пор выдвигались против этой гипотезы, были в основном отклонены [9, 26, 27]. Преимущество пресинаптического торможения состоит в его избирательности; при этом может происходить торможение отдельных входов к нервной клетке, в то время как при постсинаптическом торможении снижается возбудимость всего нейрона целиком.

Аксо-аксонные синапсы: гистологический субстрат пресинаптического торможения. Снижение количества высвобождаемого медиатора в случае пресинаптического торможения связано с активацией аксо-аксонных синапсов. Такие синапсы обнаружены с помощью электронной микроскопии во многих участках, где есть физиологические признаки пресинаптического торможения (см. [26, 27]). Так, пресинаптические окончания тех *афферентных волокон*, которые оканчиваются в спинном мозгу, в ядрах дорсальных столбов и тройничного нерва, находятся, видимо, под сильным пресинаптическим контролем (см. разд. 5.2). Аксо-аксонные синапсы имеют все характеристики химических синапсов — пресинаптические пузырьки, синаптическая щель, утолщение постсинаптической мембраны. Примеры аксо-аксонных синапсов схематически показаны на рис. 3-13, А и рис. 1-1.

Временной ход пресинаптического торможения. На рис. 3-13, В показан временной ход пресинаптического торможения ВПСП мотонейрона, а на рис. 3-13, Г — временной ход депрессии моносинаптического рефлекса в результате пресинаптического торможения. Торможение достигает максимума примерно через 15–20 мс после своего начала; возвращение к контрольному уровню происходит в течение 100–150 мс, а часто и дольше. Таким образом, временной ход пресинаптического торможения бывает значительно более длительным по сравнению с постсинаптическим торможением мотонейронов.

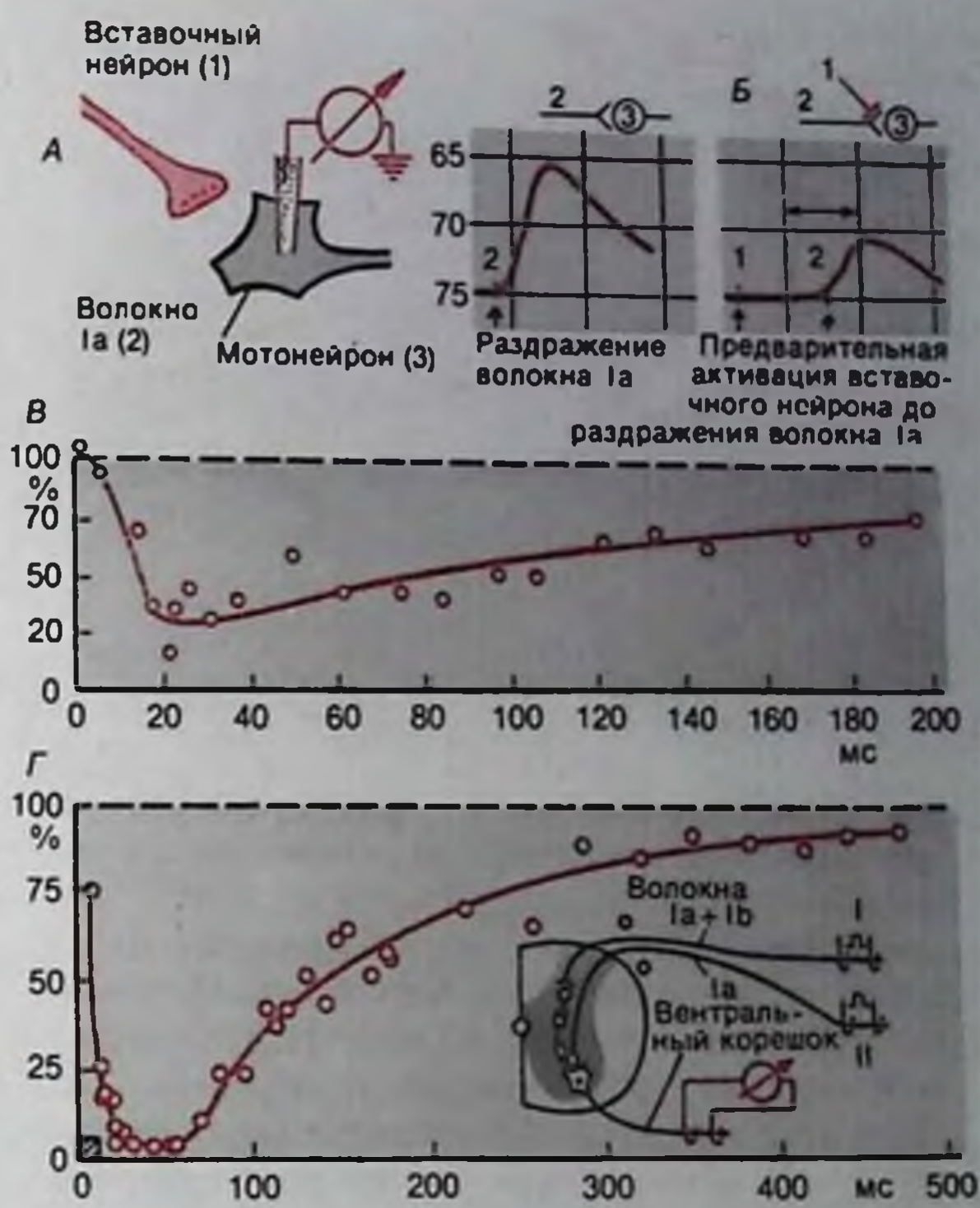


Рис. 3-13. Пресинаптическое торможение. А. Экспериментальная установка для демонстрации пресинаптического торможения моносинаптического ВПСП в мотонейроне (сравните с врезкой на рис. 3-13, Г и рис. 3-8). Б. ВПСП при раздражении гомонимных волокон Ia без (слева) и после (справа) предварительной активации пресинаптических тормозных вставочных нейронов. В. Временной ход пресинаптического торможения моносинаптического ВПСП мотонейрона подошвенной мышцы у кошки в результате предварительных (кондиционирующих) афферентных разрядов в волокнах группы I нервов мышц-сгибателей коленного сустава. Г. Временной ход пресинаптического торможения моносинаптического рефлекса. На врезке — схема опыта и рефлекторных путей пресинаптического торможения, которые включают по крайней мере два вставочных нейрона. I — кондиционирующее раздражение; II — регистрация моносинаптического рефлекса [3, 26].

Механизм пресинаптического торможения: роль деполяризации первичных афферентов (ДПА). Активация аксо-аксонного

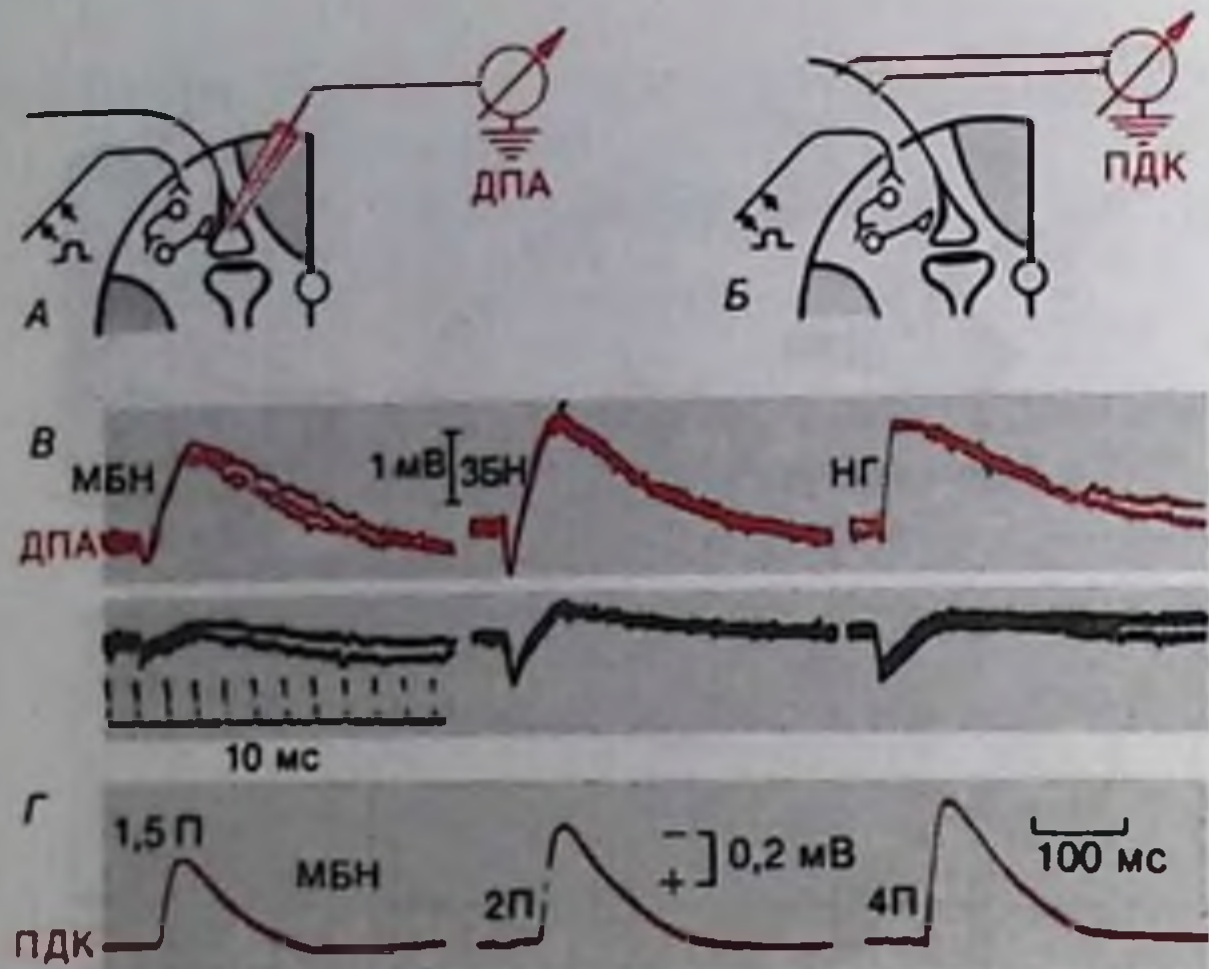


Рис. 3-14. Деполяризация первичных афферентов (ДПА), связанная с пресинаптическим торможением. А, В. Внутриклеточное отведение от волокна дорсального корешка. Раздражение малоберцового нерва (МБН), заднего большеберцового нерва (ЗБН) и нерва голени (НГ) вызывает колебание внутриклеточного потенциала, т.е. ДПА. Под этими записями приведены осциллограммы, полученные в результате внеклеточного отведения (потенциалы поля) при таком же раздражении; после вычитания последних из внутриклеточных (В, верхние осциллограммы) получается величина деполяризации первичных афферентов вызванной активацией аксо-аксонного синапса. Б, Г. Внеклеточная регистрация ДПА от поясничного дорсального корешка (потенциал дорсальных корешков. ПДК). Верхний малоберцовый нерв раздражали стимулами, интенсивность которых в несколько раз превышала пороговую (П на рис. 3-14, Г) [26].

синапса сопровождается деполяризацией постсинаптической области. Такую деполяризацию можно зарегистрировать внутриклеточно в первичных афферентных волокнах спинного мозга (рис. 3-14, А, В); ее называют деполяризацией первичных афферентов (ДПА). Поскольку ДПА электротонически распространяется по афферентным волокнам в дорсальные корешки, ее можно зарегистрировать и там с помощью внеклеточных микроэлектродов. Такой потенциал называется потенциалом дорсальных корешков (ПДК; рис. 3-14, Б, Г). Временной ход

ДПА, а значит и ПДК, соответствует временному ходу пресинаптического торможения (сравните рис. 3-13 и 3-14). Таким образом, ДПА представляет собой постсинаптический потенциал первичного афферентного волокна, который возникает во время пресинаптического торможения этого волокна в субсинаптической мембране аксо-аксонного синапса и пассивно (электротонически) распространяется в антидромном направлении по афферентному волокну. Вероятно, ДПА обусловлена главным образом повышением Na^+ -проницаемости субсинаптической мембраны [9]. При интенсивной активации аксо-аксонного синапса резко нарастающая ДПА может привести к появлению антидромных потенциалов в первичном афферентном волокне (так называемые рефлексы дорсальных корешков, РДК). По-видимому, они не играют физиологической роли, но при экспериментальном анализе пресинаптического торможения служат признаком значительной ДПА [26].

Уменьшение количества высвобождаемого медиатора во время пресинаптического торможения, вероятно, обусловлено снижением амплитуды пресинаптического потенциала действия в результате инактивации (см. разд. 1.3). В конечном счете может происходить полная блокада проведения в пресинаптических окончаниях, когда потенциал действия поступает в нервное окончание только путем пассивного электротонического распространения, вызывая высвобождение очень небольшого количества медиатора или вообще не вызывая его.

Фармакологические воздействия на пресинаптическое торможение. Некоторые судорожные яды (бикукулин, пикртоксин, но не стрихнин) угнетают пресинаптическое торможение, что безусловно должно играть роль в судорожном действии этих ядов. Наиболее избирательным эффектом обладает, видимо, бикукулин, так как пикртоксин может влиять и на другие структуры в ЦНС. Поскольку в других синапсах эти вещества являются конкурентными антагонистами

ГАМК, предполагается, что ГАМК служит медиатором и в аксо-аксонных синапсах [15, 26].

3.4 Медиаторы в химических синапсах

В разд. 3.1 был рассмотрен «жизненный цикл» молекулы медиатора на примере АХ. Для всех других медиаторных веществ тоже было показано (или есть основания предполагать), что существуют системы синтеза, хранения, высвобождения и инактивации, а также возврата продуктов их расщепления в пресинаптические окончания и что после их высвобождения эти вещества взаимодействуют с субсинаптическими рецепторами. Здесь невозможно привести обширные данные, которые ныне известны. Поэтому в последующих разделах после изложения основных сведений мы ограничимся теми наблюдениями, которые либо имеют важное общетеоретическое значение, либо представляют существенный клинический интерес.

Отсутствие медиаторной специфичности

Принцип Дэйла. В 30-х годах Дэйл и его сотрудники показали, что АХ является медиатором в нервно-мышечном соединении и в симпатических ганглиях. Полученные данные позволили Дэйлу сформулировать положение о том, что каждый нейрон с точки зрения его метаболизма составляет единую систему и, следовательно, во всех его пресинаптических окончаниях высвобождается один и тот же медиатор. Это представление известно как **принцип Дэйла**. Что касается зрелых нейронов, то для них пока не найдено отклонений от этого правила. Однако в процессе своего развития некоторые нейроны временно синтезируют и высвобождают более одного медиаторного вещества. Кроме того, в окончаниях некоторых особых нейронов, по-видимому, сосу-

ществуют два вещества, которые могут выполнять функцию медиаторов.

Концепция функциональной и ионной специфичности. Обнаружение тормозного вставочного нейрона в рефлекторной дуге торможения (см. разд. 4.2) позволило Экклсу предположить, что каждый медиатор в ЦНС должен обладать либо только возбуждающим, либо только тормозным действием. С этой позиции каждый центральный нейрон можно отнести к категории либо возбуждающих, либо тормозных; так была сформулирована **концепция функциональной специфичности**. Эта концепция была дополнена представлением о том, что каждый центральный медиатор должен всегда вызывать одни и те же изменения ионной проницаемости, которые приведут к генерации ВПСП или ТПСП — **концепция ионной специфичности**. В нервной системе позвоночных до сих пор не найдено существенных исключений из правила о функциональной специфичности. Вместе с тем обнаружено несколько случаев отклонения от концепции ионной специфичности, по крайней мере в периферической нервной системе. Так, АХ оказывает возбуждающее действие в нервно-мышечной концевой пластинке, в клетках Реншоу и в некоторых синапсах вегетативных ганглиев (см. разд. 6.1), но тормозное — в синапсах, образуемых блуждающим нервом на мышечных волокнах сердца. Приходится сделать вывод, что возбуждающий или тормозный характер действия медиатора определяется свойствами субсинаптической мембраны, а не самого медиатора. Таким образом, в принципе нервная система могла бы иметь только один медиатор, который при связывании с соответствующими субсинаптическими рецепторами вызывает те или иные сдвиги проводимости. Поскольку на самом деле это не является общим правилом, можно думать, что помимо выполнения синаптических функций медиаторы могут играть и другую роль, например служить хемотаксическими или трофическими факторами.

Ацетилхолин как медиаторное вещество в нервной системе

АХ в клетках Реншоу. Согласно принципу Дэйла, АХ представляет собой медиаторное вещество, которое высвобождается из пресинаптических окончаний мотонейронов не только в концевой пластинке, но также и на клетках Реншоу. Субсинаптические АХ-рецепторы возбуждающего действия можно разделить на два класса, которые хорошо различаются по фармакологическим признакам. Рецепторы *никотинового* типа блокируются кураре и опосредуют генерацию коротких ВПСП; рецепторы *мускаринового* типа участвуют в развитии более продолжительных ВПСП и не чувствительны к кураре (полное определение никотиновых и мускариновых свойств см. в разд. 6.1; физиология клеток Реншоу изложена в разд. 5.2). Два типа ВПСП обусловлены, очевидно, разными изменениями проводимости.

АХ в вегетативной нервной системе. В *симпатическом отделе* вегетативной нервной системы АХ выполняет роль медиатора во всех ганглионарных синапсах, в синапсах мозгового вещества надпочечников и в постганглионарных синапсах потовых желез. В *парасимпатическом отделе* АХ также служит медиатором в синапсах всех ганглиев, а кроме того, в постганглионарных синапсах эффекторных органов. Клинически важные аспекты физиологии и фармакологии всех этих синапсов обсуждаются в гл. 6 (разд. 6.1). АХ вызывает в симпатических ганглиях как обычные, так и медленные ВПСП (разд. 6.1). Feldberg отметил, что АХ является медиатором во всех аксонах, которые выходят из ЦНС (аксоны мотонейронов и преганглионарные вегетативные нервные волокна).

АХ как медиатор в центральной нервной системе. АХ и АХЭ обнаружены во фракциях многих отделов мозга, иногда в значительных количествах; однако, кроме холинергических синапсов на клетках Реншоу, не

удалось надежно идентифицировать другие центральные холинергические синапсы. Тем не менее весьма вероятно медиаторная функция АХ и в центральной нервной системе [20].

Адренергические медиаторные вещества

Локализация, номенклатура, экспериментальные данные. К категории адренергических медиаторов относятся *адреналин* и *норадреналин*, а также их предшественник – *дофамин*. *Норадреналин* служит медиатором во всех постганглионарных симпатических окончаниях, за исключением потовых желез (разд. 6.1). *Адреналин* секретируется наряду с *норадреналином* в мозговом веществе надпочечников (разд. 6.1). Можно с достаточной степенью уверенности говорить о медиаторной роли *норадреналина* и *дофамина* в ЦНС – например, в гипоталамусе и ядрах ствола мозга, а также в спинном мозгу и других отделах. Более подробно об этом говорится в соответствующих разделах книги.

Адреналин, *норадреналин* и *дофамин* называются **катехоламинами**, а вместе с серотонином (5-гидрокситриптамином) составляют группу **моноаминов**. Falk et al. разработали метод визуального выявления моноаминов с помощью **флуоресцентного микроскопа**. Сравнение нервной системы животных после предварительного избирательного фармакологического устранения того или иного моноамина позволяет идентифицировать каждый моноамин [14, 16]. Катехоламины выявлены не только в нейронах, но также в некоторых других типах клеток, которые называются **хромаффинными** или **феохромными клетками** благодаря характерной гистохимической реакции их гранул [1]. К этой категории относятся клетки мозгового вещества надпочечников, клетки эпидидимиса и симпатических параганглиев (например, параоптические тела, или орган Цукеркандля).

Биосинтез катехоламинов. Норадреналин и адреналин образуются из тирозина в результате последовательных этапов синтеза, катализируемых ферментами. Главный путь синтеза, который начинается с фенилаланина и ведет к образованию катехоламинов — дофамина, норадреналина и адреналина — через тирозин и дофа, показан на рис. 3-15. Этапом, ограничивающим скорость синтеза, является гидроксилирование тирозина тирозингидроксилазой с образованием дофа. Пока еще мало известно о субклеточном распределении этого фермента или фермента дофа-декарбоксилазы, однако оба фермента, по-видимому, не связаны с внутриклеточными частицами (или связаны только частично). И наоборот, дофамин- β -гидроксилаза локализована в гранулах-хранилищах (пузырьках). Кроме главного пути, показанного на рис. 3-15, существуют различные побочные метаболические пути синтеза *норадреналина*, которые, однако, не имеют большого физиологического значения [2].

Хранение. Присутствие адреналина и норадреналина в гранулах клеток *мозгового вещества надпочечников* было доказано прямыми методами (см. [9]). Концентрация этих веществ в гранулах в два раза превышает осмолярность жидкостей тела, что исключает их существование в свободном растворе. Поскольку количество катехоламинов в гранулах находится в постоянном стехиометрическом соотношении с количеством АТФ, Ca^{2+} и Mg^{2+} , можно предполагать, что катехоламины образуют с ними комплексы. В *симпатических нервных окончаниях* основная часть норадреналина тоже, вероятно, хранится в пузырьках, аналогично той ситуации, которая существует в мозговом слое надпочечников.

Высвобождение катехоламинов, вызываемое потенциалами действия. Процессы, лежащие в основе высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, в общем сходны с механизмами высвобождения АХ в двигательной концевой пла-

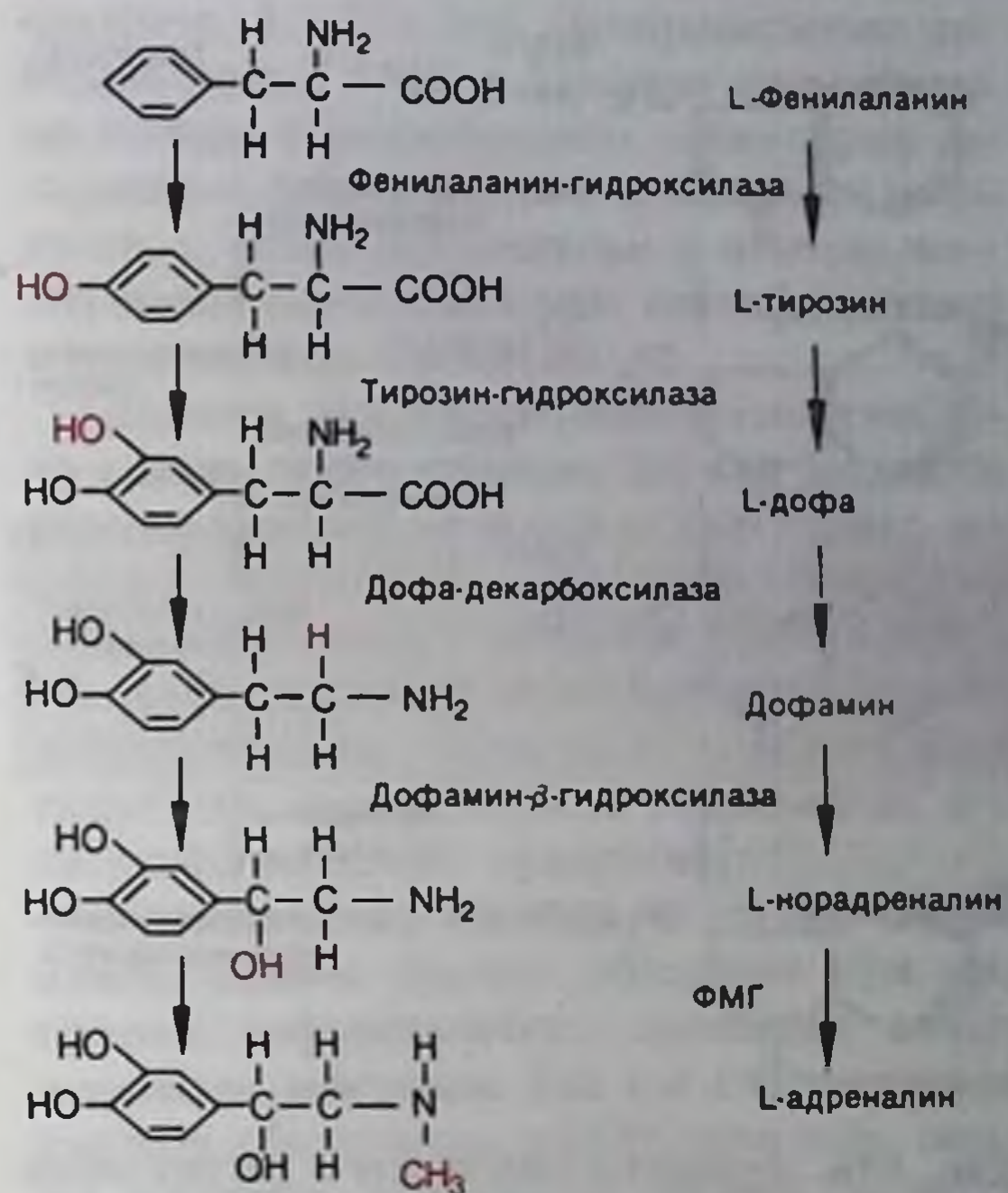


Рис. 3-15. Ферменты биосинтеза норадреналина и адреналина: ФМТ — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза. Изменяемый на каждом этапе участок молекулы показан красным.

стинке. Для высвобождения медиатора необходимо присутствие Ca^{2+} , а избыток Ca^{2+} оказывает подавляющее действие. Медиатор высвобождается квантами, причем высвобождение отдельных квантов происходит и в состоянии покоя. Пузырьки, которые выявляются с помощью электронного микроскопа, по всей видимости, составляют морфологический субстрат квантов медиатора, выявляемых в электрофизиологическом опыте. Аналогичную ситуацию можно предполагать и для синаптической передачи, осуществляемой с участием других катехоламинов [2].

Завершение действия медиатора. В отличие от холинергической при адренергической передаче ферментативное расщепление медиатора не играет существенной роли. Катехоламины превращаются в биологически неактивные метаболиты с помощью мо-

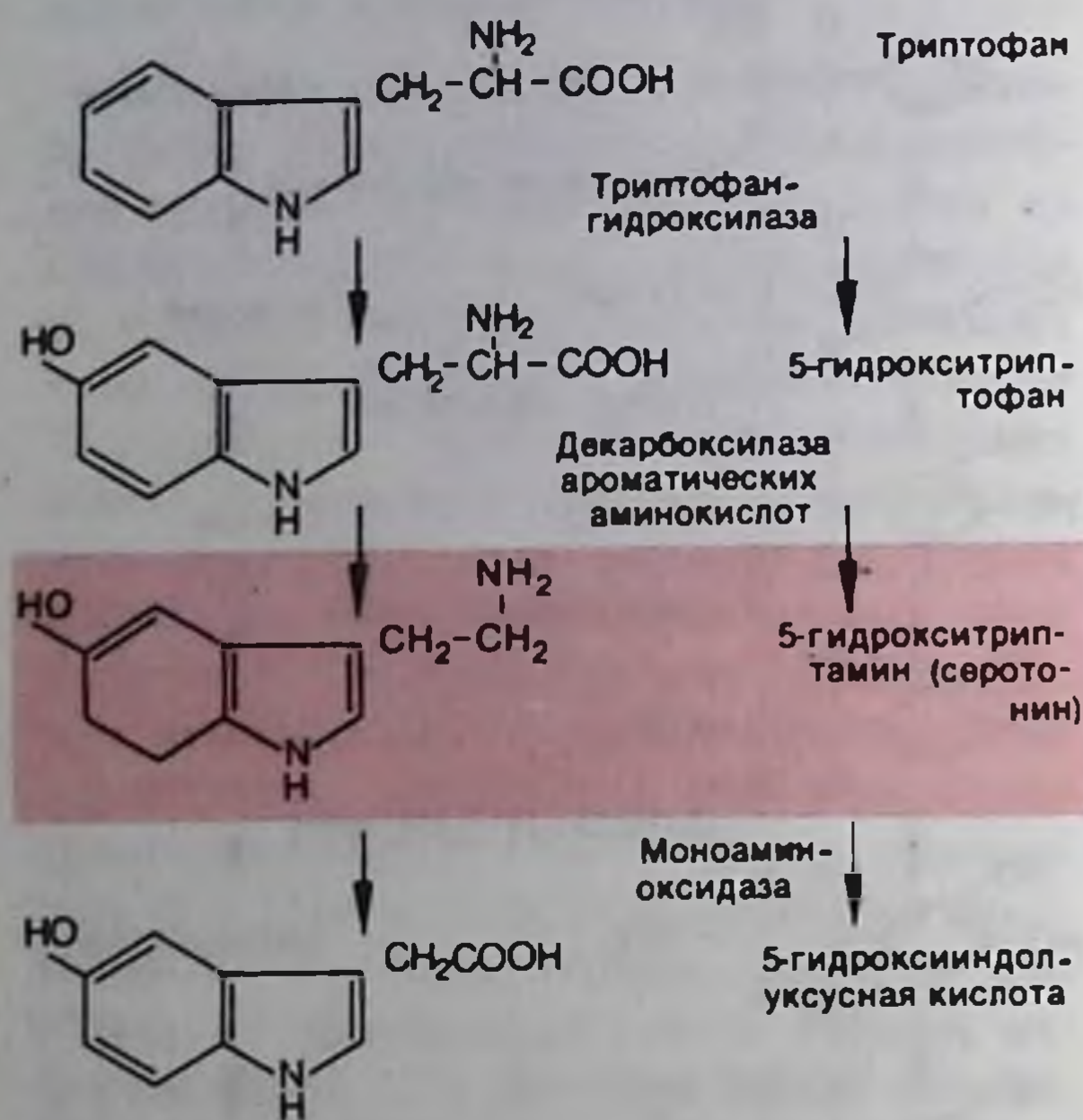


Рис. 3-16. Ферменты биосинтеза и расщепления серотонина (розовый фон). Серотонин сначала подвергается дезаминированию до 5-оксиацетальдегида под влиянием моноаминоксидазы (МАО), а затем окисляется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

ноаминоксидазы (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), но даже одновременная блокада обоих путей ферментативного расщепления не ведет к заметному усилению или к увеличению длительности эффекта, вызываемого в органе-мишени стимуляцией симпатических нервов или внутривенным введением норадреналина.

Более важным фактором завершения действия катехоламинов служит, по-видимому, почти полное поглощение, или *обратный захват* медиатора в пресинаптические нервные окончания. Поглощение норадреналина симпатическими нейронами представляет собой *активный трансмембранный транспорт*, который не зависит от Ca^{2+} , но зависит от концентрации Na^+ , а также от аэробного и анаэробного энергетического метаболизма. Сходное положение предполагается и для других катехола-

минергических нервных окончаний. При этом *обратный захват медиаторов* важен не только для быстрого завершения действия на орган-мишень; он, кроме того, препятствует истощению пресинаптических запасов медиатора во время ритмической активности [2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). 5-НТ является моноамином, но, строго говоря, он не считается адренергическим медиатором. 5-НТ образуется в организме путем гидроксилирования и декарбоксилирования незаменимой аминокислоты — *триптофана* (рис. 3-16). Он инактивируется прежде всего моноаминоксидазой до 5-гидроксииндолуксусного альдегида, а затем до 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Роль 5-НТ в качестве медиаторного вещества еще не выяснена. В ЦНС он найден в ядрах шва ствола мозга, а также в гипоталамусе, где 5-НТ участвует, по-видимому, главным образом в регуляции состояния сон-бодрствование (см. разд. 7.3). Химическое родство или антагонизм между 5-НТ и различными галлюциногенами, такими, как LSD (lysergic acid diethylamide — диэтиламид лизергиновой кислоты), указывает, что уровень 5-НТ в мозгу влияет и на другие формы поведения (разд. 6.6).

Фармакология. Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу чрезвычайно многообразны. В последние годы получены вещества, которые влияют на различные этапы синтеза и ферментативного расщепления моноаминов (особенно катехоламинов), вмешиваясь в процессы их хранения или вызванного потенциалами действия высвобождения, подавляя их взаимодействие с рецепторами в органах-мишенях или возврат медиатора в нервные окончания. Поскольку ферментативные системы, участвующие в процессах хранения и транспорта катехоламинов, часто не проявляют строгой химической специфичности, имеется также возможность замещения физиологических медиаторных веществ так называемыми *псевдомедиаторами*.

ми, или замещающими медиаторами. Такая возможность представляет особый интерес, так как при этом можно не только ослаблять или усиливать физиологический эффект, достигаемый другими методами, но также создавать новые типы действия (как в качественном, так и в количественном отношении), что в будущем может оказаться чрезвычайно важным с терапевтической точки зрения. Необходимые дополнительные сведения относительно вегетативной нервной системы будут даны в разд. 6.1. Некоторые важные фармакологические аспекты адренергической передачи, касающиеся других отделов ЦНС, обсуждаются в соответствующих разделах книги.

Аминокислоты

Некоторые аминокислоты обнаружены в ЦНС в довольно высоких концентрациях. Поэтому давно возникло предположение об их медиаторной функции. Это подтверждают многие фармакологические и особенно микроэлектрофоретические исследования. В результате возникает представление о том, что АХ и моноамины, которые служат медиаторами в периферической и вегетативной нервной системе, играют важную роль в деятельности высоких и высших отделов ЦНС, тогда как в системах крупных афферентных и эфферентных возбуждающих и тормозных путей в качестве медиаторов используются, по-видимому, в основном аминокислоты [2, 9, 11, 12, 15, 20, 25].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) синтезируется только в нервной системе из глутаминовой кислоты при посредстве *глутаматдекарбоксилазы*. Она встречается в ЦНС повсеместно, в самых разных концентрациях. При электрофоретическом нанесении ГАМК (как и ряд других *нейтральных аминокислот*) оказывает, как правило, тормозное действие. Существуют данные о том, что ГАМК участвует в *пресинаптическом торможении* у позвоночных

в качестве *медиатора в аксо-аксонных синапсах* (разд. 3.3; [15, 26]). Неопровержимо доказана роль ГАМК в качестве тормозного медиатора у ракообразных. Некоторые *судорожные яды* – в частности, *алкалоид бикуккуллин*, а также *пикртоксин* и *пенициллин* – оказались более или менее специфическими антагонистами ГАМК.

Широко распространенная аминокислота *глицин* также, видимо, служит медиатором; по крайней мере она осуществляет, вероятно, некоторые формы *постсинаптического торможения* в спинном мозге. *Стрихнин* представляется специфическим антагонистом глицина. Поскольку стрихнин блокирует постсинаптическое торможение, его введение вызывает судороги [15].

Глутаминовая кислота и другие *кислые аминокислоты* обычно обладают при микроэлектрофоретическом нанесении *возбуждающим действием*. Так как глутаминовая кислота обнаружена в ЦНС повсюду, весьма вероятно, что она не только является предшественником ГАМК (см. выше), но, кроме того, сама действует как медиатор [9, 15].

Другие возможные медиаторы

Гистамин. Гистамин образуется путем *декарбоксилирования* аминокислоты *гистидина*. Довольно высокие концентрации гистамина обнаружены в гипофизе и в соседнем срединном возвышении гипоталамуса. В остальных отделах ЦНС уровень гистамина очень низок. Помимо упомянутых существуют лишь единичные фармакологические наблюдения, которые могли бы указывать на медиаторную функцию гистамина.

Нейроактивные пептиды. Количество известных нейроактивных пептидов, молекулы которых состоят из более или менее длинных цепей аминокислот, постоянно увеличивается. Некоторые из них представляют собой *нейрогормоны*, т.е. вещества, которые высвобождаются из нервных кле-

ток, а затем переносятся кровотоком к их мишеням (не являющимся нейронами). К таким пептидам относятся *либерины* (рилизинг-гормоны), которые действуют на аденогипофиз (см. разд. 29.6), а также *антидиуретический гормон* (вазопрессин) и *окситоцин*, которые синтезируются в гипоталамусе и хранятся в нейрогипофизе.

Другие пептиды могут быть медиаторами в строгом смысле слова. Предполагается, например, что вещество Р, которое состоит из 11 аминокислот, служит медиатором для первичных афферентных волокон в спинном мозге [5].

Еще одна группа пептидов «модулирует» активность нейронов не через посредство синапсов, а присутствуя в качестве гормонов. Примерами таких *нейромодуляторов* могут быть *эндорфины*. Термин «эндорфины» связан с тем, что эти вещества связываются в ЦНС с мембранными рецепторами морфина и других опиатов и, таким образом, соответствуют «эндогенному» морфину (строго говоря, правильнее было бы сказать, что опиаты связываются с рецепторами эндорфинов). Эти взаимоотношения делают вероятной роль морфинов в модуляции передачи и переработки информации о боли. Однако этим, по-видимому, их функции не ограничиваются [2, 6, 7].

Остается пока открытым вопрос о том, всегда ли пептид, синтезированный, а затем выделяемый нервной клеткой, выполняет только одну из перечисленных выше задач — служит нейрогормоном, нейромедиатором и нейромодулятором. Вполне возможно, что, выделившись, тот или другой пептид действует как на месте в качестве медиатора, так и где-то еще в качестве гормона и (или) модулятора.

Простагландины. Биологическое значение этой особой группы полиненасыщенных жирных кислот выясняется только теперь. В симпатической нервной системе они оказались нейромодуляторами (разд. 6.1). Ткань мозга и спинномозговая жидкость также содержат простагландины, роль ко-

торых в данном случае неизвестна. Считается, что синтез простагландинов возрастает при воспалительном процессе в тканях, так что, возможно, они участвуют в сенситизации болевых рецепторов. Обезболивающее действие ацетилсалициловой кислоты (аспирина) частично приписывается подавлению синтеза простагландинов.

3.5 Электрические синапсы

Учитывая, что электрические свойства (сопротивление, емкость) синаптической области примерно соответствуют свойствам других участков возбудимых мембран, можно рассчитать, как это сделал Катц [10], что пресинаптический потенциал действия, как правило, создает такой слабый ток, который деполяризует постсинаптическую мембрану типичного химического синапса (где пре- и постсинаптическая мембрана не прилегают друг к другу, а разделены синаптической щелью) гораздо меньше, чем на 0,1 мВ. Таким образом, химическая передача служит в этих синапсах необходимым усиливающим механизмом.

Однако в некоторых популяциях клеток морфологические контакты являются гораздо более тесными, чем в химических синапсах; это наблюдается, например, в большинстве гладких мышц и в миокарде. Такие клеточные популяции представляют собой **функциональные синцитии**. Контакты между клетками (например, вставочные диски в миокарде) по электрическим свойствам практически не отличаются от окружающей их цитоплазмы, так что потенциал действия распространяется от них в обоих направлениях через границы между клетками. Клеточные контакты в функциональных синцитиях не называют синапсами.

В ЦНС наряду с химическими синапсами имеются области тесного контакта между нервными клетками, где ширина синаптической щели составляет не 20 нм, как обычно, а только 2 нм, но без слияния мембран (в отличие от плотных контактов). С тех пор как

электрические синапсы были найдены у ракообразных и у золотой рыбки, есть тенденция рассматривать такие щелевые контакты между нервными клетками как морфологический субстрат электрических синапсов.

Судя по всему, электрические синапсы гораздо менее характерны для нервной системы млекопитающих, чем химические. Большинство электрических синапсов является возбуждающими. Немногие из них имеют выраженный выпрямляющий эффект, т.е. проводят электрический ток значительно лучше от пресинаптических структур к постсинаптическим, чем в обратном направлении. Хотя электрические синапсы относятся, очевидно, в основном к возбуждающему типу, при определенных морфологических характеристиках они могут быть тормозными [9].

Эфаптическая передача. Каждая возбудимая клетка окружена проводящей средой — внеклеточным пространством (см. разд. 1.2). Внеклеточные токи во время потенциалов действия возбужденных клеток переносятся ионами, которые содержатся в этой среде. Однако такие внеклеточные токи также протекают через соседние с возбужденными клетки, причем величина токов определяется отношением сопротивлений мембраны и внеклеточной жидкости. Так как это отношение очень велико, трансмембранные токи очень малы. Однако, как ни слаб этот эффект, токи все же несколько изменяют мембранный потенциал тех клеток, через которые они проходят и, следовательно, оказывают влияние на их возбудимость. Такая форма межклеточной связи называется эфаптическим взаимодействием.

В периферических нервах эфаптическое взаимодействие ничтожно мало, так же как и в проводящих путях ЦНС. Однако в особых случаях (повреждение или болезнь) может, видимо, происходить надпороговая эфаптическая передача между нервными волокнами. Место контакта (патологического) называется эфапсом. Возмож-

но, некоторые необычные ощущения, которые возникают у людей после повреждения нервов, частично обусловлены такими эфапсами. Не ясно, могут ли эфаптические влияния играть роль в компактных нейронных популяциях в ЦНС. Можно, например, допустить, что они способствуют синхронизации разрядов в таких популяциях, однако эта возможность еще не получила экспериментального подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Akert K., Waser P. G. (eds). Mechanisms of Synaptic Transmission. Progress in Brain Research vol. 31, Amsterdam, Elsevier, 1969.
2. Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 3rd Ed., New York, Oxford University Press, 1978.
3. Eccles J. C. The Physiology of Synapses, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, Springer, 1964. [Имеется перевод: Экклс Дж. Физиология синапсов.— М.: Мир, 1966]
4. Eccles J. C. The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System. The Sherrington Lectures IX, Springfield/Ill., Ch. C. Thomas, 1969.
5. Von Euler U. S., Pernow B. (eds). Substance P. Nobel Symposium 37, New York, Raven Press, 1977.
6. Gainer H. (ed.). Peptides in Neurobiology, New York-London, Plenum Press, 1977.
7. Ganong W. F., Martini L. (eds). Frontiers in Neuroendocrinology, vol. 5, New York, Raven Press, 1978.
8. Grob D. (ed.). Myasthenia gravis, Ann. N. Y. Acad. Sci., 274, 1-682 (1976).
9. Kandel E. R. (Vol. Ed.). Handbook of Physiology: Section 1: The Nervous System. Vol. 1, Cellular Biology of Neurons, Parts 1 and 2, pp. 1-1182. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1977.
10. Katz B. Nerve, Muscle, and Synapse, New York, McGraw-Hill, 1966. [Имеется перевод: Катц Б. Нерв, мышца и синапс.— М.: Мир, 1969.]
11. Kuffler S. W., Nicholls J. G. From Neuron to Brain. A Cellular Approach to the Function of the Nervous System, Sunderland, Mass., Sinauer

Associates, Inc., 1976. [Имеется перевод: Куфлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу.— М.: Мир, 1979.]

12. The Synapse. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 40, 1-694 (1976).

13. Zaimis E. (ed.). Neuromuscular Junction, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1976.

Статьи и обзоры

14. Corrodi H., Jonsson G. The formaldehyde fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic amines, J. Histochem. Cytochem., 15, 65 (1967).

15. Curtis D. R., Johnston G. A. R. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system, Ergebn. Physiol., 69, 97 (1973).

16. Dahlström A. Fluorescence histochemistry of monoamines in the CNS. In: Jasper H. H., Ward A. A., Pope A. (eds.), Basic Mechanisms of the Epilepsies, p. 212, Boston, Little Brown and Co., 1969.

17. Eccles J. C. The ionic mechanisms of excitatory and inhibitory synaptic action, Ann. N. Y. Acad. Sci., 137, 473 (1966).

18. Eccles J. C. Excitatory and inhibitory mechanisms in brain. In: Jasper H. H., Ward A. A., Pope A. (eds.), Basic Mechanisms of the Epilepsies. p. 229, Boston, Little, Brown and Co., 1969.

19. Gage P. W. Generation of end-plate potentials, Physiol. Rev., 56, 177-247 (1976).

20. Krnjevic K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates, Physiol. Rev., 54, 418 (1974).

21. Henneman E., Somjen G., Carpenter D. O. Functional significance of cell size in spinal motoneurons, J. Neurophysiol., 28, 560 (1965).

22. Henneman E., Somjen G., Carpenter D. O. Excitability and inhibability of motoneurons of different sizes, J. Neurophysiol., 28, 599 (1965).

23. Hubbard J. I. Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission, Physiol. Rev., 53, 674 (1973).

24. Hubbard J. I., Schmidt R. F. An electrophysiological investigation of mammalian motor nerve terminal. J. Physiol. (Lond.), 166, 145 (1963).

25. Iversen L. L. Neurotransmitters, neurohormones, and other small molecules in neurons. In: Schmitt F. O. (ed.), The Neurosciences, 2nd Study Program, p. 768, 1970.

26. Schmidt R. F. Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system. Ergebn. Physiol., 63, 20 (1971).

27. Schmidt R. F. Control of the access of afferent activity to somatosensory pathways. In: Iggo A. (ed.), Handbook of Sensory Physiology, vol. II, p. 151, Berlin-Heidelberg-New York, Spring, 1973.

28. Takeuchi A., Takeuchi N. Active phase of frog's endplate potential, J. Neurophysiol., 22, 395 (1959).

29. Whittaker V. P. The vesicle hypothesis. In: Andersen P., Jansen J. K. S. (eds.), Excitatory Synaptic Mechanisms, p. 66, Oslo, Universitetsforlaget, 1970.

30. Whittaker V. P. Origin and function of synaptic vesicles, Ann. N. Y. Acad. Sci., 183, 21 (1971).

4

Физиология малых систем нейронов. Рефлексы

Р. Шмидт

4.1 Типичные нейронные цепи

Эта глава посвящена описанию нейронных сетей простого типа, которые обычны для разных отделов мозга. Эти элементарные нейронные цепи служат, например, для усиления слабых сигналов, уменьшения слишком интенсивной активности, выделения контрастов, поддержания ритмов или сохранения рабочего состояния нейронов путем регулировки их входов. Такие нейронные цепи можно сравнить с интегральными электронными цепями — стандартными элементами, которые выполняют наиболее часто повторяющиеся операции и могут быть включены в схемы самых разнообразных электронных приборов.

Дивергенция и конвергенция

Дивергенция. Афферентные волокна периферических рецепторов, которые входят в спинной мозг в составе дорсальных корешков, затем ветвятся на много коллатералей, идущих к спинальным нервам. Схема такой дивергенции представлена на рис. 4-1, А. Благодаря этому явлению афферентная информация поступает одновременно к разным участкам ЦНС. Разветвление волокон дорсальных корешков является лишь частным примером дивергенции, которая обнаруживается практически во всех отделах центральной нервной системы. Это настолько обычное явление, что можно говорить о принципе дивергенции в нейронных связях.

Количественная оценка дивергенции чрезвычайно трудна, потому что почти никогда не удается гистологическими и физиологическими методами проследить все коллатерали нейрона.

Исключение, о котором следует упомянуть, составляют двигательные аксоны, образующие более или менее многочисленные коллатерали в мышце. Поскольку каждое мышечное волокно снабжает только одна коллатераль, среднюю величину дивергенции каждого двигательного аксона можно рассчитать по числу двигательных аксонов, входящих в мышцу. У человека эта величина находится в пределах от 1:15 (наружные мышцы глаза) до 1:1900 (мышцы конечностей); найдены даже более высокие значения [14]. Кроме того, прежде чем покинуть спинной мозг, двигательные аксоны посылают коллатерали к клеткам Реншоу, причем точное число коллатералей не известно.

Конвергенция. На рис. 4-1, А показаны два афферентных волокна, каждое из которых отдает коллатерали к 4 нейронам таким образом, что 3 нейрона из общего их числа, равного 5, образуют связи с обоими афферентными волокнами. Если рассматривать эти нейроны, то получится, что на каждом из них конвергируют два афферентных волокна. Количество входов для большинства нейронов центральной нервной системы составляет от многих десятков до тысяч аксонов, так что можно говорить о принципе конвергенции в нейронных связях. Так, на мотонейроне оканчивается в среднем около 6000 коллатералей аксонов; они поступают с периферии и из самых разных отделов центральной нервной системы, образуя как возбуждающие, так и тормозные синапсы (рис. 4-1, Б).

Роль конвергенции. Поскольку на одном мотонейроне конвергирует несколько тысяч коллатералей аксонов, генерация распространяющегося потенциала действия в каждый момент зависит от суммы и направления синаптических процессов. С этой точки зрения можно сказать, что мотонейрон (так же как большинство других нейронов)

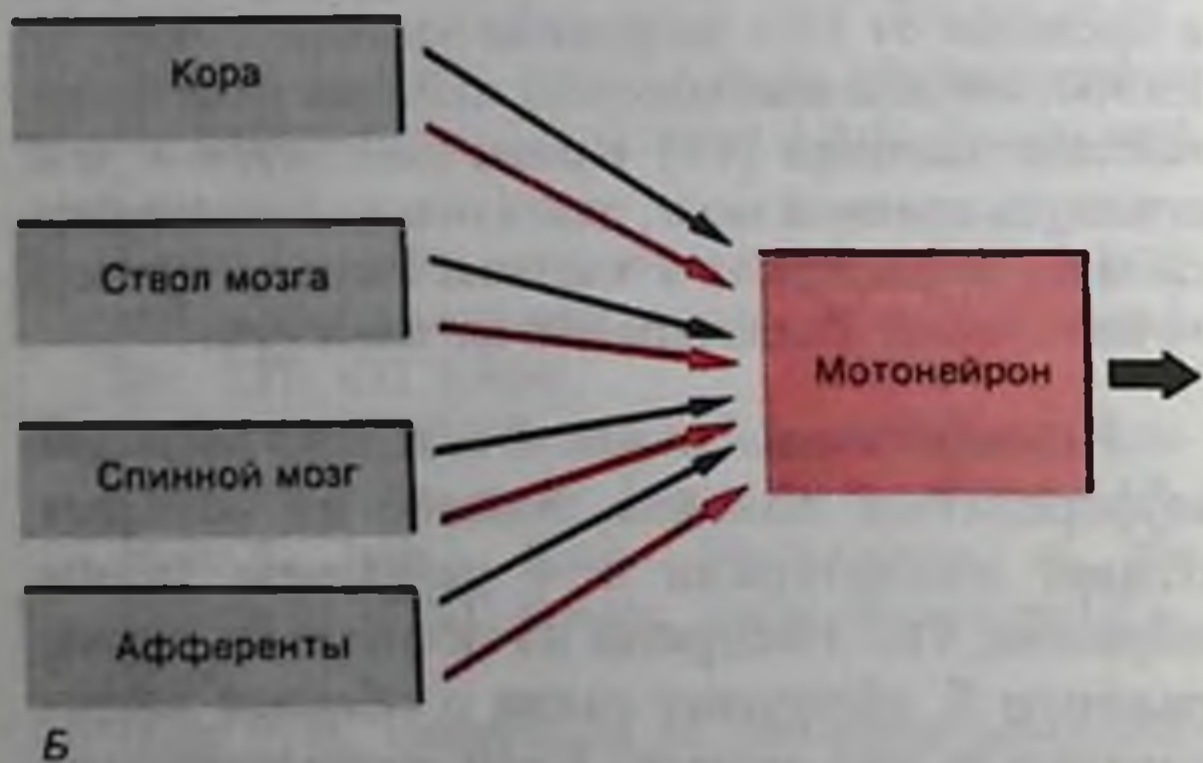


Рис. 4-1. А. Схема дивергенции двух волокон дорсальных корешков (афферентов) на спинальных нейронах. Аксоны этих нейронов в свою очередь ветвятся, образуя многочисленные коллатерали. Б. Схема конвергенции возбуждающих (черные стрелки) и тормозных (красные стрелки) влияний на мотонейроне. Мотонейрон представляет собой «общий конечный путь».

обрабатывает, или интегрирует, возбуждающие и тормозные процессы, которые происходят в его мембране. Эти интегративные функции мотонейронов стали известны задолго до открытия возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов благодаря исследованиям мышечных сокращений в ответ на центральное или периферическое электрическое раздражение. Примерно в конце прошлого – начале нынешнего столетия английский физиолог Шеррингтон

уже ввел понятие о мотонейроне как общем конечном пути двигательной системы, т.е. клетке, которая производит сопоставление между возбуждающими и тормозными влияниями. Потенциалы действия возникают лишь в том случае, когда преобладают возбуждающие влияния или, выражаясь современным языком, когда возбуждающие постсинаптические потенциалы достигают надпорогового уровня.

Временная и пространственная суммация. Окклюзия

Временное облегчение. На рис. 4-2, А слева показана схема для экспериментального тестирования эффектов, вызываемых в нейроне ритмической стимуляцией аксона. Запись справа позволяет видеть, что если возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) быстро следуют друг за другом, то они суммируются благодаря своему относительно медленному временному ходу (~ 15 мс), достигая в конце концов порогового уровня. Такого рода повышение возбудимости нейрона в ходе *последовательных ВПСП* называется **временным облегчением**. Временное облегчение ответа на активность аксона обусловлено тем, что ВПСП продолжается дольше, чем рефрактерный период аксона. Временное облегчение играет очень важную физиологическую роль, потому что многие нейронные процессы (например, разряд рецептора) имеют ритмический характер и, таким образом, могут суммироваться, давая начало надпороговому возбуждению в синапсах.

Пространственное облегчение. Схема эксперимента на рис. 4-2, Б приведена для демонстрации **пространственного облегчения**: раздельная стимуляция каждого из двух аксонов вызывает подпороговый ВПСП, тогда как при одновременной стимуляции обоих аксонов возникает распространяющийся потенциал действия – процесс, который не может быть обеспечен одиночным ВПСП. В об-

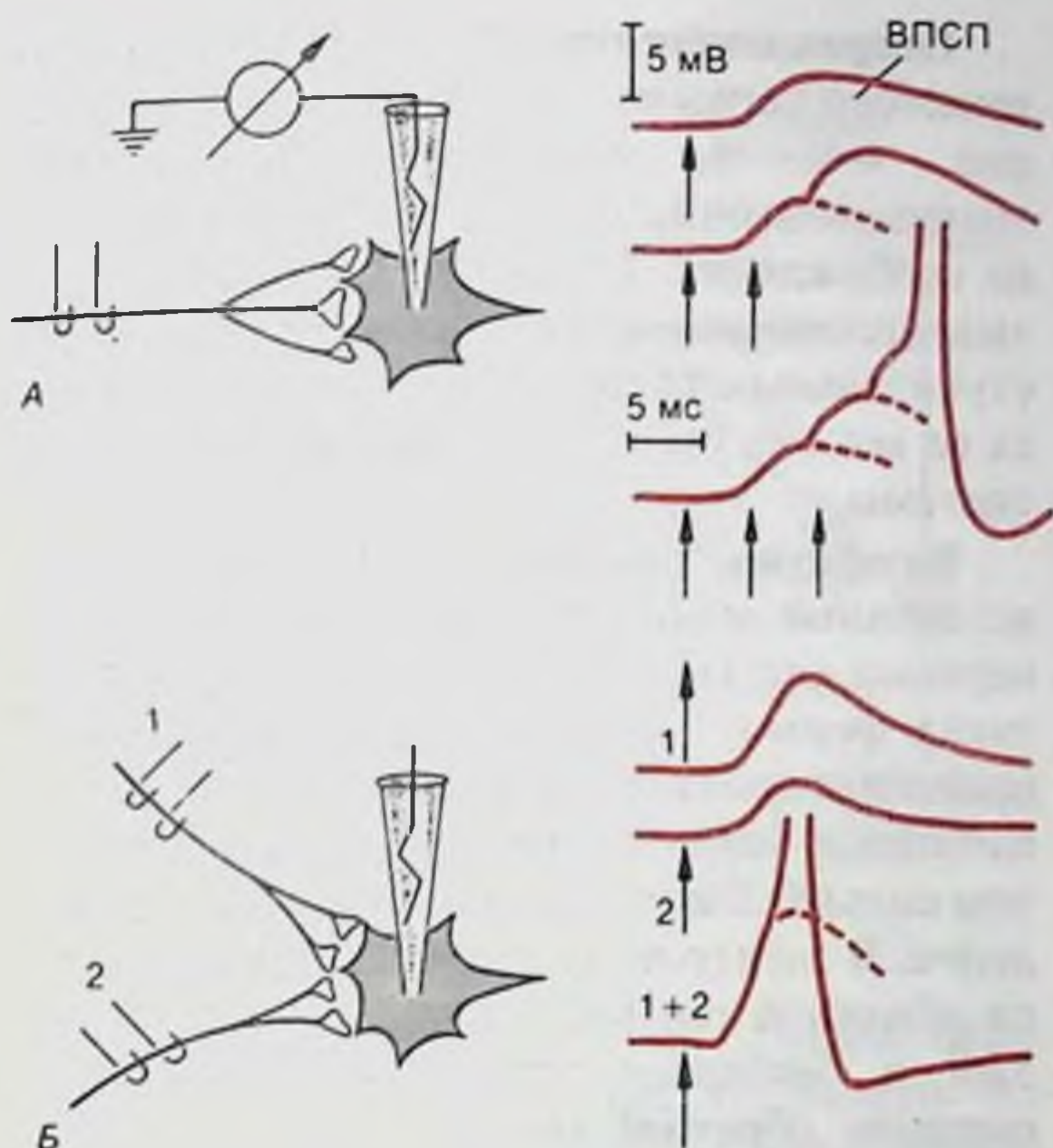


Рис. 4-2. Облегчение в нервной системе. А. Временное облегчение. Одиночный стимул (одна стрелка) и двойные стимулы (две стрелки, межстимульный интервал около 4 мс) вызывают подпороговый ВПСП; третий стимул (три стрелки) вызывает потенциал действия. Б. Пространственное облегчение. Стимул, подаваемый раздельно через электроды 1 и 2, вызывает подпороговые ВПСП, но одновременное раздражение обоих аксонов приводит к генерации потенциала действия.

в этом смысле облегчение, пространственное или временное, возникает в том случае, когда количество импульсов больше, чем сумма эффектов отдельных входов. Такое общее определение облегчения иллюстрирует рис. 4-3, А-В; на рис. 4-3, В надпороговое возбуждение генерируется в большем числе нейронов (8) по сравнению с суммой таких нейронов в случае А (3) и Б (2).

Окклюзия. Однако может случиться и так (рис. 4-3, Г), что при раздельной стимуляции каждого из двух входов к нейронной популяции возбуждение является надпороговым во всех или почти во всех нейронах. В этом случае одновременная стимуляция

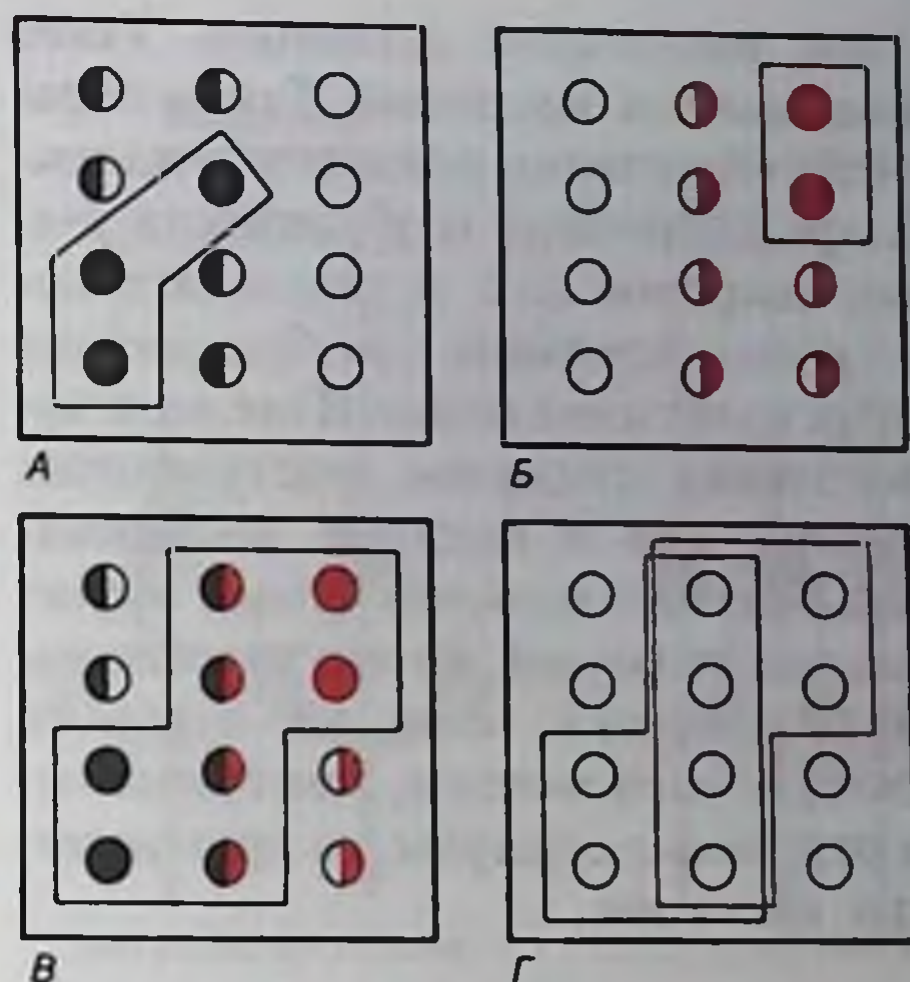


Рис. 4-3. Облегчение и окклюзия. А-В. Пространственное облегчение; популяция состоит из 12 нейронов, из которых 4 могут возбуждаться через посредство двух разных афферентных входов (средний ряд нейронов на А-В). Вход А вызывает подпороговое возбуждение в трех из 4 нейронов (кружки, закрашенные наполовину) и надпороговое в одном нейроне (полностью закрашенный кружок). Вход Б вызывает подпороговое возбуждение во всех 4 нейронах. Одновременная активация входов А и Б вызывает надпороговое возбуждение во всех нейронах, которые имеют общие входы А и Б. В результате общее число нейронов с надпороговым возбуждением получится больше, чем сумма таких нейронов при активации только через один вход ($8 > 3 + 2$). Г. Окклюзия. Если к моменту активации одного из входов возбуждение нейронов, которые имеют общие входы, уже достигало надпорогового уровня (средний ряд нейронов), то при одновременной активации обоих входов надпороговое возбуждение возникает в меньшем числе нейронов по сравнению с суммой нейронов, возбужденных в случае раздельной активации каждого из входов ($8 < 6 + 6$).

обоих входов вызовет надпороговое возбуждение в меньшем числе нейронов, чем при раздельной активации входов, так что общее число возбужденных нейронов не достигнет алгебраической суммы нейронов, возбуж-

денных при раздельной активации. Такое явление называется **окклюзией**. Таким образом, процесс облегчения, показанный на рис. 4-3, А-В, при увеличении возбудимости участвующих нейронов (т.е. в результате появления дополнительных возбуждающих входов) переходит в **окклюзию**. Итак, если эффект нескольких стимулов, поступающих одновременно или в быстрой последовательности, будет больше, чем сумма эффектов отдельных стимулов, то это явление называется **облегчением**; если же ответ на сочетание стимулов меньше, чем сумма ответов на отдельные стимулы, то применяется термин **окклюзия**.

Простые тормозные цепи

Предварительные замечания по поводу терминологии. Термином «**гомонимный**» обозначаются все те нейроны, которые посылают аксоны к одной и той же мышце или иннервируют мышцу, от которой берет начало соответствующий афферентный путь. Мышцы-агонисты, или **синергисты**, осуществляют движение сустава в одном и том же направлении, а мышцы-антагонисты – в противоположных направлениях.

Реципрокное торможение. Афференты группы Ia от мышечных веретен образуют возбуждающие синапсы на гомонимных мотонейронах, а через посредство вставочного нейрона – тормозные синапсы на мотонейронах мышц-антагонистов (подробнее см. разд. 4.2 и 5.2).

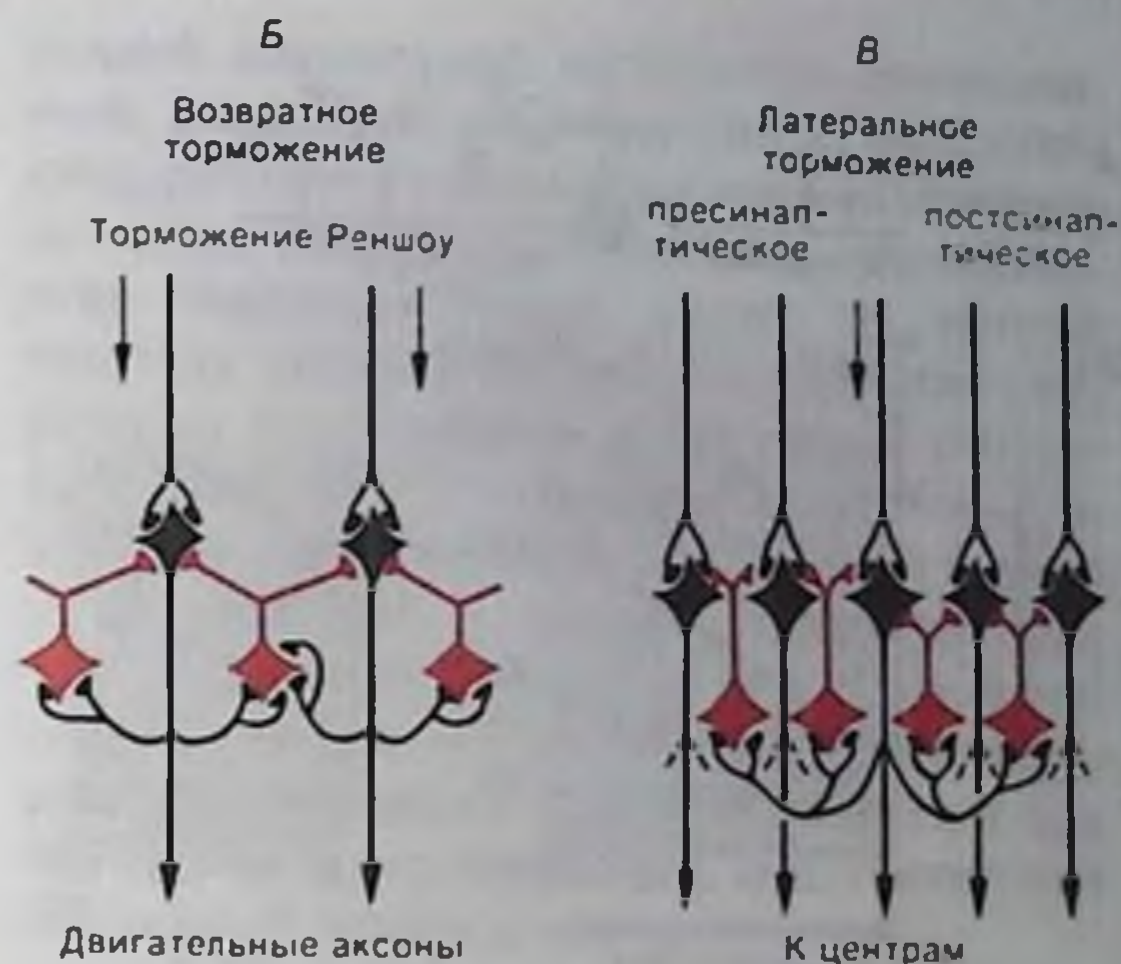
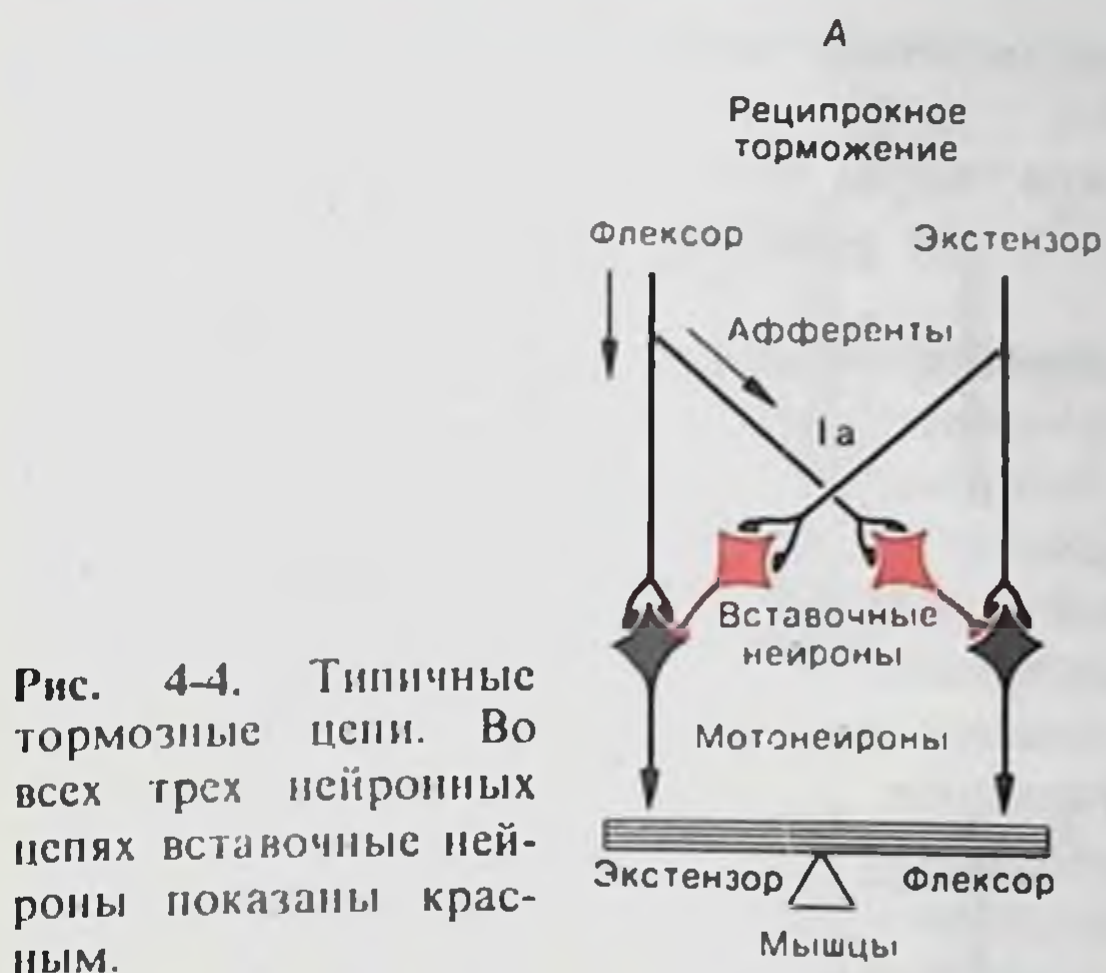
Ситуация схематически представлена на стр. 4-4, А. Так, если активируются афференты Ia от мышечного веретена мышцы-сгибателя (стрелка), то они возбуждают мотонейроны гомонимной мышцы-разгибателя, которая действует на тот же сустав. Такое торможение называется **антагонистическим** или **реципрокным** торможением [4]. С физиологической точки зрения такое торможение очень выгодно, потому что облегчает движение сустава «автоматически», без дополнительного произвольного или непроизвольного контроля.

Опережающее торможение. В случае реципрокного торможения, которое показано на рис. 4-4, А, происходит торможение мышц-антагонистов без предварительного их возбуждения. Такой тип торможения называется **опережающим** торможением или **поступательным** торможением. Оно встречается во многих участках центральной нервной системы.

Возвратное торможение. Если тормозные вставочные нейроны действуют на те же нервные клетки, которые их активируют, то такая форма торможения называется **возвратным** торможением. В этом случае развивающееся торможение бывает тем глубже, чем сильнее было предшествующее возбуждение. В электронике такие цепи называются **обратной связью**; отсюда возник принятый в биологии термин **торможение по принципу обратной связи**.

Торможение Реншоу. Особенно наглядный пример **возвратного торможения** существует в мотонейронах. Как показывает рис. 4-4, Б, мотонейроны (даже в пределах спинного мозга) посылают коллатерали к вставочным нейронам, аксоны которых в свою очередь образуют тормозные синапсы на мотонейронах. Такая тормозная цепь называется **торможением Реншоу** – в честь ученого, который ее открыл, а тормозные вставочные нейроны в этой цепи – клетками Реншоу [3] (о функциональной роли см. разд. 5.2).

Латеральное торможение. Еще одну форму **возвратного торможения**, обнаруженную в нервной системе, иллюстрирует рис. 4-4, В. Тормозные вставочные нейроны соединены таким образом, что они влияют не только на возбужденную клетку (стрелка), но и на соседние клетки с такими же функциями, в которых возбуждение отсутствует или является более слабым. В результате в этих соседних клетках развивается очень глубокое торможение. Торможение такого типа называется **латеральным** торможением, потому что образующаяся зона торможения находится сбоку по отношению к возбужденному нейрону. Поскольку возбужденный



нейрон оказывается со всех сторон окруженным зоной торможения, это явление называется также **окружающим торможением**. Латеральное торможение играет особенно важную роль в афферентных системах, где оно может иметь форму постсинаптического торможения (рис. 4-4, В, справа) или пресинаптического (рис. 4-4, В, слева). Преимущества такого вида торможения рассмотрены в разд. 8.2.

Усиливающие цепи и механизмы усиления

Положительная обратная связь. Важное значение тормозных цепей для нормальной работы центральной нервной системы является общепризнанным, поскольку оно доказано разными экспериментальными путями. С другой стороны, хотя такое предположение неоднократно выдвигалось, остается все же спорным вопрос о наличии в центральной нервной системе цепей положительной обратной связи — т. е. цепей, в которых возбуждение клетки еще более усиливает ее собственное возбуждение, так что получается *реверберация возбуждения*. Пример такой возбуждающей обратной связи показан на рис. 4-5. Ее функции могут состоять в том, чтобы обеспечивать длительное под-

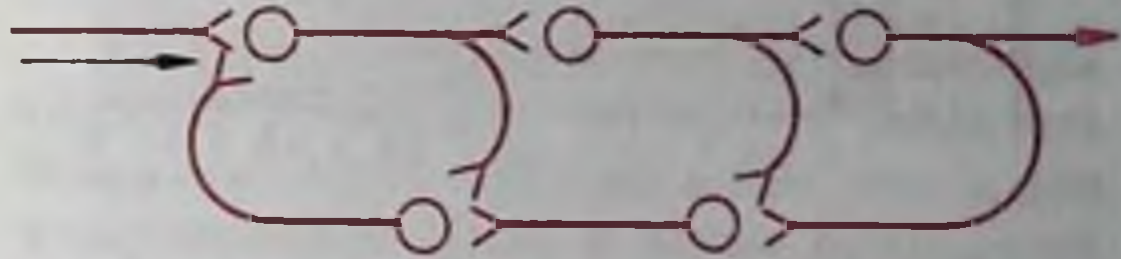


Рис. 4-5. Нейронная цепь с положительной обратной связью. При соответствующих параметрах такая гипотетическая цепь способна генерировать реверберирующее возбуждение.

держание индуцированной однажды активности. Различные теоретические рассуждения привели к гипотезе о том, что *кратковременная память* обусловлена реверберацией возбуждения в цепях положительной обратной связи, однако этому практически нет экспериментальных доказательств (см. разд. 7.4). Таким образом, пока невозможно сказать, существует ли в центральной нервной системе достаточно выраженная положительная обратная связь и какое физиологическое значение она могла бы иметь.

Синаптическая потенция. Ритмическая активация синапса часто сопровождается значительным увеличением амплитуды синаптических потенциалов. Такая синаптическая потенция может происходить во время тетанической стимуляции, и тогда она называется *тетанической потенцией* (рис.

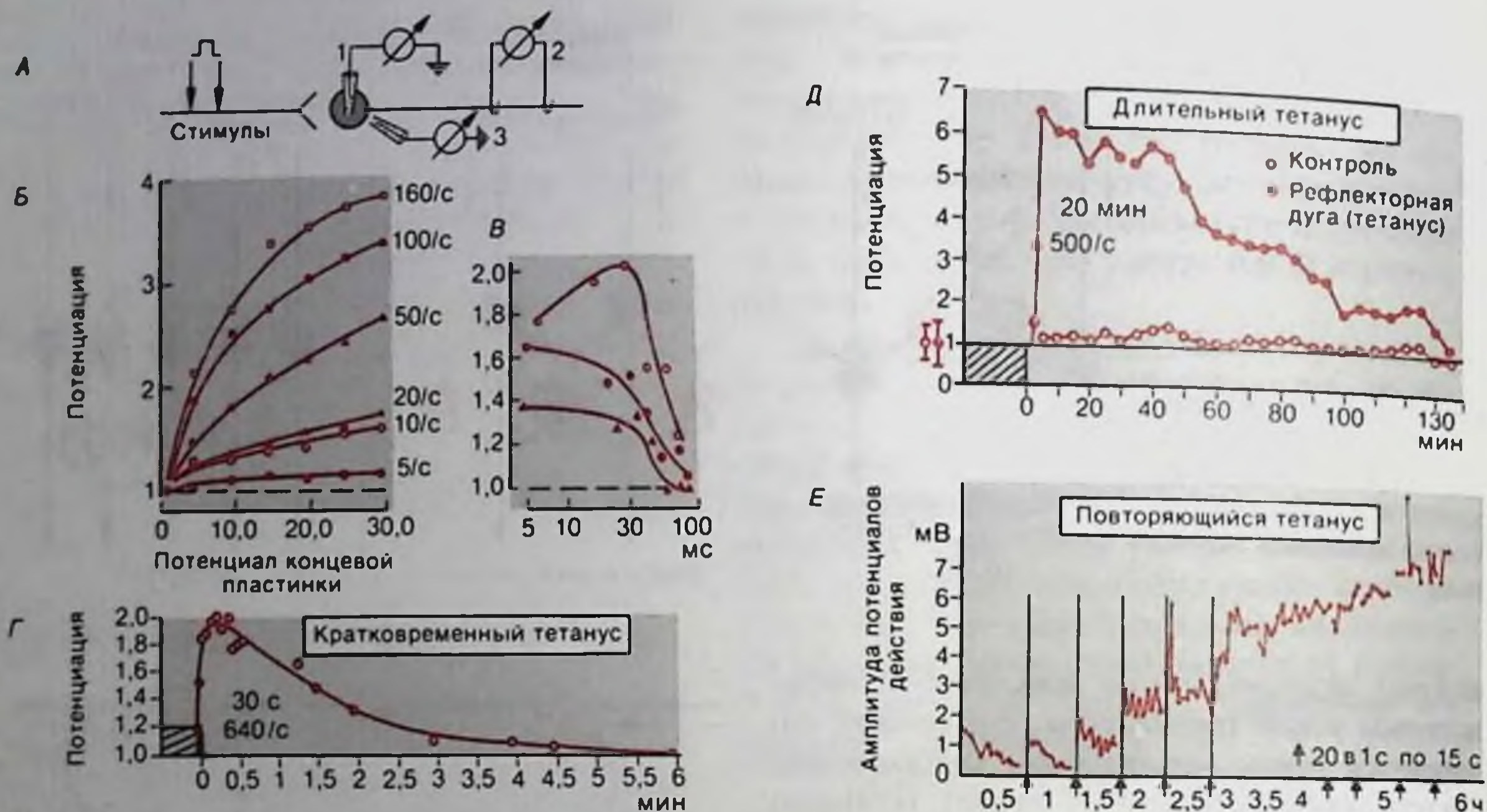


Рис. 4-6. Тетаническая (Б) и посттетаническая потенция (В–Е) в периферических (Б, В) и центральных (Г–Е) синапсах. А. Схема экспериментальной установки. Потенциацию оценивают: 1) по внутриклеточным синаптическим потенциалам (Б–Г), 2) по общему внеклеточному рефлекторному ответу от вентрального корешка (Д) или 3) с помощью внеклеточного микроэлектрода, введенного прямо в нейропиль (Е). Б. Тетаническая потенция потенциалов концевой пластинки у лягушки при ритмической стимуляции; частоты указаны. Величина потенции пропорциональна частоте стимуляции. Нервно-мышеч-

ная передача блокирована путем замещения Ca^{2+} на Mg^{2+} . В. Кратковременная посттетаническая потенция в том же препарате после 1, 2 и 5 кондиционирующих стимулов. Г, Д. Посттетаническая потенция в рефлекторной дуге моносинаптического рефлекса растяжения у кошки. Величина и длительность потенции зависят от продолжительности тетануса (Curtis, Eccles, Spenser). Е. Посттетаническая потенция в клетках-зернах гиппокампа во время ритмически повторяющихся коротких тетанусов (стрелки; частота 10 Гц по 15 с) (Bliss, Lomo). Б, В [13]. Г–Е [5].

4-6). Если тетаническая потенция продолжается дольше, чем серия стимулов, или начинается только после окончания стимуляции, то применяют термин посттетаническая потенция (рис. 4-6, В–Е).

Величина и длительность посттетанической потенции сильно зависят от того, в каком синапсе она происходит и какова продолжительность и частота ритмической стимуляции. После одиночных стимулов или коротких тетанусов наблюдается слабая кратковременная потенция (рис. 4-6,

В), однако после более продолжительной стимуляции величина потенции может возрасти во много раз (рис. 4-6, Д, Е) а длительность ее может составлять от нескольких минут до нескольких часов (рис. 4-6, Г–Е). С функциональной точки зрения посттетаническая потенция представляет собой процесс облегчения в центральной нервной системе, связанный с приобретением опыта (практикой), т.е. процесс обучения. При этом важно отметить, что особенно

длительная посттетаническая потенция обнаружена в *гиппокампе* (рис. 4-6, E) – структуре, которая, видимо, играет важную роль в явлениях памяти и научения (разд. 7.4).

Механизм посттетанической потенциации. Среди разнообразных пресинаптических факторов, которые могут обуславливать посттетаническую потенцию, главная роль принадлежит, по-видимому, трем. Во-первых, ритмическая активация мембраны пресинаптического аксона ведет к повышению потенциала покоя (гиперполяризации) и, таким образом, к увеличению амплитуды потенциала действия. Высокоамплитудный потенциал действия вызовет высвобождение большего количества медиатора в синаптическую щель (см. разд. 3.1). Этот процесс приблизительно противоположен тому, что происходит во время пресинаптического торможения, когда уменьшение амплитуды пресинаптического потенциала действия ведет к снижению количества высвобождаемого медиатора (см. разд. 3.3). Во-вторых, ритмическая активация сопровождается увеличением запаса доступного медиатора, готового к выделению. Такая мобилизация тоже улучшает синаптическую передачу, потому что каждый потенциал действия вызывает высвобождение более значительной фракции медиатора, запасенного в пресинаптическом окончании. В-третьих, во время тетанической стимуляции возрастает пресинаптическая концентрация Ca^{2+} , поскольку ионы Ca^{2+} , которые входят в нервное окончание во время потенциала действия, не успевают выйти оттуда. Соответственно увеличивается высвобождение медиатора (разд. 3.1). Возможно, это самый важный фактор для тетанической и посттетанической потенциации [1, 8, 9, 11].

Синаптическая депрессия

Процесс снижения постсинаптических потенциалов во время или по окончании тетанической стимуляции по сравнению с ис-

ходной амплитудой называется синаптической депрессией; по аналогии с потенцией, различают *тетаническую* и *посттетаническую депрессию*. Возможно, синаптическая депрессия имеет место во многих участках нервной системы и является нейронным коррелятом привыкания (габитуации) (разд. 4.2). У беспозвоночных габитуация простых поведенческих реакций прямо соответствует депрессии участвующих синапсов; то же самое относится и к флексорному рефлексу у кошки [8]. Таким образом, синаптическая депрессия, так же как синаптическая потенция, составляет элементарный процесс научения.

4.2 Рефлексы

Рецепторы представляют собой сенсоры, которые позволяют организму различать изменения, происходящие в нем самом или в окружающей среде, и затем реагировать на эти изменения. Во многих случаях афференты от рецепторов образуют связи таким образом, что их активация каждый раз вызывает определенное стереотипное поведение, которое в процессе *филогенеза* и *онтогенеза* оказалось наиболее адекватной реакцией. Такие *стереотипные реакции организма на сенсорные стимулы* называются *рефлексами*.

Термин рефлекс в физиологию ввел более 200 лет тому назад Unzer (1771) для описания следующего наблюдения (Hales, 1730; Whytt, 1775): при болевом раздражении задней конечности декапитированной лягушки, у которой не был разрушен спинной мозг, животное отдергивало конечность. Hall (1833) и главным образом Шеррингтон (примерно 1900), провели анализ сегментарных рефлексов и заложили принципы рефлекторной концепции, которые к настоящему времени изучены и широко используются [6, 7, 10].

Можно привести много примеров из повседневной жизни. Если человек хватается горячий предмет, то он отдергивает руку даже раньше, чем может осуществить произвольную реакцию. Прикосновение к роговице глаза сразу заставляет

моргнуть (роговичный рефлекс); инородные тела, попавшие в трахею, вызывают кашель; прикосновение пищи к задней стенке глотки сопровождается глотанием. Однако большинство рефлексов мы даже не отмечаем в сознании — например, рефлекс, который обеспечивает прохождение пищи через желудок и кишечник с ее механическим измельчением, а также рефлекс, который постоянно обеспечивает соответствие кровообращения и дыхания текущим потребностям организма. Также мы обычно не отдаем себе отчета о всех тех двигательных рефlekсах, которые изо дня в день поддерживают вертикальное положение тела, равновесие, и в результате соответствующего сочетания однонаправленно и противоположно действующих сил позволяют нам легко и точно выполнять произвольные движения.

Классификация рефлексов на группы и типы (в частности, полисинаптических рефлексов), которая необходима здесь с дидактической точки зрения, не должна мешать пониманию того факта, что существует множество промежуточных форм и что каждая признанная категория рефлексов является в том или ином отношении условной. Другой аспект, который легко упустить из виду, рассматривая отдельные рефлексy независимо друг от друга, состоит в том, что большинство *мотонейронов* и *вставочных нейронов* входит в очень многие рефлексорные дуги. Так, двигательный аксон мышц глотки участвует в рефlekсах глотания, кашля, сосания, чихания и дыхания, т.е. образует *общий конечный путь* для многочисленных рефлексорных дуг.

Компоненты рефлексорной дуги; время реакции

Термин *рефлексорная дуга* обозначает нейронную цепь от периферического рецептора через центральную нервную систему к периферическому эффектору. Элементами рефлексорной дуги, как показано на рис. 4-7 (вверху), являются периферический *рецептор*, *афферентный путь*, один или больше

центральных нейронов, *эфферентный путь* и *эффектор*.

Все рецепторы участвуют в тех или иных рефlekсах, так что их афферентные волокна служат *афферентным путем* соответствующей рефлексорной дуги. Число *центральных нейронов* в рефлексорной дуге всегда бывает больше единицы, за исключением моносинаптического рефlekса растяжения. *Эфферентный путь* представлен либо двигательными аксонами, либо постганглионарными волокнами вегетативной нервной системы, а *эффекторами* являются скелетные мышцы, гладкие мышцы, сердце, железы.

Время от начала стимула до реакции эффектора называется *временем рефlekса*. В большинстве случаев оно определяется главным образом *временем проведения* в афферентных и эфферентных путях и в центральной части рефлексорной дуги (скорости проведения в нервных волокнах человека несколько ниже, чем значения для нервов кошки, представленные в табл. 1-2 [2]). Сюда следует еще прибавить 1) время трансформации стимула в рецепторе в распространяющийся импульс, 2) время передачи через синапсы в центральной нервной системе (синаптическая задержка), 3) время передачи от эфферентного пути к эффектору (например, длительность потенциала концевой пластинки) и 4) время активации эффектора путем возбуждения мембраны (например, электромеханическое сопряжение).

Моносинаптическая рефлексорная дуга

Рефлекс, который описывается в данном разделе, имеет рецептор с относительно сложной структурой — мышечное веретено. Рекомендуем читателю сначала ознакомиться с физиологией этого органа (разд. 5.2).

Рефлекс *растяжения*, вызываемый растяжением мышцы. При обсуждении функций центральных возбуждающих синапсов и рассмотрении рис. 4-4, А можно было ви-

дет, что волокна Ia образуют возбуждающие синапсы на гомонимных мотонейронах. Поэтому активация *первичных окончаний мышечных веретен* при растяжении мышцы вызывает *возбуждение гомонимных мотонейронов*. Схема опыта показана на рас. 4-8. Кратковременное растяжение мышцы, вызываемое легким ударом молоточка по регистрирующему рычажку, сопровождается, как показывает кривая в нижней левой части рисунка, сокращением мышцы после короткого латентного периода. Залп потенциалов действия, поступая в спинной мозг, вызывает *моносинаптические ВПСП* в гомонимных мотонейронах, причем некоторые ВПСП достигают надпорогового уровня и вызывают слабое сокращение мышцы. Такой рефлекс, который имеет только один центральный синапс (между волокнами Ia и гомонимным мотонейроном), называется *моносинаптическим мышечным рефлексом растяжения*. Как показывает рис. 4-7 (внизу), это самый простой случай полной рефлексорной дуги. Кроме выражения *рефлекс растяжения* широко используется также термин *миотатический рефлекс*.

Наиболее известным примером моносинаптического рефлекса растяжения является *пателлярный (коленный) рефлекс*, когда четырехглавую мышцу подвергают короткому растяжению в результате легкого постукивания по сухожилию ниже коленной чашечки. Таким образом, выражение «сухожильный рефлекс» вводит в заблуждение: здесь, так же как и в других «сухожильных» рефlekсах, участвует моносинаптический рефлекс растяжения мышцы. Отметим клинически важные примеры таких рефлексорных тестов: растяжение (путем постукивания по подбородку) мышцы, которая вызывает закрывание рта (рефлекс закрывания рта); растяжение двуглавой мышцы путем постукивания по ее сухожилию окопо локтя или удара по лучевой кости; растяжение трехглавой мышцы плеча путем постукивания по ее сухожилию чуть выше локтевого отростка; растяжение трехглавой



Рис. 4-7. А. Общие обозначения элементов рефлексорной дуги. Б. Элементы рефлексорной дуги моносинаптического рефлекса растяжения.



Рис. 4-8. Рефлексорная дуга моносинаптического рефлекса растяжения. Легкое постукивание молоточка по регистрирующему рычажку, который соединен с мышцей (отклонение записи вниз), вызывает после короткого латентного периода сокращение мышцы. Схематически показана рефлексорная дуга этого рефлекса — от мышечных веретен через волокна Ia к мотонейронам и обратно к мышце.

мышцы голени путем постукивания по пяточному сухожилию (рефлекс ахиллова сухожилия). Моносинаптические рефлекс растяжения, вызываемые постукиванием по сухожилию, получили в клинике название **Т-рефлексов**.

Последовательное тестирование рефлексов растяжения имеет особое значение в связи с тем, что, поскольку рефлекторные дуги проходят через разные сегменты спинного мозга, нарушения определенных рефлексов могут показать, на каком уровне спинного мозга локализуется патологический процесс. В конечном счете нормальная сила рефлекса растяжения существенно колеблется в зависимости от активности других (облегчающих или угнетающих) входов к заинтересованным нейронам (см. ниже). Поэтому, за исключением крайних случаев, клиническим показателем является не столько сила рефлекса, сколько наличие разницы между рефлексами с правой и с левой сторон, или аномалии некоторых рефлекс, выявляемые при их сравнении с общим рефлекторным поведением. Нарушения рефлексов могут локализоваться в элементах самой рефлекторной дуги (рис. 4-7), но возможны также изменения спинальных или супраспинальных входов к мотонейронам, которые вызывают недостаточную или избыточную возбудимость этих нейронов (рис. 4-1, Б; рис. 5-1). Одним словом, регистрация Т-рефлексов служит простым тестом интактности двигательных рефлекс, который в случае необходимости может дополняться другими диагностическими исследованиями [2, 12].

Облегчение Т-рефлекс. Если коленный и другие Т-рефлекс нижних конечностей оказываются ослабленными, то их можно усилить, попросив больного сцепить пальцы рук перед грудью и пытаться тянуть руки в разные стороны или нажимать на руку другого человека (прием Ендрассика). Развиваемое при этом усилие вызывает *облегчающую активацию* мотонейронов спинного мозга.

Н-рефлекс. Как в лабораторной, так и в неврологической практике моносинаптический рефлекс растяжения у человека можно также вызвать электрической стимуляцией афферентов Ia мышечных нервов. Такая форма моносинаптического рефлекса растяжения называется **Н-рефлексом** (по имени Р. Hoffmann). Обычно Н-рефлекс вызывают электрической стимуляцией большеберцового нерва под коленом, регистрируя ответы электромиографически от поверхности кожи (кожными электродами) или внутри (игольчатыми электродами) трехглавой мышцы голени, в частности камбаловидной мышцы (рис. 4-9). Поскольку волокна Ia имеют самый низкий порог по сравнению со всеми другими нервными волокнами, при слабых стимулах (20–30 В, рис. 4-9, В) появляется сначала только рефлекторный ответ (Н-волна) с латентным периодом 30–35 мс. При увеличении интенсивности стимула (от 35 В и выше, рис. 4-9, Б, В) происходит также прогрессирующее возбуждение α -мотонейронов, которые активируют мышцу с латентным периодом 5–10 мс (М-волны, рис. 4-9, Б, В). По мере повышения интенсивности стимула оба ответа вначале увеличиваются; затем, в то время как М-ответ продолжает нарастать до максимума, Н-ответ постоянно уменьшается. Когда М-ответ достигает максимального уровня, Н-ответ почти совсем исчезает (при интенсивности стимула ≥ 95 В, рис. 4-9, Б, В).

Уменьшение Н-ответа при повышении интенсивности стимула обусловлено антидромными потенциалами действия в α -мотонейронах. Эти потенциалы распространяются по соме и дендритам мотонейронов, где встречаются с процессами возбуждения, вызванными активацией волокон Ia. Может случиться так, что импульс, вызванный в мотонейроне через посредство более быстро проводящих волокон Ia, сталкивается с антидромным импульсом и они гасят друг друга или же антидромный импульс приводит мотонейрон в рефрактерное состояние как раз к моменту возбуждения волокон Ia.

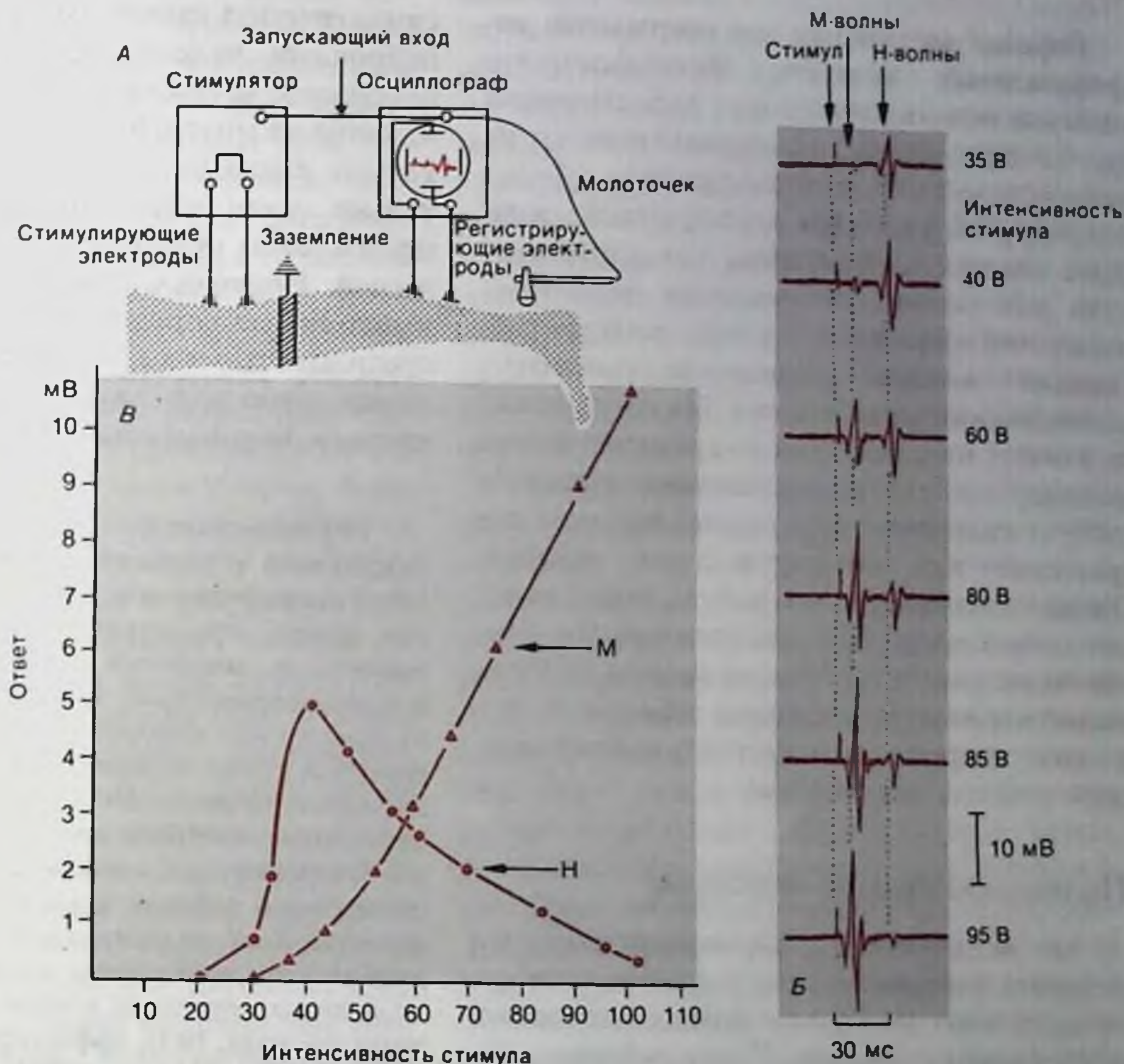


Рис. 4-9. Вызов и регистрация Н-рефлексов и Т-рефлексов у человека. А. Схема экспериментальной установки. Молоточек с контактным переключателем служит для вызова Т-рефлекса в трехглавой мышце голени. Замыкание контакта в момент удара молоточка запускает развертку луча осциллографа, и происходит электромиографическая регистрация ответа. Чтобы вызвать Н-рефлексы, производят раздражение больше-

берцового нерва через кожу прямоугольными толчками тока длительностью 1 мс. Стимул и отклонение луча осциллографа синхронизированы. Б. Н-ответы и М-ответы при увеличении интенсивности стимула. В. График зависимости амплитуды Н-ответов и М-ответов (ордината) от интенсивности стимула (абсцисса). Здоровый испытуемый (Hopf H. C., Struppler A., 1974).

Период молчания. После Т-рефлекса или Н-рефлекса тонус мышц резко падает на короткий период времени (100-500 мс). Этот **пострефлекторный период молчания** обусловлен сочетанием по крайней мере четырех факторов. 1) Синхронное рефлекторное сокращение снимает напряжение мышечных веретен и, следовательно, уменьшает или прекращает тонический возбуждающий афферентный вход от первичных окончаний мышечных веретен (см. рис. 5-5 и 5-6). 2) Ре-

флекторное сокращение активирует сухожильные органы Гольджи, которые обладают тормозным действием на соответствующие мотонейроны (см. рис. 4-4, Б). 3) Синхронное возбуждение мотонейронов на короткое время усиливает торможение, производимое клетками Реншоу (см. рис. 4-4, Б). 4) Гиперполяризующие следовые потенциалы после потенциалов действия в мотонейронах, участвующих в рефлексе, временно снижают их возбудимость.

Рефлекс растяжения при сокращении интрафузальных волокон. Физиологическое значение моносинаптических рефлексорных дуг, которое далеко не ограничивается их диагностическим использованием, будет подробно обсуждаться в следующей главе. Здесь мы только упомянем, что существует путь для вызова возбуждения первичных окончаний мышечных веретен, помимо растяжения мышцы — сокращение интрафузальных мышечных волокон. Их сокращения не влияют на длину или напряжение самой мышцы, так как они развивают слишком слабую силу даже при одновременном сокращении всех интрафузальных волокон. Однако сокращение интрафузальных волокон достаточно для растяжения их центральных участков, которое ведет к возбуждению первичных сенсорных окончаний, что в свою очередь вызывает моносинаптический рефлекс растяжения.

Полисинаптические рефлексy

За исключением моносинаптического рефлекса растяжения, все рефлексорные дуги включают несколько последовательных центральных нейронов. Такие рефлексy называются полисинаптическими. Полисинаптические рефлексy могут возникать через посредство мышечных, кожных или висцеральных рецепторов. Они называются вегетативными, если их рефлексорные дуги оканчиваются на эффекторах вегетативной нервной системы (см. разд. 6.1), или полисинаптическими двигательными рефлексами, если их эффекторами являются скелетные мышцы.

Полисинаптические двигательные рефлексy. Полисинаптические двигательные рефлексy играют важную роль в двигательной системе, например в движении (локомоторные рефлексy), питании (пищевые рефлексy), защите организма от опасных внешних воздействий (оборонительные рефлексy). Простейший пример такого рефлекса показан на рис. 4-4, А: помимо моно-

синаптических связей с гомонимными мотонейронами волокна Ia оказывают через посредство вставочных нейронов тормозное влияние на мотонейроны антагонистов (показано красным на рис. 4-4, А). Следовательно, такая рефлексорная дуга имеет два центральных синапса и является дисинаптической. Реципрокное торможение (разд. 5.2) имеет самую короткую рефлексорную дугу среди известных к настоящему времени. Поэтому такое торможение также называется прямым торможением [3, 4].

Рефлексорные дуги большинства других возбуждающих и тормозных входов к мотонейронам от периферических рецепторов содержат более одного вставочного нейрона (часто очень много), и являются не дисинаптическими, а полисинаптическими. Рассмотрим два примера. 1) Когда губы новорожденного ребенка прикасаются к груди матери, возникают сосательные движения; такие же движения можно вызвать, дотронувшись кончиком пальца или соской, что ясно показывает рефлексорный характер ответа; сосательный рефлекс относится к пищевым рефлексам. В его полисинаптической рефлексорной дуге рецепторами служат воспринимающие прикосновение структуры в коже губ (механорецепторы, см. разд. 10.1); эффекторами являются мышцы губ, щек, языка, глотки, грудной клетки и диафрагмы. Таким образом, сосательный рефлекс представляет собой очень сложный полисинаптический рефлекс, особенно если учесть, что сосательные движения должны координироваться с нормальными дыхательными движениями. 2) Если кусочек фильтровальной бумаги, смоченный кислотой, положить на кожу спины децеребрированной лягушки, то после короткого латентного периода животное сбросит бумажку задней лапой, которая окажется ближе к месту раздражения. Это пример оборонительного рефлекса. Болевые рецепторы (разд. 10.4) этого потирательного рефлекса находятся в коже спины, а мышцы конечности служат эффекторами.

Свойства полисинаптических рефлексов. Рассматривая свойства полисинаптических рефлексов, важно помнить, что даже при моносинаптическом рефлексе растяжения ответ не является автоматически фиксиро-

ванным результатом стимула, а может модифицироваться другими облегчающими и тормозными влияниями, действующими на мотонейрон в то же самое время. Полисинаптические рефлекторные дуги, которые имеют более значительное число центральных нейронов, еще лучше обеспечивают соответствие рефлекторного выхода текущим потребностям организма.

Кашлевой рефлекс очень удобен для изучения свойств полисинаптических рефлексов, поскольку раздражение рецепторов слизистой оболочки трахеи и бронхов вызывает не только кашель, но и сознательные ощущения. Следовательно, есть возможность сравнить интенсивность стимула с рефлекторным ответом. Слабое «щекотание» или «царапание» в горле вызывает кашель не сразу, а через некоторое время. Значит, при полисинаптических рефлексах *подпороговые* стимулы могут *суммироваться до надпорогового*. Такая суммация представляет собой центральное явление, т. е. оно происходит во вставочных нейронах и мотонейронах рефлекторной дуги; субъективные ощущения (щекотание, царапание), которые человек испытывает до возникновения рефлекса, ясно показывают, что к этому времени уже возбуждаются рецепторы, отвечающие за развитие рефлекса. По мере увеличения интенсивности стимула (даже если она уже превысила порог) промежуток времени между началом стимула и завершением рефлекса (**время рефлекса**) становится короче; следовательно, *время рефлекса сильно зависит от интенсивности стимула*. (В противоположность этому время рефлекса при моносинаптическом рефлексе растяжения практически постоянно.) Уменьшение времени рефлекса при полисинаптическом рефлексе по мере нарастания интенсивности стимула является главным образом следствием временной и пространственной суммации в центральных нейронах рефлекторной дуги благодаря усилению ритмического разряда рецепторов. Наконец, при полисинаптических рефлексах форма ответа в боль-

шой мере зависит от интенсивности стимула, т. е. при сильных стимулах рефлекс распространяется на группы мышц, которые ранее не участвовали в ответе; это явление называется **иррадиацией**. Очевидно, при сильных стимулах возбуждение, которое вначале было подпороговым, переходит в надпороговое. Иррадиацию хорошо демонстрирует кашлевой рефлекс; слабое покашливание включает в основном мышцы самой глотки, тогда как при сильном кашле вступают мышцы грудной клетки, плеч, живота, диафрагмы.

Ряд других свойств полисинаптических двигательных рефлексов, такие, как *«локальный знак»*, *привыкание* (*габитуация*), *сенситизация* и *кондиционирование*, подчеркивают **пластичность полисинаптических рефлекторных ответов**. Термин *«локальный знак»* отражает тот факт, что локализация стимула может влиять на ответ; так, например, при болевом раздражении ноги сокращение флексорных мышц суставов бедра, колена и стопы зависят от места раздражения. **Привыкание** наблюдается во время раздражения кожи, не вызывающего боли или повреждения; например, при ритмическом поглаживании живота в *одном и том же месте с одной и той же интенсивностью* рефлекс *ослабевает*, несмотря на то, что возбудимость участвующих рецепторов, мотонейронов и скелетных мышц не меняется [8, 10, 16]. Изменение места или параметров раздражения (особенно увеличение его интенсивности) восстанавливает нормальный рефлекторный ответ. Такое восстановление называется **отвыканием** (*дисгабитуацией*). Возвращение к исходному ответу наблюдается также после перерыва раздражения на некоторое время. Вероятно, причиной габитуации является синаптическая депрессия [8].

Ритмические болевые стимулы приводят к **сенситизации**. Порог рефлекса снижается, время рефлекса укорачивается, рецептивное поле расширяется, и рефлекс иррадирует [8, 16]. Термин **кондиционирование** соответствует *длительным изменениям рефлектор-*

ного ответа благодаря способности полисиннаптических рефлексов адаптироваться в процессе научения. Например, в опыте, когда испытуемый должен в конце болевого раздражения сделать движение навстречу стимулу, оказалось возможным вызвать реверсию движения, создающую сгибаемый рефлекс [15]. Термины *кондиционировать* и *кондиционирование* служат также для обозначения процедуры, которая вызывает соответствующие изменения (см. рис. 3-13, Б).

Врожденные и приобретенные рефлексy. До сих пор речь шла только о таких рефлексyх, которые наблюдаются примерно в одинаковой форме у всех особей данного вида и не требуют кондиционирования. Такие стереотипные реакции в существенной степени предопределены структурной организацией нервной системы; предопределенные рефлекторные дуги обычно находятся в филогенетически древних отделах центральной нервной системы — спинном мозгу и стволе мозга, даже если рефлексy являются очень сложными (например, потирательный рефлекс у децеребрированной лягушки). Кроме того, каждый организм способен обучаться рефлекторным реакциям, что помогает ему лучше и с меньшими усилиями отвечать на постоянно меняющиеся условия внешней среды. Рефлекторные дуги таких приобретенных рефлексy (которые могут снова забываться) обычно находятся на высших уровнях центральной нервной системы. Хорошо знакомыми примерами приобретенных рефлексy, которые подвергались тщательному экспериментальному изучению, являются условные рефлексy, а также изменения поведения, вызываемые оперантными условными рефлексyми (см. гл. 8).

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Cottrell G. A., Usherwood P. N. R. (eds.). Synapses, Glasgow and London, Blackie, 1977.

2. Desmedt J. E. New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, vol. 1-3, Basel, Karger, 1973.
3. Eccles J. C. The Physiology of Nerve Cells, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957. [Имеется перевод: Экклс Дж. Физиология нервных клеток.— М.: Ил, 1959.]
4. Eccles J. C. The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System. The Sherrington Lectures IX, Springfield/III, Ch. C. Thomas, 1969.
5. Eccles J. C. The Understanding of the Brain, New York, McGraw-Hill, 1973.
6. Fearing F. Reflex Action. A Study in the History of Physiological Psychology, Baltimore, Williams and Wilkins, 1930.
7. Fulton J. F. Physiology of the Nervous System, London-New York-Toronto, Oxford University Press, 1943.
8. Kandel E. R. Cellular Basis of Behavior, San Francisco, W. H. Freeman and Co., 1976. [Имеется перевод: Кэндел Э. Клеточные основы поведения.— М.: Мир, 1980.]
9. Kandel E. R. (ed.). Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, vol. 1. Cellular Biology of Neurons, Parts 1 and 2, pp. 1-1182, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1977.
10. Sherrington C. S. The Integrative Action of the Nervous System, New Haven: Yale University Press, 2nd Ed., 1947, reprinted 1961 (1906).
11. Thesleff S. (ed.). Motor Innervation of Muscle, London-New York-San Francisco, Academic Press, 1976.
12. Walton J. N. Brain's Diseases of the Nervous System, 8 th Ed., Oxford, Oxford University Press, 1977.

Статьи и обзоры

13. Braun M., Schmidt R. F., Zimmermann M. Facilitation at the frog neuromuscular junction during and after repetitive stimulation, Pflügers Arch. ges. Physiol., 287, 41-55 (1966).
14. Feinstein B., Lindegaard B., Nyman E., Wohlfart G. Morphologic studies of motor units in normal human muscles, Acta anat. (Basel), 23, 127 (1955).
15. Hagbarth K. E., Finer B. L. The plasticity of human withdrawal reflexes to noxious stimuli in lower limbs, Prog. Brain Res., 1, 65-78 (1963).
16. Hagbarth K. E., Kugelberg E. Plasticity of the human abdominal skin reflex, Brain, 81, 305-319 (1958).

5 Двигательные системы

Р. Шмидт

5.1 Общие положения, касающиеся нервной регуляции позы и движений

Мы можем взаимодействовать с окружающей средой и влиять на нее только при помощи своих скелетных мышц. Эти мышцы позволяют нам осуществлять самые разнообразные движения — от ходьбы и бега до таких тончайших двигательных актов, как письмо, речь, мимика и жесты, при помощи которых мы можем передавать оттенки мыслей и эмоций.

Существуют два вида двигательных функций: поддержание положения (позы) и собственно движения. В естественных условиях отделить их друг от друга невозможно. Так, при осуществлении целенаправленных движений руки и ноги эта рука или нога и все туловище в целом сначала должны принять определенное положение. С другой стороны, для удержания позы необходимо, чтобы в ответ на любые воздействия, нарушающие эту позу, производились соответствующие компенсаторные движения. Движения без одновременного удержания позы столь же невозможны, как удержание позы без движений. В то же время при анализе двигательной активности полезно различать позы функции, способствующие поддержанию тела в определенном положении, и в частности сохранению вертикального положения в гравитационном поле Земли, и целенаправленные движения.

Структуры, отвечающие за нервную регуляцию позы и движений («двигательные», или «моторные, центры»), локализируются в самых различных отделах центральной нервной системы — от коры больших полу-

шарий до спинного мозга. В их расположении прослеживается четкая иерархия, отражающая постепенное усовершенствование двигательных функций в процессе эволюции. При этом происходила не столько перестройка существовавших двигательных систем, сколько надстраивание новых контролирующих систем, отвечающих за определенные программы движений.

В левом столбце рис. 5.1 приведена упрощенная ориентировочная схема организации двигательных центров. При некоторых оговорках с каждым из этих центров можно связать определенные двигательные акты, перечисленные в среднем столбце этого же рисунка. В правом столбце приведены основополагающие понятия, каждое из которых включает совокупность нервных процессов, протекающих при осуществлении целенаправленного движения.

Двигательные системы спинного мозга. Как правило, в спинном мозге между чувствительными нейронами и мотонейронами (непосредственно управляющими мышцами) располагаются вставочные нейроны (интернейроны), число которых может быть различным. Эти вставочные нейроны образуют множество контактов с другими нервными клетками. От возбуждения вставочных нейронов зависит, будет ли то или иное движение облегчено или заторможено. Нейронные цепи, или рефлекторные дуги, лежащие в основе спинальных рефлексов, — это вполне конкретные анатомические образования, однако деятельность их в значительной степени зависит от регулирующих влияний других спинномозговых или вышележащих центров; эти центры могут оказывать разнонаправленные влияния на распространение возбуждения по той или

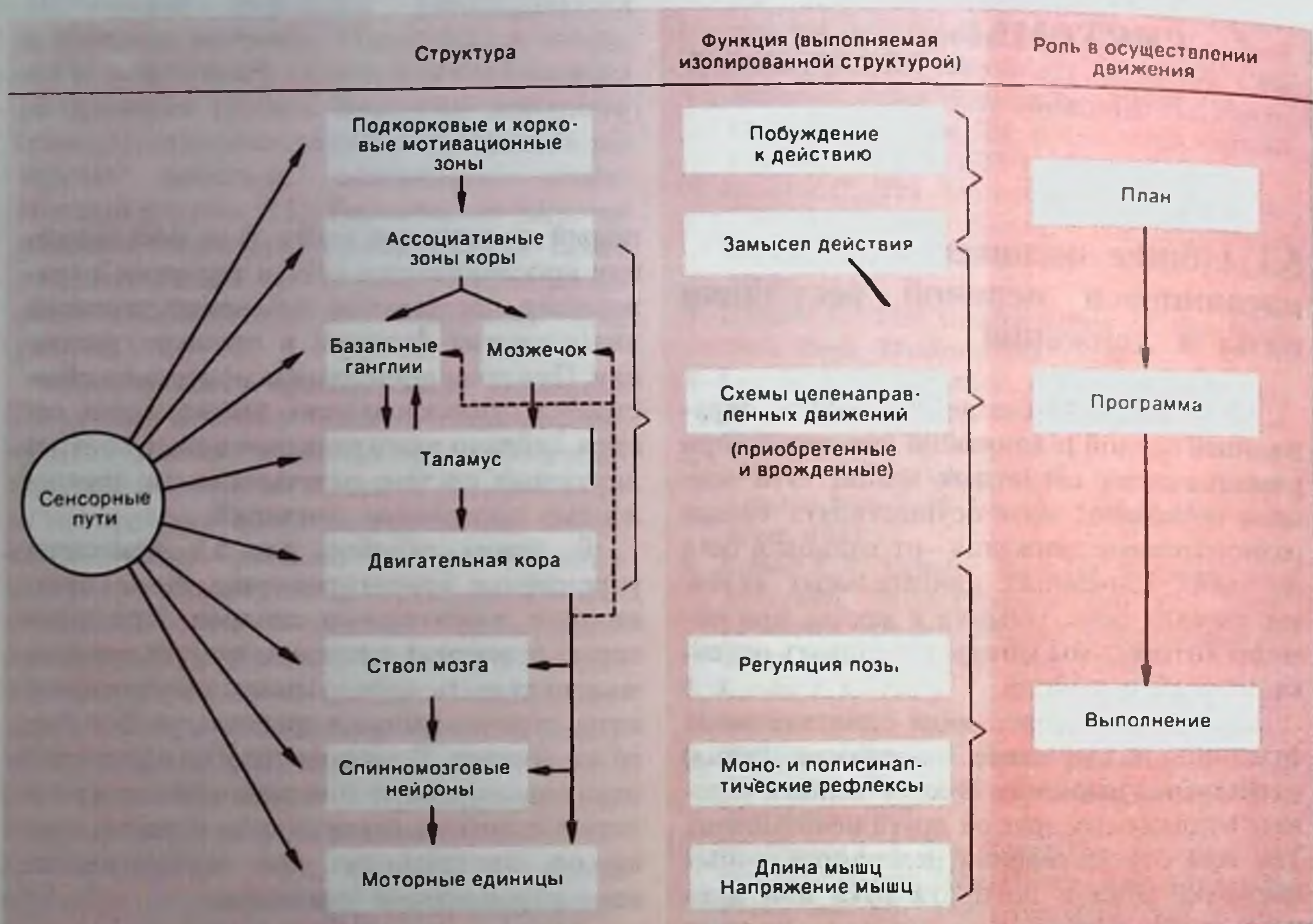


Рис. 5-1. Общий план организации двигательной системы. Важнейшие двигательные структуры и их основные взаимосвязи указаны в левом столбце. Для простоты все чувствительные пути объединены вместе (кружок слева). В среднем столбце перечислены самые главные и твердо установленные функции, обнаруженные при раздельном изучении каждой из этих структур.

иной рефлекторной дуге. Происхождение термина **рефлекс** связано с тем, что в прошлом рефлекторные движения считались стереотипными реакциями на определенные раздражители, т.е. как бы «отражениями» этих раздражителей («рефлекс» по-французски означает «отражение»). В настоящее время ясно, что такие представления не совсем соответствуют истинному положению вещей. Определение рефлекса должно быть значительно более широким и применимым

В правом столбце указано, каким образом эти функции связаны с возникновением и выполнением движения. Следует обратить внимание на то, что базальные ганглии и мозжечок расположены на одном уровне, а двигательная кора участвует в превращении программы движения в его осуществление.

также к тормозным рефлексам. С этой точки зрения под спинальным двигательным рефлексом следует понимать изменение активности спинномозговых нейронов, наступающее под действием сигналов от спинальных чувствительных путей и приводящее к возникновению или торможению той или иной двигательной реакции. Спинальные рефлексy — это совокупность элементарных позных и двигательных актов, которые могут осуществляться без участия

вышележащих отделов центральной нервной системы.

Высшие двигательные центры. *Высшие* (по отношению к спинномозговым) *двигательные центры* — это центры, расположенные выше спинного мозга и участвующие в регуляции движений. Позные двигательные акты и их координация с целенаправленными движениями осуществляются главным образом структурами ствола мозга, тогда как сами целенаправленные движения требуют участия высших нервных центров. Как видно из рис. 5-1, побуждение к действию (драйв) и замысел действия, связанные с возбуждением подкорковых мотивационных областей и ассоциативной коры, формируют *программу действия*. Образование этой программы осуществляется с участием базальных ганглиев и мозжечка, действующих на двигательную кору через ядра таламуса. За осуществление движения отвечает кора и нижележащие стволовые и спинальные двигательные центры.

Сопровождающие движения — например, движения рук при ходьбе или жестикуляция при разговоре — в большинстве случаев осуществляются подкорковыми структурами и не требуют обязательного участия двигательной коры. При некоторых заболеваниях (например, паркинсонизме) подобные движения исчезают (см. разд. 5.6). (Регуляция движений глаз будет рассматриваться отдельно, см. разд. 11.7 и далее.)

В настоящей главе мы умышленно не будем проводить различия между *сознательными* и *бессознательными* и между *произвольными* и *непроизвольными* двигательными актами, так как все они осуществляются одними и теми же двигательными центрами (см. рис. 5-1). В то же время понятия *произвольные* (волевые) и *непроизвольные* (автоматические) движения часто используются в клинике. При этом их различают в зависимости от того, считает ли врач и (или) больной данное движение *произвольным* или *непроизвольным*. Мнение врача в этом случае основано на поведенче-

ских признаках (см. разд. 8.3), а мнение больного — на его собственном впечатлении. Если помнить об ограниченности таких представлений, то они могут оказаться полезными для повседневных практических целей.

Для того чтобы избежать трудностей, возникающих при искусственном разделении двигательных актов на «автоматические» и «волевые», английский невропатолог Хьюлингс Джексон в начале века предложил создать иерархическую классификацию всех двигательных актов (т. е. движений или их комплексов) — от «полностью автоматических» до «совершенно произвольных». Эта классификация оказывается полезной и в настоящее время. Так, дыхание представляет собой в значительной степени автоматический комплекс движений грудной клетки и мышц плечевого пояса, сохраняющийся даже при самом глубоком сне и в состоянии наркоза, когда все остальные движения полностью подавлены. В случае если при помощи тех же самых мышц осуществляется кашлевой рефлекс или движения туловища, то подобный двигательный акт «менее автоматичен», а при пении или речи эти мышцы участвуют уже в «совершенно неавтоматическом» движении. Из данного примера ясно также, что «более автоматические» движения связаны главным образом с врожденными центральными поведенческими программами, тогда как «менее автоматические» или «совершенно произвольные» движения появляются в процессе накопления жизненного опыта. При поражениях различных отделов головного мозга часто возникают типичные нарушения «более автоматических» и «менее автоматических» движений, осуществляемых той или иной группой мышц, и по характеру этих нарушений можно судить о локализации и природе патологического процесса. В этом заключается клиническое значение классификации Джексона.

Взаимодействие между чувствительными и двигательными системами. Поступление информации по чувствительным системам

и деятельность двигательных систем тесно связаны между собой. Для правильного осуществления движений необходимо, чтобы все отвечающие за эти движения центры в каждый момент времени получали от периферических структур информацию о положении тела в пространстве и о том, как производится движение (рис. 5-1, слева). Вместе с тем некоторые виды чувствительной информации (например, зрительная и осязательная) могут быть получены только при участии определенных движений. Учитывая столь тесную взаимосвязь между чувствительностью и движениями, следует признать часто употребляемый термин «сенсомоторный» излишним. В разделах, посвященных двигательным функциям, мы будем рассматривать ту афферентную информацию, которая необходима для построения движений; значение этой информации для общей чувствительности будет разбираться в разделах, посвященных сенсорным функциям.

5.2 Спинальные двигательные системы

Особенно четко огромное значение афферентных импульсов для осуществления движений прослеживается на уровне спинного мозга. Восприятие этих импульсов обеспечивается двумя типами мышечных рецепторов — мышечными веретенами и сухожильными органами. Посылка же эфферентных сигналов осуществляется мотонейронами, образующими общий конечный путь для всех двигательных рефлексов (Шеррингтон).

Рецепторы двигательных и чувствительных систем спинного мозга

Строение мышечных веретен. В каждой мышце обнаруживаются волокна, которые *тоньше* и *короче* всех остальных. Такие волокна располагаются в виде небольших скоплений, окруженных

соединительнотканной капсулой. Из-за их формы подобные структуры получили название **мышечные веретена** (рис. 5-2). Мышечные волокна, заключенные в соединительнотканную капсулу, называются **интрафузальными** (от лат. *fusus* — веретено), тогда как обычные волокна, на долю которых приходится основная масса мышц, называются **экстрафузальными**, или рабочими, волокнами.

Существуют два типа интрафузальных мышечных волокон, различающихся по расположению ядер. Ядра волокон с ядерной цепочкой (ЯЦ-волокна) располагаются в ряд в средней части волокна, тогда как ядра волокон с ядерной сумкой (ЯС-волокна) образуют тесное скопление, занимающее на коротком протяжении весь просвет волокна (рис. 5-2). Волокна с ядерной сумкой вдвое толще и почти вдвое длиннее, чем волокна с ядерной цепочкой. По-видимому, эти два типа волокон выполняют различные функции. Концы мышечных веретен прикрепляются к перимизию экстрафузальных волокон при помощи как бы маленьких сухожилий из полосок соединительной ткани длиной 0,5–1 мм (подробнее см. [11, 12, 15]).

Афферентная иннервация (рис. 5-2). В каждое мышечное веретено на уровне ядерной зоны проникает толстое миелиновое нервное волокно диаметром порядка 10–20 мкм, а также другие нервные волокна (см. ниже) и кровеносные сосуды. Внутри веретена одиночное крупное волокно делится и посылает ветвь к каждому интрафузальному волокну. Эти ветви обвиваются вокруг средней части интрафузального волокна на протяжении около 300 мкм, образуя так называемое **аннулоспиральное окончание**. Афферентные нервные волокна с подобными окончаниями принадлежат к группе Ia, и поэтому они обозначаются как **волокна Ia**; их называют также первичными афферентами мышечных веретен (см. табл. 1-2). В соответствии с этим аннулоспиральные окончания носят название **первичных чувствительных окончаний**. По-видимому, каждое волокно Ia иннервирует только одно мышечное веретено.

Многие (хотя и не все) мышечные веретена иннервируются также одним или несколькими **афферентными волокнами группы II** (см. табл. 1-2); диаметр таких волокон составляет около 4–12 мкм. Эти чувствительные волокна снабжают *почти исключительно интрафузальные волокна с ядерной цепочкой*, причем их окончания

располагаются к периферии от аннулоспиральных окончаний (рис. 5-2). Чувствительные образования такого рода называются **вторичными сенсорными окончаниями**. Они не только обвивают интрафузальное волокно в виде спирали, но также образуют множественные разветвления, или так называемые «гроздевидные окончания». В отличие от волокон Ia, волокна группы II часто иннервируют два или несколько веретен.

Эфферентная иннервация (рис. 5-2). И экстрафузальные и интрафузальные мышечные волокна иннервируются мотонейронами. Однако тела нейронов, посылающих эфферентные волокна к мышечным веретенам (**фузимоторные нервные волокна**), значительно меньше, чем тела α -мотонейронов (см. разд. 3.2), и аксоны их также значительно тоньше (2–8 мкм) α -эфферентных волокон (12–21 мкм), снабжающих рабочую мускулатуру. Поскольку фузимоторные нервные волокна принадлежат к группе А γ , они называются **γ -волоками**, а вся нервная клетка в целом носит название **γ -мотонейрона**. В пределах мышцы γ -волокна разветвляются и иннервируют несколько мышечных веретен; внутри каждого веретена они дают отростки к нескольким интрафузальным волокнам. γ -Волокна образуют два типа окончаний на периферических (полярных) участках интрафузальных мышечных волокон – **γ -концевые пластинки** (преимущественно на интрафузальных волокнах с ядерной сумкой) и **γ -кустовидные окончания** (главным образом на интрафузальных волокнах с ядерной цепочкой; см. рис. 5-2).

γ -Концевые пластинки сходны с концевыми пластинками на экстрафузальных мышечных волокнах (см. рис. 3-1); что же касается γ -кустовидных окончаний, то они представляют собой длинные тонкие структуры, образующие диффузные сети (подробнее см. [11, 12, 15]). Все окончания каждого γ -волокну принадлежат только к одному типу – либо к кустовидным окончаниям, либо к концевым пластинкам.

Строение сухожильных органов. У всех теплокровных животных в участках сухожилий, прилегающих к мышцам, обнаружены особые рецепторы – **сухожильные органы** (или **сухожильные органы Гольджи**) (рис. 5-3). Эти образования состоят из сухожильных нитей, отходящих примерно от десяти экстрафузальных мышечных волокон и окруженных соединительнотканной капсулой. К органам Гольджи подходят одно или два толстых миелинизированных афферентных нервных волокна диаметром 10–20 мкм. Эти волокна

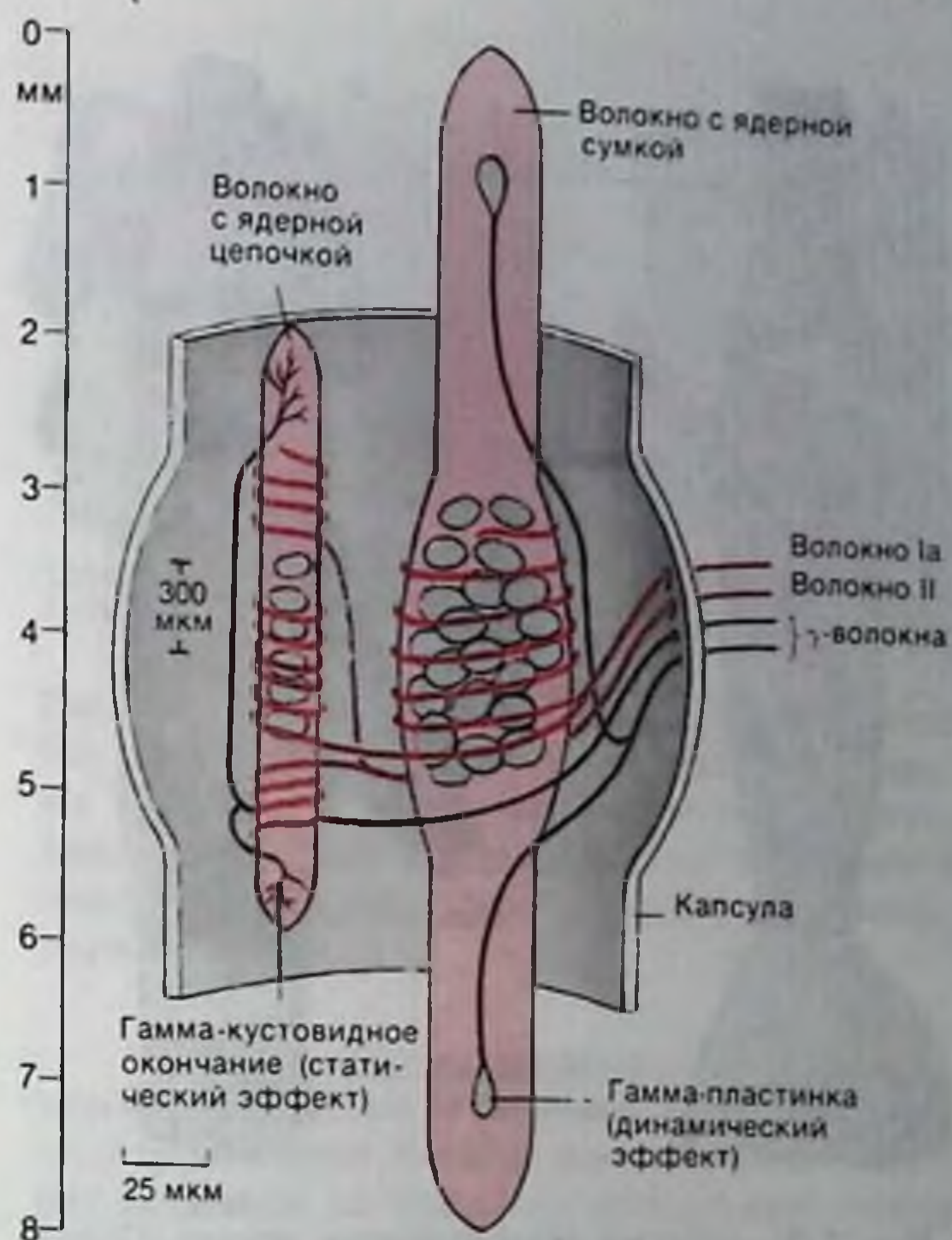


Рис. 5-2. Схема строения мышечного веретена, основанная на многих гистологических и физиологических данных (в частности, на работах Баркера [23], Бойда [1], Метьюза [15]). Для того чтобы получить грубое представление о размерах мышечных веретен, следует обратить внимание на различия в масштабе вертикальной и горизонтальной шкалы.

принадлежат к группе Ib. Войдя в сухожильный орган, они делятся на более тонкие отростки, теряют миелиновую оболочку и образуют многочисленные ветви среди сухожильных нитей (рис. 5-3) (подробнее см. [11, 12, 15]).

Распределение мышечных веретен и сухожильных органов. Мышечные веретена содержатся практически во всех поперечнополосатых мышцах млекопитающих. Исключение составляют лишь глазные мышцы некоторых животных – например, кролика, кошки и собаки; однако у человека и многих других млекопитающих в этих мышцах имеется множество типичных веретен. Число веретен в каждой мышце зависит от ее размера и функции. У человека это количество колеблется от 40 (в мелких мышцах кисти) до 500 (в трехгла-

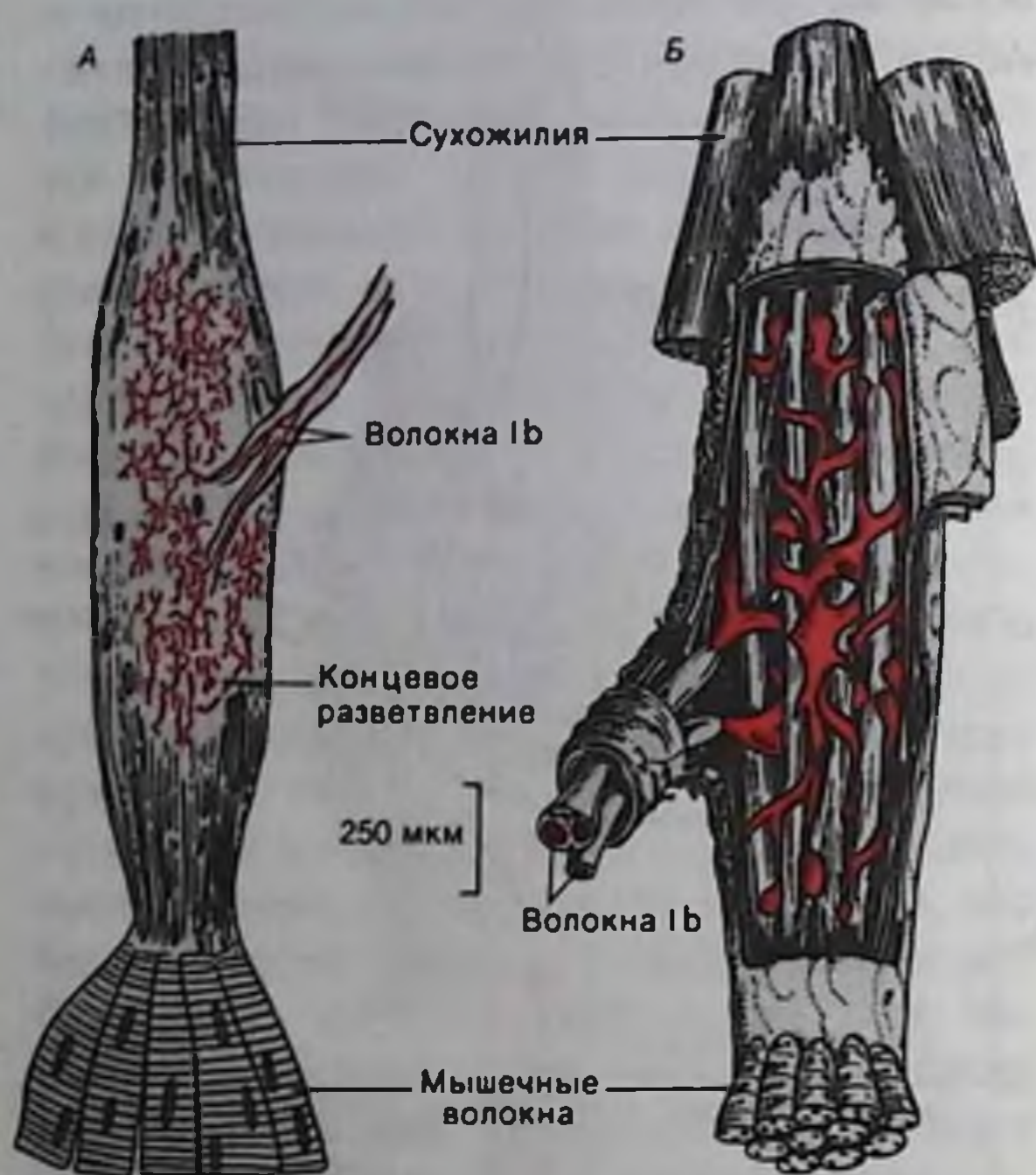


Рис. 5-3. А. Схема сухожильного органа Гольджи по данным световой микроскопии (Рамон-и-Кахаль, 1906). Б. Конечные разветвления (изображены красным) волокна группы Ib в сухожильном органе (Krstić R. V., Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1978).

вой мышце плеча). Плотность мышечных веретен (т.е. их число на 1 г мышечной ткани) особенно велика в мелких мышцах, отвечающих за тонкие движения, — например, в глазных мышцах и мелких мышцах шеи и кисти. Так, у человека в нижней прямой мышце глаза весом 0,37 г, содержится 47 веретен (130 веретен на 1 г), а в короткой мышце, приводящей большой палец руки (вес 2,7 г), — 80 веретен (29 веретен на 1 г). В более крупных мышцах, расположенных ближе к туловищу, плотность веретен значительно ниже: в трехглавой мышце плеча (вес 364 г, число веретен 520) она составляет 1,4 веретена на 1 г, а в круглой мышце (вес 123 г, число веретен 44) — 0,36 веретена на 1 г. Эти данные уже сами по себе указывают на то, что мышечные веретена, по-видимому, играют важную роль в регуляции позы и движений. Однако некоторые особенности их распределения еще не находят объяснения

с точки зрения их функции. Так, плотность веретен в глазных мышцах коровы очень высока, а в этих же мышцах лошади веретен нет вовсе. Число сухожильных органов в различных мышцах до сих пор подробно не изучено. По всей вероятности, их обычно бывает несколько меньше, чем мышечных веретен. Согласно сугубо приближенным подсчетам, на каждые 100 мышечных веретен приходится 50–80 сухожильных органов [1, 15].

Характер возбуждения мышечных веретен и сухожильных органов в связи с их расположением. В соответствии с классификацией рецепторов по модальности *адекватного раздражителя* и мышечные веретена и сухожильные органы представляют собой рецепторы растяжения. Однако их расположение в мышце различно (рис. 5-4): мышечные веретена соединяются параллельно, а сухожильные органы — последовательно по отношению к экстрафузальным мышечным волокнам. В результате характер возбуждения этих двух типов рецепторов, особенно во время сокращения мышцы, различен. Это различие видно из схемы деятельности обоих типов рецепторов, приведенной на рис. 5-4.

В том случае, если растяжение мышцы примерно соответствует ее длине покоя (рис. 5-4, А), в большинстве волокон Ia, образующих первичные чувствительные окончания, наблюдаются разряды, тогда как в волокнах Ib, идущих от сухожильных органов, импульсации, как правило, нет. При большем растяжении (рис. 5-4, Б) активность волокон Ia возрастает и сухожильные органы также начинают возбуждаться. При изотоническом сокращении экстрафузальных мышечных волокон (рис. 5-4, В) напряжение мышечных веретен снижается и импульсация от них прекращается. В то же время сухожильные органы остаются растянутыми и импульсация от них при сокращении мышцы даже увеличивается, так как ускорение нагрузки приводит к кратковременному возрастанию степени напряжения сухожильных органов.

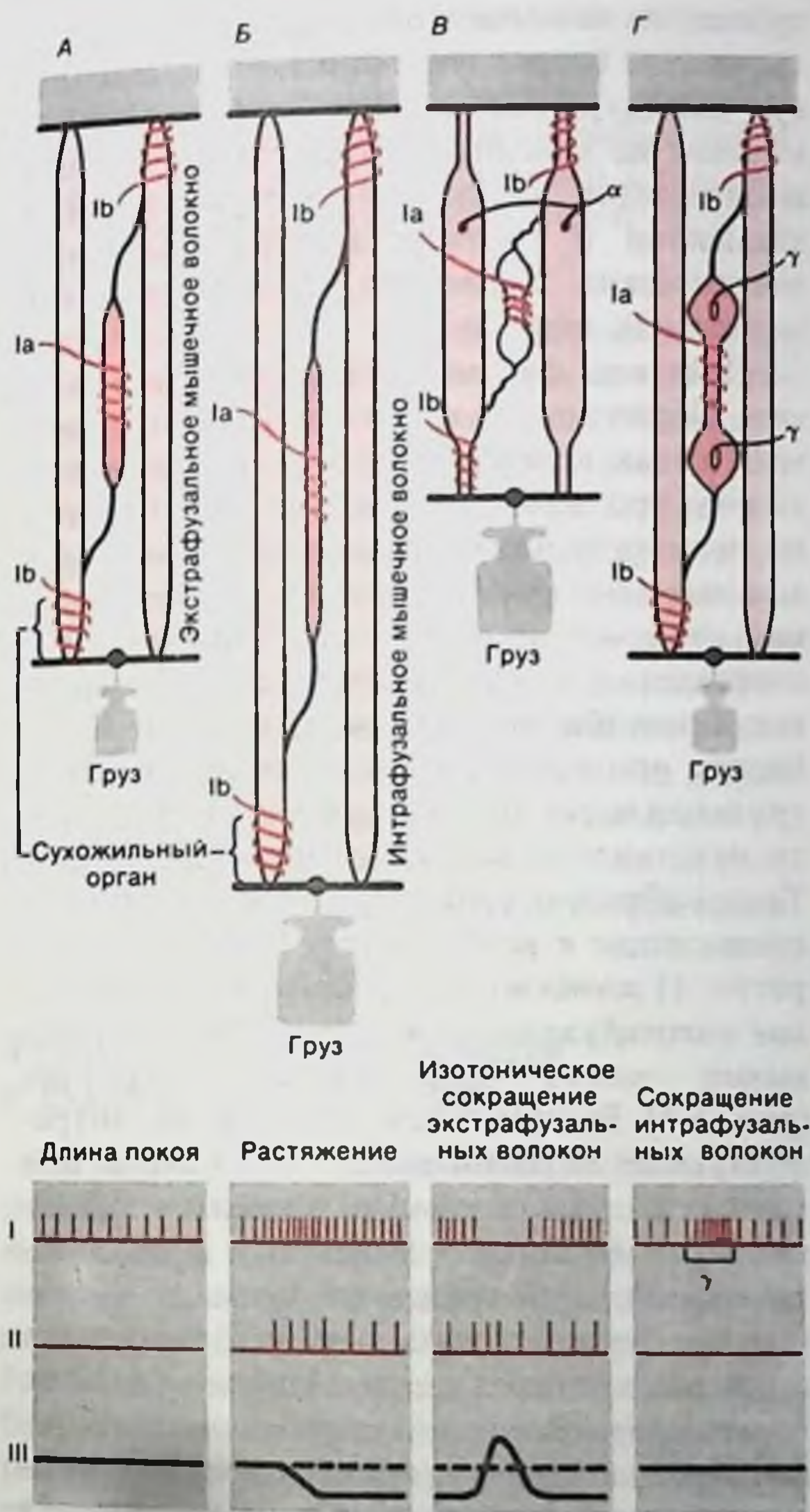


Рис. 5-4. Схема состояния мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи и их активности в покое (А) и изменений этих показателей при пассивном растяжении (Б), изотоническом сокращении экстрафузальных мышечных волокон (В) и изолированном сокращении интрафузальных волокон (Г). При сочетании (Б) и (Г) импульсация в афферентных волокнах от мышечных веретен возрастает особенно сильно; I — импульсация в волокнах группы Ia от первичных чувствительных окончаний мышечных веретен; II — импульсация в волокнах группы Ib от сухожильных органов, III — длина мышцы.

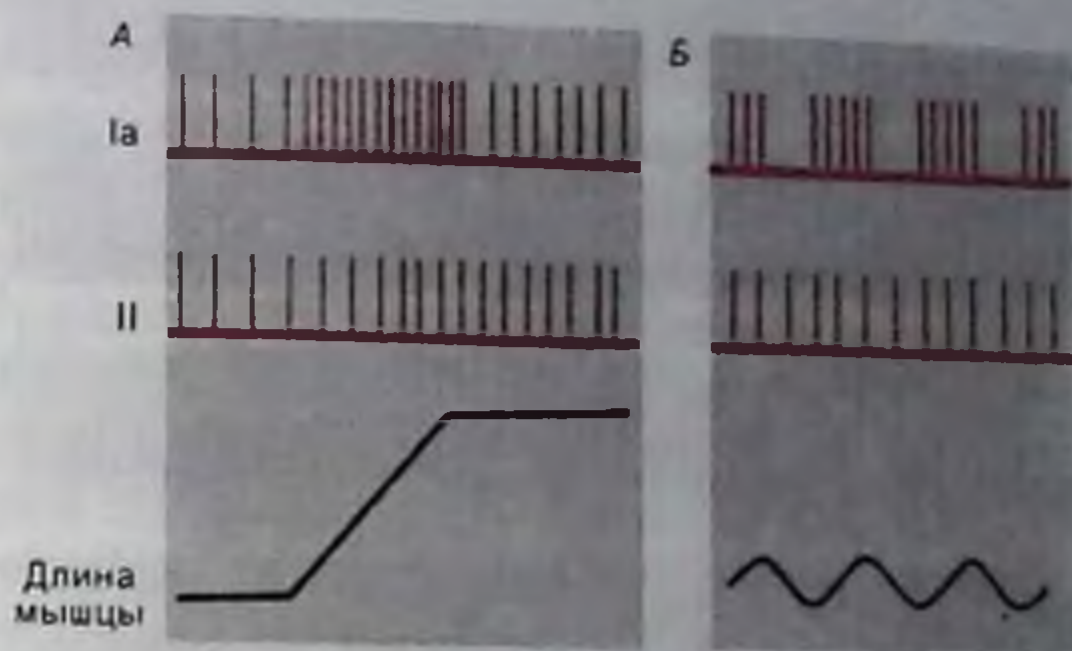


Рис. 5-5. Импульсация в волокне от первичного (Ia) и вторичного (II) афферента веретена во время медленного (А) и периодического синусоидального (Б) растяжения мышцы. Отклонение нижних кривых кверху соответствует увеличению длины мышцы [15].

Чувствительность мышечных веретен и сухожильных органов к динамическим и статическим параметрам. Частота импульсации в волокнах Ia зависит не только от степени растяжения мышцы, но также от скорости изменения этого растяжения (рис. 5-5). Таким образом, первичные окончания мышечных веретен чувствительны как к динамическим, так и к статическим параметрам. Подобные следящие системы называются пропорционально-дифференциальными датчиками или сокращенно ПД-рецепторами. По окончании ступенчатого растяжения, в результате которого длина мышцы изменяется, частота импульсации снижается — сначала быстро, а затем медленнее (быстрая и медленная адаптация). Спустя около минуты устанавливается постоянная частота импульсации, примерно пропорциональная (в средних пределах изменений растяжения) длине мышцы [15]. Чувствительность к динамическим параметрам вторичных окончаний (рис. 5-5) и сухожильных органов значительно ниже, чем первичных окончаний. Таким образом, вторичные окончания мышечных веретен и сухожильные органы представляют собой пропорциональные датчики, или П-рецепторы [29].

Все эти данные заставляют предположить, что мышечные веретена воспринимают главным образом длину мышцы, а сухожильные органы — ее напряжение. Исходя из этого, следовало бы ожидать, что при изо-

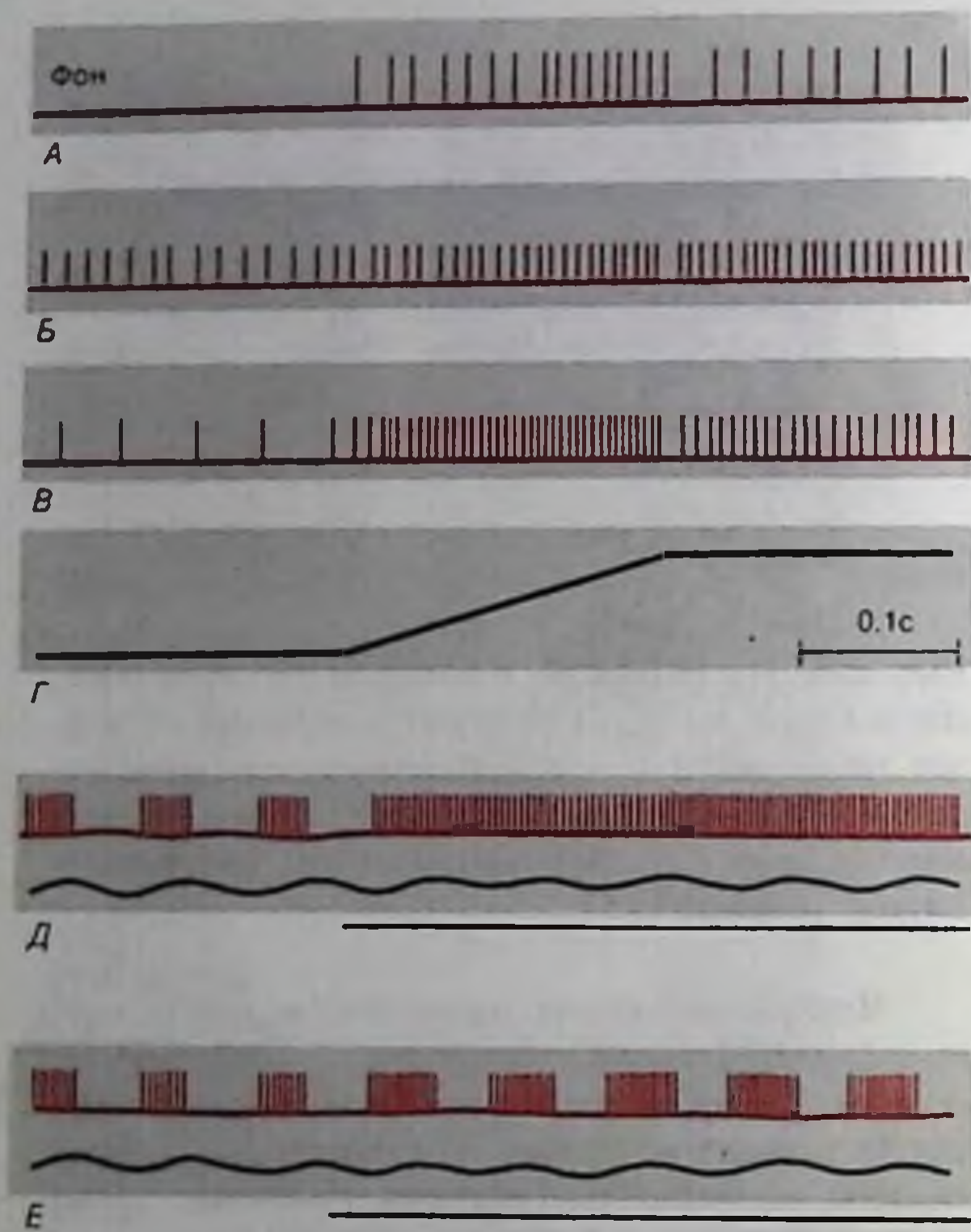


Рис. 5-6. Влияние статических (Б, Д) и динамических (В, Е) γ -мотонейронов на фоновую импульсацию в первичном афференте веретена и на его разряды в ответ на медленное (А – Г) и синусоидальное (Д, Е) растяжение мышцы. В каждом случае раздражались одиночные γ -волокна, иннервирующие мышечное веретено. На кривых Б и В раздражение продолжалось в течение всей записи; на кривых Д и Е раздражение начиналось после регистрации исходного фона (указано снизу). Под влиянием статических γ -мотонейронов наступает отчетливое увеличение фоновой частоты импульсации и снижение динамической чувствительности мышечных веретен (Б, Д); динамические же γ -мотонейроны лишь незначительно влияют на исходную импульсацию, но существенно повышают чувствительность к динамическим параметрам (В, Е) [15].

метрическом сокращении импульсация от сухожильных органов будет резко возрастать, а активность мышечных веретен не изменится. (В действительности частота им-

пульсации от мышечных веретен при изометрическом сокращении снижается, поскольку, несмотря на то что внешне длина мышцы не меняется, внутри этой мышцы наблюдается укорочение сократительных элементов и соответствующее удлинение эластических элементов, т.е. «разгрузка» мышечных веретен.)

Действие фузимоторных нервных волокон. Первичные чувствительные окончания мышечных веретен могут возбуждаться не только под действием растяжения мышцы, но и в результате сокращения интрафузальных мышечных волокон при возбуждении фузимоторных γ -мотонейронов. При сокращении одних интрафузальных волокон длина или напряжение мышцы не изменяется, однако при этом растягивается центральная часть этих волокон и возбуждаются чувствительные окончания (рис. 5-4, Г). Таким образом, существуют два механизма, приводящие к возбуждению мышечных веретен: 1) *растяжение мышцы*, и 2) *сокращение интрафузальных волокон*; эти два механизма могут действовать синергично (рис. 5-6). Вместе с тем сокращение интрафузальных волокон может в большей или меньшей степени компенсировать укорочение экстрафузальных волокон, и в результате даже при сокращении последних мышечные веретена продолжают выполнять функцию датчиков длины. Иными словами, *порог возбуждения и чувствительность рецепторов* могут регулироваться путем предварительного интрафузального растяжения этих рецепторов.

Динамические и статические γ -волокна. Различают два типа γ -волокон. Под действием динамических фузимоторных волокон увеличивается чувствительность мышечных веретен к скорости изменения растяжения, тогда как чувствительность их к статическим параметрам меняется незначительно (рис. 5-6, В, Е). Возбуждение статических фузимоторных волокон приводит к снижению чувствительности к динамическим параметрам и в то же время к значительному возрастанию частоты импульсации, соответствующей определенному уровню растяжения (рис. 5-6, Б,

Д). По-видимому, разница в действии динамических и статических γ -волокон связана с тем, что они иннервируют разные структуры: динамические γ -волокна оканчиваются на интрафузальных волокнах с ядерной сумкой (рис. 5-2), а статические — на волокнах с ядерной цепочкой [1, 3, 15, 23].

Свойства вторичных чувствительных окончаний мышечных веретен. Вторичные чувствительные окончания мышечных веретен, образованные афферентными волокнами группы II (см. рис. 5-2), также относятся к рецепторам растяжения. Они отличаются от первичных окончаний более высоким порогом и меньшей чувствительностью к динамическим параметрам. В соответствии с описанными выше особенностями фузимоторных волокон как порог, так и чувствительность вторичных окончаний могут регулироваться статическими волокнами; динамические же волокна на эти окончания не действуют [15].

Функции мышечных веретен и сухожильных органов

При анализе моносинаптического рефлекса растяжения (см. разд. 4.2) упоминалось о том, что волокна Ia от какой-либо мышцы моносинаптически переключаются на гомонимных мотонейронах, образуя возбуждающие соединения; в связи с этим возбуждение мышечных веретен в результате растяжения или сокращения интрафузальных волокон приводит к сокращению мышцы. Кроме того, при обсуждении рис. 4-4, А коротко упоминалось о том, что волокна Ia через двухсинаптическую цепь оказывают тормозное влияние на мотонейроны мышц-антагонистов. Отталкиваясь от этих фактов, рассмотрим прежде всего особенности переключения афферентных волокон Ia на нейроны спинного мозга и значение образованной ими рефлекторной дуги в осуществлении движений, а затем с этих же позиций проанализируем рефлекс с сухожильных органов.

Рефлекс растяжения и поддержание длины мышц. С точки зрения теории управления (подробнее см. в гл. 15) рефлекс растяжения представляет собой механизм регуляции длины мышц. Такая регуляция обеспечивается тем, что при растяжении мышцы возбуждаются мышечные веретена, волокна от них через моносинаптическую дугу активируют соответствующие мотонейроны и мышца сокращается, что приводит к уменьшению ее растяжения. Это рефлекторное поддержание длины мышц имеет особенно важное значение для постоянства тонуса мускулатуры, обеспечивающей сохранение позы. Так, если у человека в вертикальном положении происходит такое незначительное сгибание в коленном суставе, которое он не может ни почувствовать, ни увидеть, то в результате растяжения четырехглавой мышцы бедра увеличивается импульсация от первичных сенсорных окончаний веретен, заложенных в этой мышце (см. коленный сухожильный рефлекс, рис. 4-8). Это приводит к увеличению степени возбуждения α -мотонейронов четырехглавой мышцы (рис. 5-7) и ее тонуса, что мгновенно приостанавливает начавшееся сгибание в суставе. Напротив, при чрезмерном сокращении мышцы степень возбуждения заложенных в ней веретен уменьшается. В результате снижается частота импульсации в волокнах от этих веретен, уменьшается активирующее воздействие на мотонейроны и тонус соответствующей мышцы падает. Таким образом, данная регуляторная система способствует сохранению постоянной длины мышцы. Моносинаптический рефлекс растяжения можно рассматривать как сервомеханизм поддержания длины мышцы, в котором используется обратная связь от мышечных веретен. Этот механизм автоматически компенсирует изменения нагрузки на мышцу. Необходимый уровень чувствительности мышечных веретен поддерживается в результате сократительной активности интрафузальных волокон. Увеличение чувствительности мышечных веретен к динамиче-



Рис. 5-7. Дуги рефлекса растяжения и реципрокного торможения мышц-антагонистов. С – мотонейроны сгибателей коленного сустава; Р – мотонейроны разгибателей коленного сустава. Изображены сгибатели и разгибатели сустава и разнонаправленные влияния синапсов.

ским параметрам под влиянием динамических γ -волокон способствует усилению рефлекторных реакций на изменения длины мышцы, т.е. более эффективному сохранению позы.

Система регуляции длины мышц: рефлексы растяжения и реципрокное торможение антагонистов. Волокна Ia не только моносинаптически переключаются на мотонейронах соответствующих мышц, возбуждая эти мотонейроны (дуга рефлекса растяжения); они также, через дисинаптическую цепь, тормозят мотонейроны мышц-антагонистов (рис. 5-7; см. также рис. 4-4, А). Подобное явление носит название реципрокного антагонистического торможения. Это торможение способствует со-

кращению мышц, в толще которых заложены возбужденные веретена, ибо при этом расслабляются антагонисты, действующие на тот же сустав. Поскольку волокна Ia мышц-антагонистов образуют в спинном мозге одинаковые переключения (рис. 5-7), пассивное (под действием внешних сил) изменение положения сустава вызывает сразу четыре рефлекса, противодействующие этому изменению и тем самым способствующие поддержанию исходной длины мышцы. Так, если под действием силы тяжести коленный сустав (рис. 5-7) начинает сгибаться, то растяжение мышечных веретен разгибателей приводит к возбуждению соответствующих мотонейронов (первый рефлекс) и к торможению мотонейронов сгибателей (второй рефлекс). Кроме того, уменьшение степени растяжения мышечных веретен сгибателей сопровождается снижением возбуждения мотонейронов этих сгибателей (третий рефлекс) и уменьшением тормозных реципрокных влияний на мотонейроны разгибателей (четвертый рефлекс) (такое «уменьшение торможения» называется растормаживанием или дисингибицией). В конечном счете мотонейроны разгибателей возбуждаются, а сгибателей – тормозятся. Все эти четыре рефлекторные дуги в совокупности образуют систему регуляции длины мышц.

Фазные и тонические рефлексы растяжения. Растяжение мышцы до определенной длины часто (особенно у децеребрированных животных и у больных с определенными нарушениями двигательных центров) сопровождается увеличением мышечного тонуса. При этом можно выделить фазный компонент, возникающий в момент возрастания степени растяжения, и тонический компонент, сохраняющийся после того, как длина мышцы достигает нового уровня и остается постоянной. Провести четкую грань между этими двумя компонентами пока не удастся. Оба они в значительной степени обусловлены описанным выше моносинаптическим рефлексом, хотя в их реализации принимают участие и другие меха-

низмы. Так, возбуждение афферентных волокон Ia, по-видимому, вызывает тонический рефлекс растяжения не только через моносинаптическую, но также через полисинаптические дуги. Кроме того, в тоническом компоненте рефлекса растяжения, возможно, участвуют афферентные волокна группы II, идущие от вторичных чувствительных окончаний мышечных веретен. Этот нервный путь также опосредован преимущественно полисинаптическими спинальными дугами. Таким образом, существует не только моносинаптический, но и полисинаптические рефлекс растяжения [11, 15]. Влияния высших отделов рассматриваются в разд. 5.3.

Функции γ -петли. Из всего сказанного выше ясно, что существуют два механизма возбуждения экстрафузальных мышечных волокон: *во-первых*, прямое возбуждение α -мотонейронов и, *во-вторых*, возбуждение γ -мотонейронов, приводящее к усилению рефлекса растяжения в результате сокращения интрафузальных волокон. Второй механизм носит название γ -петли (рис. 5-8, А). Так, изменение активности статических фузимо-торных нейронов приводит к изменению длины мышцы путем увеличения или уменьшения частоты разрядов от мышечных веретен (рис. 5-6, Б, Д), что способствует осуществлению движения.

В том случае, если сокращение мышцы вызвано через γ -петлю, первоначальное сокращение интрафузальных волокон сопровождается усиленным сокращением экстрафузальных волокон, пока в конечном счете не восстанавливается исходный уровень импульсации от первичных сенсорных окончаний мышечных веретен. Таким образом, γ -петля, включая дугу рефлекса растяжения, играет роль **сервомеханизма**, в котором *длина мышечных веретен (управляющая переменная)* регулирует *длину самой мышцы (управляемая переменная)*.

На рис. 5-8, Б графически изображены взаимоотношения между длиной мышцы (по оси абсцисс) и частотой разрядов первичного сенсорного окончания веретена (по оси ординат) при различной частоте раздражения соответствующего γ -волокна (0,30, 50, 90 Гц). Так, если частота раздражения γ -волокна возрастает от 30 до 50 Гц, то уровень эфферентной импульсации изменяется от точки 1 до точки 2. Затем мышца укорачивается (точка 3) и восстанавливается исходный уровень импульсации в чувствительных волокнах. Таким образом, под влиянием γ -волокон длина мышцы изменяется, а частота импульсации от мышечных веретен остается прежней. (Поскольку изменение положения сустава сопровождается растяжением мышц-антагонистов, для того чтобы точка 3 занимала то же положение относительно оси ординат, что и точка 1, степень растяжения интрафузальных волокон этих мышц должна несколько уменьшиться.)

Коактивация альфа- и гамма-мотонейронов при движениях. В прошлом считалось, что при осуществлении целенаправленных движений, требующих большой скорости, происходит прямое возбуждение α -мотонейронов (рис. 5-8, А), в то время как особенно тонкие и мелкие движения требуют активации γ -петли [9]. Однако в дальнейшем при электрофизиологическом изучении различных движений (дыхания, жевания и ходьбы у кошки и движений пальцев у человека) было показано, что, хотя сокращение экстрафузальных волокон обычно сопровождается увеличением импульсации от мышечных веретен (а следовательно, и сокращением интрафузальных волокон), это увеличение импульсации *не предшествует* самому движению, как это было бы в том случае, если бы движение было обусловлено возбуждением γ -мотонейронов, но, напротив, *возникает через короткий латентный период* после начала движения (рис. 5-9). Это означает, что α - и γ -мотонейроны возбуждаются одновременно; задержка импульсации мышечных веретен по сравнению со вспышкой активности на электромио-

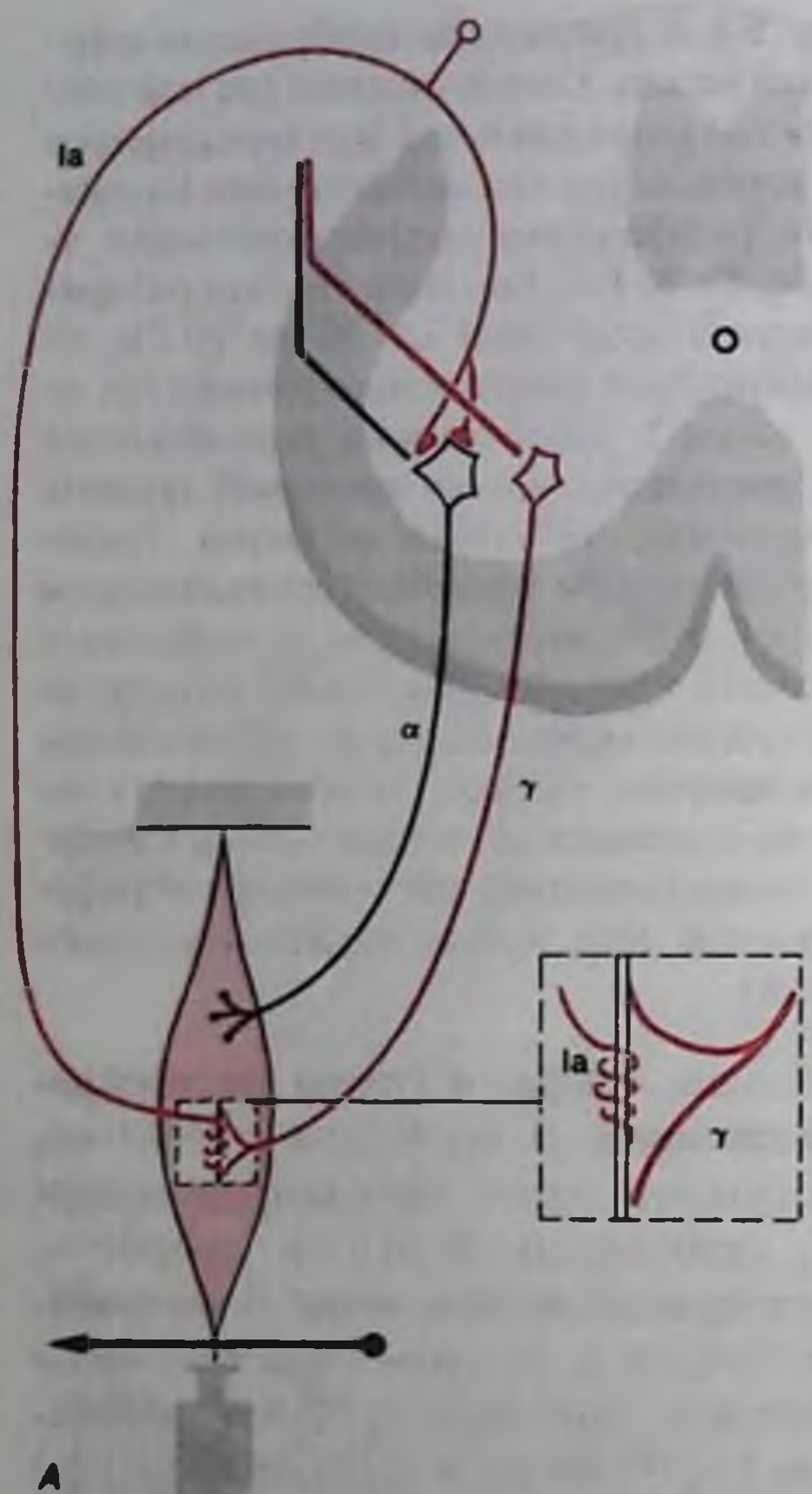
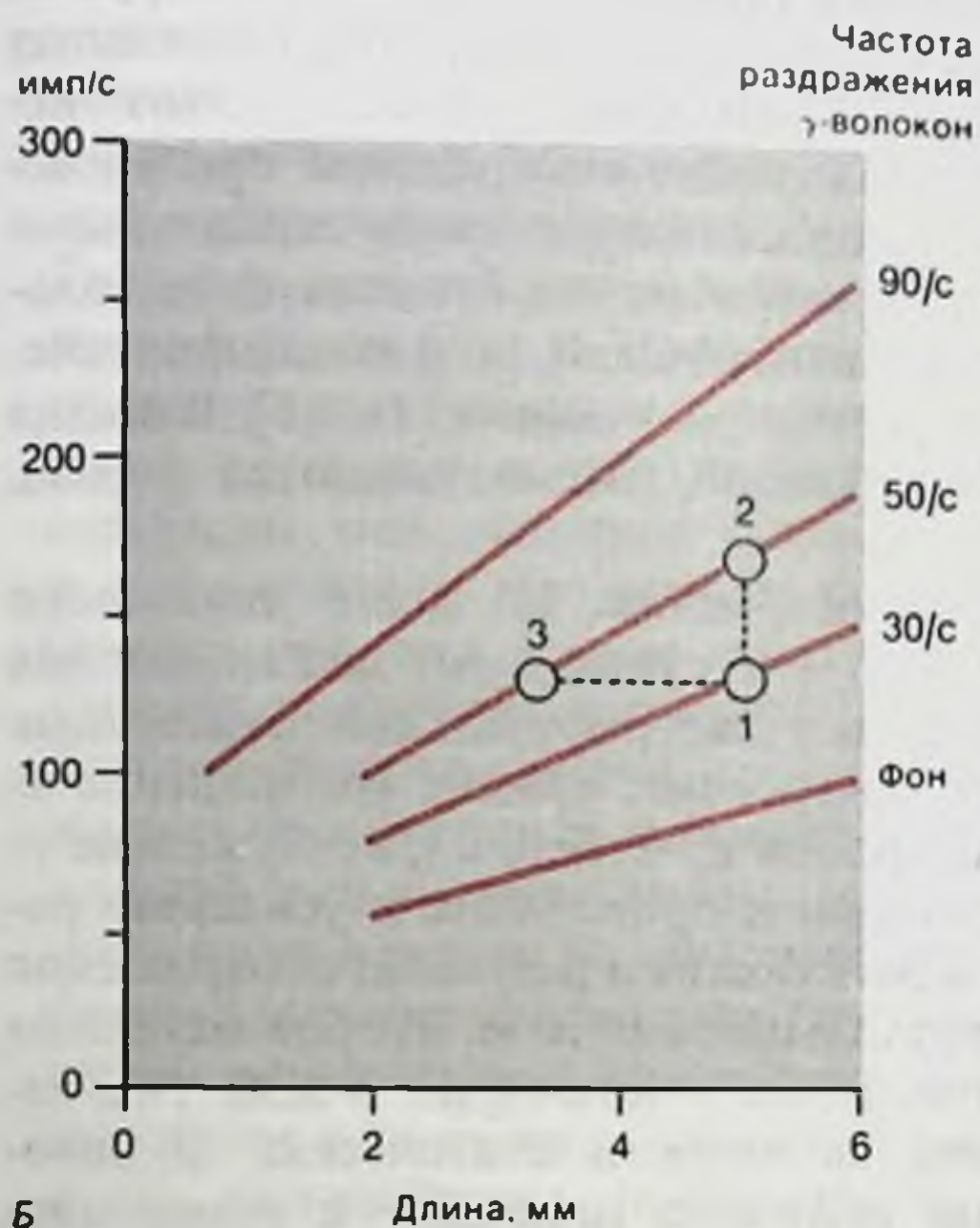


Рис. 5-8. γ -Петля (А, красным) и влияние фузи-
моторных волокон на частоту импульсации
в первичном окончании мышечного веретена (Б,
по оси ординат). Активация γ -петли под дей-
ствием супраспинальных влияний сопровождается
обычно одновременным возбуждением гомо-
нимных α -мотонейронов (коактивация α -
и γ -мотонейронов; на рисунке изображена

грамме (ЭМГ) объясняется относительно
низкой скоростью проведения по γ -воло-
кам и латентным периодом, необходимым
для сокращения интрафузальных волокон
[42]. Подобное одновременное возбуждение
 α - и γ -мотонейронов называется их коакти-
вацией или α - γ -сопряжением. Из этого сле-
дует, что основное назначение γ -эфферентов
состоит, возможно, в том, чтобы воспрепят-
ствовать расслаблению мышечных веретен
в ходе сокращения экстрафузальных воло-



черным и красным нисходящими путями). Б. Для
построения кривых использовалось мышечное
веретено из камбаловидной мышцы кошки; изме-
нялись его исходная длина (по оси абсцисс) и ча-
стота раздражения фузимоторных волокон. [По
А. Crowe, P. Matthews, J. Physiol. (Lond.), 174, 109,
1964.]

кон. Благодаря этому во время движения со-
храняется адекватная чувствительность мы-
шечных веретен, а вследствие этого
и стабилизирующий эффект рефлекса растя-
жения. Кроме того, увеличение активности
мышечных веретен при возбуждении γ -мо-
тонеионов способствует развитию начав-
шегося движения [3, 4, 11, 15, 42].

Вторичные афференты мышечных веретен.
Афферентные волокна группы II, идущие от
мышечных веретен, переключаются в спин-

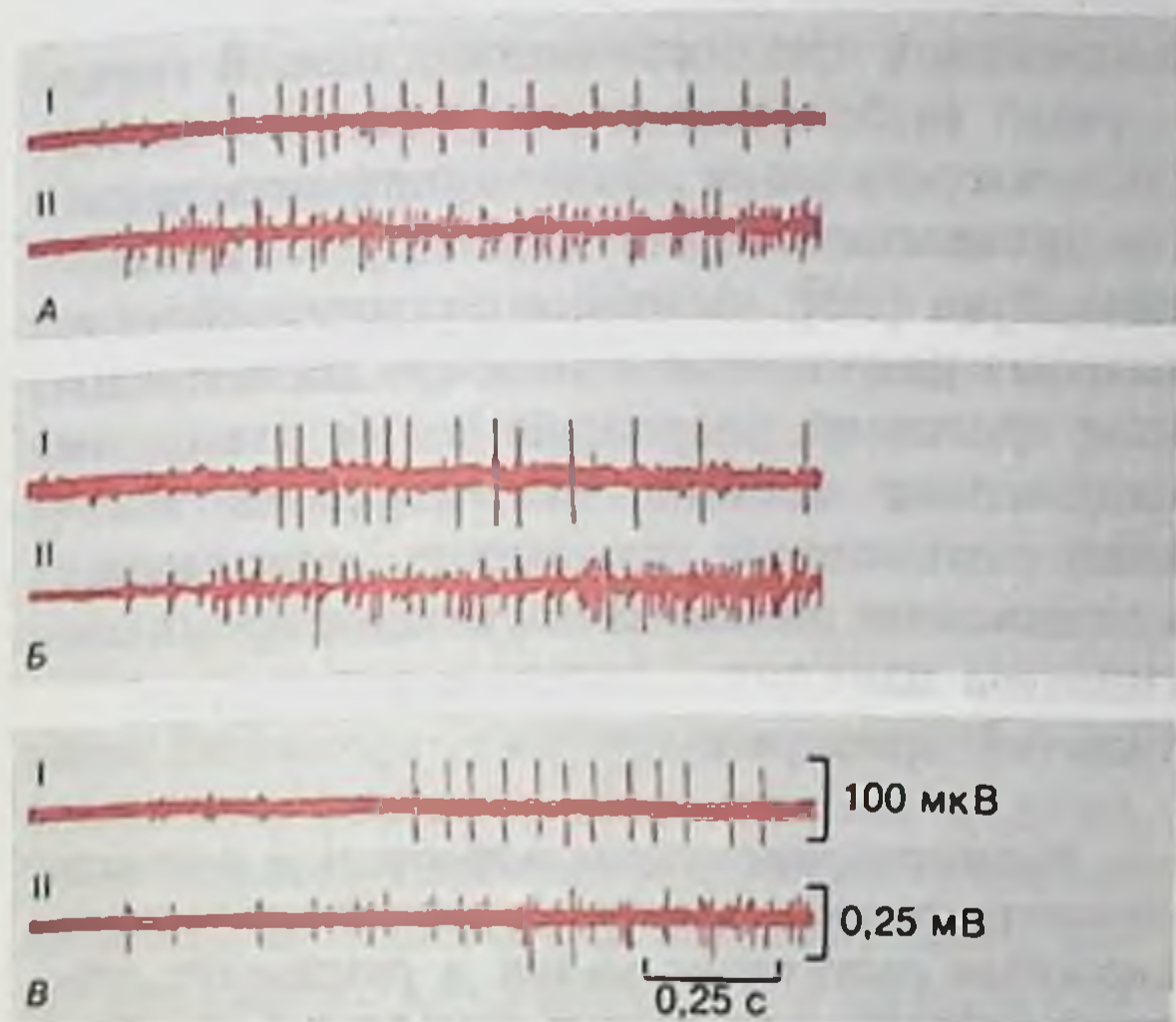


Рис. 5-9. Коактивация α - и γ -мотонейронов при активных движениях пальцев рук человека. Исследуемый произвел три сгибательных движения пальцем (А, Б, В). I – импульсация в афференте веретена длинного сгибателя пальцев; II – электромиограмма (ЭМГ) этой же мышцы, записанная при помощи игольчатых электродов и отражающая активность α -мотонейронов [42].

ном мозге на совершенно другие пути, нежели волокна группы Ia. Волокна группы II не только образуют моносинаптические возбуждающие пути к мотонейронам соответствующих мышц (наличие таких путей в настоящее время доказано, хотя их распространенность и функциональное значение еще не установлены). Сегментарные рефлекторные дуги, в состав которых входят вторичные афференты мышечных веретен, в большой степени сходны с дугами чувствительных волокон, вызывающих сгибательный рефлекс. В результате этого в некоторых условиях вторичные афференты мышечных веретен независимо от их происхождения оказывают возбуждающее влияние на все сгибатели и тормозное влияние – на все разгибатели соответствующей конечности. Таким образом, их действие в отличие от преимущественного эффекта волокон Ia не распространяется

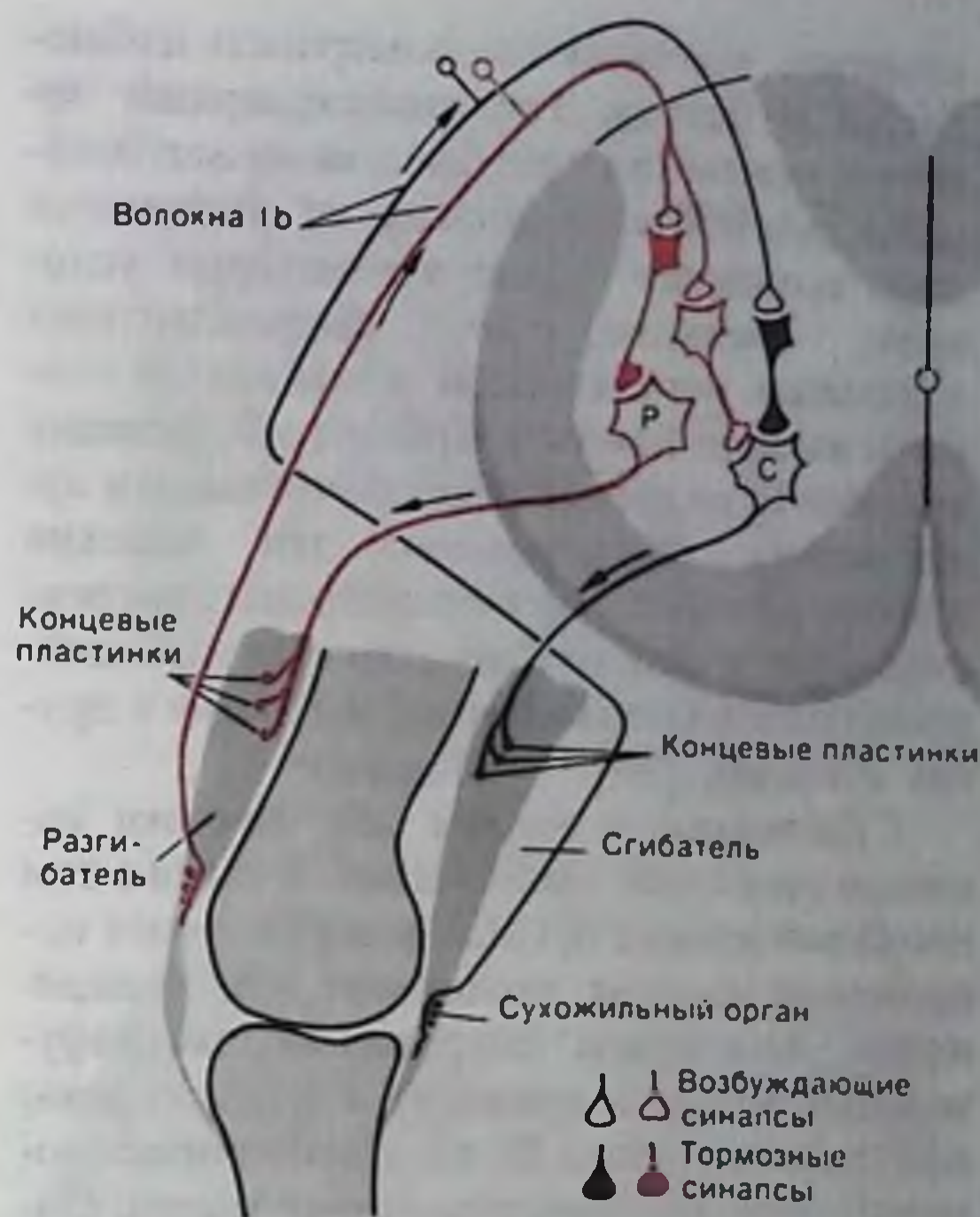


Рис. 5-10. Внутрисегментарные переключения волокон Ib от сухожильного органа. Изображены те же структуры, что и на рис. 5-7. Возбуждающая цепь от волокна Ib сгибателя к мотонейрону разгибателя (Р) не изображена, поскольку обычно соответствующий рефлекс не наблюдается.

только на синергисты и антагонисты, производящие движение в одном каком-либо суставе; напротив, возбуждение афферентов группы II влияет на движение конечности в целом [33].

Сегментарные связи волокон Ib; роль сухожильных органов. Внутрисегментарные цепи переключения волокон Ib представляют собой почти зеркальное отражение переключений волокон Ia (рис. 5-10). Волокна от сухожильных органов имеют ди- или три-синаптические тормозные связи с мотонейронами иннервируемых этими волокнами мышц и их синергистами (подобное торможение называется аутогенным торможением или самоторможением), а также дисинаптические возбуждающие связи с мотонейронами антагонистов [6, 7, 29]. Следует, однако,

отметить, что такая закономерность наблюдается не всегда. Так, возбуждающий эффект волокон Ib от *сгибателей* на мотонейроны *разгибателей* иногда не выявляется либо возникает только в некоторых условиях; очевидно, это свидетельствует о сильных регуляторных влияниях со стороны высших центров. Кроме того, функция волокон Ib не сводится исключительно к *аутогенному торможению*: эти волокна влияют не только на мотонейроны синергистов и антагонистов, но также на мотонейроны мышц, производящих движения в других суставах [29].

Сухожильные органы как датчики системы регуляции напряжения. В связи с тем что сухожильные органы воспринимают напряжение мышцы, увеличение этого напряжения вследствие сокращения экстрафузальных волокон приводит к возбуждению афферентов группы Ib и к торможению мотонейронов иннервируемых ими мышц. Напротив, снижение мышечного тонуса сопровождается *растормаживанием* (уменьшением степени торможения) и увеличением активности этих мотонейронов. Иными словами, *рефлексы сухожильных органов* способствуют поддержанию постоянства напряжения мышц. Таким образом, в регуляции деятельности каждой мышцы участвуют две регуляторные системы обратной связи: *система регуляции длины*, роль датчика в которой играют мышечные веретена, и *система регуляции напряжения*, датчиками которой служат сухожильные органы. Влияния системы регуляции длины обычно ограничиваются только одной мышцей и ее антагонистами, тогда как действие системы регуляции напряжения, в состав которой входят афференты Ib, распространяется на регуляцию мышечного тонуса конечности в целом.

Если внешняя нагрузка на мышцу изменяется, сохранить постоянными и длину, и напряжение в ней по физическим соображениям невозможно. Если нагрузка возрастает (см. рис. 5-4, А, Б), должно произойти

либо удлинение мышцы, либо увеличение ее напряжения при постоянной длине. В таких случаях (наблюдающихся довольно часто) системы регуляции длины и напряжения как бы противодействуют друг другу. По мнению Хука [30], подобное противодействие находит разрешение в том, что на постоянном уровне не удерживается ни длина, ни напряжение мышцы, но скорее ее *жесткость* — отношение изменения напряжения к изменению длины. В настоящее время эта гипотеза находится на стадии экспериментальной проверки.

У децеребрированных животных и больных со спастическим повышением мышечного тонуса пассивное растяжение мышц в результате действия рефлекса растяжения приводит к увеличению их напряжения. Когда растяжение мышц достигает крайней степени, тонус их внезапно падает. Это резкое уменьшение мышечного тонуса, или «*феномен складного ножа*», в прошлом связывали с тормозным действием сухожильных органов Гольджи [15]. Значение аутогенного торможения усматривали в том, что благодаря ему мышца предохраняется от перерастяжения, при котором может наступить разрыв сухожилия или ее самой. Однако, учитывая, что импульсация от сухожильных органов Гольджи увеличивается и вызывает соответствующие реакции даже при минимальном повышении напряжения мышц, сопровождающем их сокращение, трудно предположить, чтобы такие «защитные рефлексы» представляли собой важную функцию сухожильных органов.

Полисинаптические двигательные рефлексы

Спинальные рефлексы возникают при возбуждении не только мышечных веретен и сухожильных органов, но также всех остальных видов соматосенсорных рецепторов. К ним принадлежат *кожные рецепторы*, *суставные рецепторы* и *свободные нервные окончания афферентных волокон групп III и IV*, расположенные в мышцах. Общая черта всех этих рефлексов заключается в том, что их дуги являются *полисинаптическими*

(рис. 5-11). Вследствие этого такие рефлексы могут легко изменяться при различных условиях.

Сгибательный рефлекс. Если на заднюю конечность спинального животного нанести болевое раздражение (щипок, удар электрическим током, прикосновение горячим предметом), то эта конечность отдернется в результате сгибания в голеностопном, коленном и бедренном суставах. Болевое раздражение передней конечности также сопровождается ее рефлекторным сгибанием. Рецепторы, с которых вызывается сгибательный рефлекс, расположены в коже. Этот рефлекс необходим для удаления конечности от болевого (а следовательно, повреждающего) воздействия; таким образом, это типичный оборонительный рефлекс. Если во время сгибательного рефлекса прощупывать мускулатуру соответствующей конечности, то можно убедиться в том, что *разгибатели расслабляются*. Из этого следует, что при сгибательном рефлексе затормаживаются мотонейроны разгибателей соответствующей конечности.

Электрическое раздражение практически всех соматосенсорных нервов, особенно если при этом раздражении избирательно возбуждаются волокна групп III и IV, приводит к самым различным сгибательным рефлексам. В связи с этим все эти волокна получили название **афференты сгибательного рефлекса** [27]. Эта концепция стала широко распространенной; однако афферентные волокна, включаемые в эту группу, образуют также реципрокные соединения с одними и теми же мотонейронами: возбуждающие с мотонейронами разгибателей и тормозные с мотонейронами сгибателей. Таким образом, каждое афферентное волокно может переключаться как на возбуждающий, так и на тормозный путь к одной и той же группе мотонейронов. Выбор того или иного пути зависит от регулирующих воздействий высших двигательных центров, а также, возможно, от положения и перемещения конечностей [10, 28].

Перекрестный разгибательный рефлекс. Рефлекторное сгибание задней или передней ко-

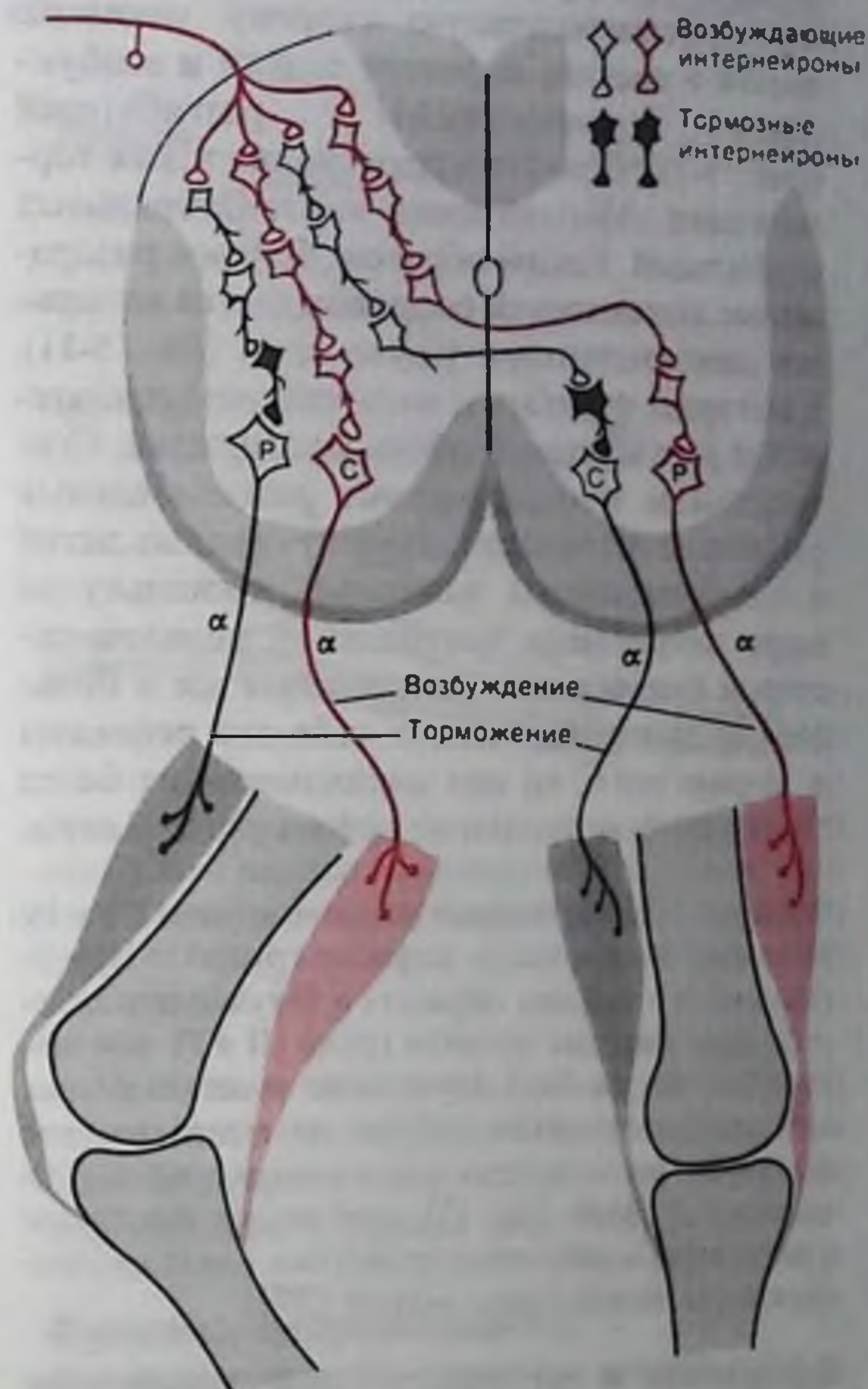


Рис. 5-11. Внутрисегментные связи афферентного волокна от болевого рецептора, расположенного в коже стопы. Красным изображены афферентное волокно группы III и рефлекторные дуги ипсилатерального сгибательного и контралатерального разгибательного рефлексов. Р – мотонейроны разгибателей; С – мотонейроны сгибателей.

нечности обычно сопровождается увеличением тонуса разгибателей контралатеральной конечности, на которую во время сгибательного рефлекса переносится дополнительный вес. Этот **контралатеральный разгибательный рефлекс** называется также **перекрестным разгибательным рефлексом**. При осуществлении этого рефлекса им-

пульсы от афферентных волокон переходят на противоположную сторону спинного мозга в составе передней спайки и возбуждают мотонейроны разгибателей (рис. 5-11). При этом происходит также торможение мотонейронов контрлатеральных сгибателей. Таким образом, болевое раздражение конечностей сопровождается четырьмя двигательными рефлексам (рис. 5-11), в которых участвуют мотонейроны сгибателей и разгибателей обеих конечностей. Сгибательные и перекрестные разгибательные рефлекс легче выявляются у грудных детей и новорожденных животных, поскольку по мере созревания центральной нервной системы супраспинальные центры все в большей степени подчиняют себе эти рефлекс и, кроме того, на них накладываются более сложные двигательные рефлекторные акты.

Функции чувствительных волокон группы III и IV от мышц. В отличие от волокон групп I и II, участвующих главным образом в регуляции движений, афферентные волокна групп III и IV (составляющие более половины всех чувствительных волокон) выполняют другие не менее важные функции. Некоторые из этих волокон отвечают за мышечные боли [12, 15], другие же участвуют в регуляции мышечного кровотока, влияя на вегетативную иннервацию мышц [37].

Возвратное и пресинаптическое торможение двигательных рефлексов спинного мозга. Возвратное и пресинаптическое торможение широко распространены в центральной нервной системе. Их роль в двигательных реакциях спинного мозга до конца не ясна.

Торможение мотонейронов через коллатеральные возвратные ветви этих нейронов, оканчивающиеся на вставочных нейронах (торможение Реншоу, см. разд. 4.1), по всей вероятности, препятствует неконтролируемым колебаниям активности мотонейронов. По-видимому, при помощи такого торможения ограничивается частота импульсации статических мотонейронов, отвечающих за поддержание позы [29]. Существует мнение о том, что нарушение

функции клеток Реншоу, заключающейся в ограничении частоты импульсации, может служить причиной патологического повышения тонуса мышц (спастичности).

Значение пресинаптического торможения (см. рис. 3-13 и 3-14) в двигательных системах, и в частности на уровне спинного мозга, остается неясным, хотя многие центральные механизмы этого торможения уже изучены [39, 40]. На рис. 5-12 изображены пресинаптические тормозные взаимодействия между важнейшими спинномозговыми афферентными волокнами; из этого рисунка видно, что такое торможение осуществляется главным образом по **принципу отрицательной обратной связи** (также, как и торможение двигательных структур по типу Реншоу). Некоторые типы волокон (в частности, волокна Ia) оказывают слабо выраженное пресинаптическое торможение, другие — более выраженное (Ib, кожные афференты). Роль пресинаптического торможения в спинальной рефлекторной деятельности до сих пор не определена.

Связи между сегментарными рефлексам. Хотя до сих пор шла речь лишь об отдельных рефлекторных дугах, включающих различные типы афферентных волокон, все эти дуги не изолированы строго друг от друга. Уже на сегментарном уровне сигналы от самых различных структур широко *конвергируют* на вставочных нейронах рефлекторных дуг. Так, вставочные нейроны, участвующие в реципрокном торможении мышц-антагонистов (на этих вставочных нейронах оканчиваются волокна Ia; см. рис. 5-7), могут в свою очередь тормозиться клетками Реншоу и тормозными интернейронами, иннервируемыми волокнами Ia от этих мышц. Кроме того, на таких вставочных нейронах оканчиваются полисинаптические пути от кожных и других ипсилатеральных и контрлатеральных волокон сгибательного рефлекса. Наконец, на интернейроны оказывают самые различные влияния вышележащие двигательные центры. Функциональное значение столь широкой конвергенции до конца не выяснено, однако легко можно предположить ее роль в осуществлении некоторых двигательных актов. Так, выключение реципрокного торможения мышц-

антагонистов может оказаться полезным в том случае, если необходимо закрепить какой-либо сустав путем одновременного сокращения агонистов и антагонистов.

Межсегментарные рефлексорные связи. В спинном мозге действуют не только описанные выше рефлексорные дуги, ограниченные пределами одного или нескольких сегментов, но также восходящие и нисходящие *межсегментарные рефлексорные пути*. Анатомическим субстратом этих путей служат **проприоспинальные вставочные нейроны**, тела которых лежат в сером веществе спинного мозга, а аксоны поднимаются или спускаются на различные расстояния в составе **проприоспинальных трактов** белого вещества. Эти аксоны никогда не выходят за пределы спинного мозга. Опыты с дегенерацией нервных структур, в которых полностью изолировались некоторые отделы спинного мозга, показали, что проприоспинальные нейроны составляют большинство спинномозговых нервных клеток.

Межсегментарные рефлексоры участвуют в координации движений, осуществляемых на различных уровнях спинного мозга, и в частности в согласовании двигательной активности передних и задних конечностей, а также конечностей и шеи [10, 28, 41]. По-видимому, афферентные импульсы, запускающие такие межсегментарные рефлексоры, поступают по волокнам от вторичных окончаний мышечных веретен, кожных рецепторов и другим афферентам сгибательного рефлексоры. Сигналы от волокон Ia и Ib обычно не вызывают межсегментарных рефлексоры.

Благодаря наличию сегментарных и межсегментарных рефлексоры спинной мозг способен *осуществлять сложные согласованные движения* в ответ на поступление сигналов от периферических структур или вышележащих отделов центральной нервной системы. Подобная деятельность спинного мозга называется его **интегративной функцией**, хотя при этом следует иметь в виду, что у высших позвоночных жи-



Рис. 5-12. Пресинаптическое торможение волокон Ia, Ib и кожных афферентов первичными чувствительными волокнами в спинном мозге. Ширина стрелки примерно соответствует степени торможения [39].

вотных, и в частности у млекопитающих, спинномозговые функции подчинены влияниям со стороны высших отделов центральной нервной системы (рис. 5-1).

Функции, сохраняющиеся в изолированном спинном мозге

Спинальная локомоция. Нервные основы локомоции – перемещения человека или животного в окружающей среде при помощи координированных движений конечностей – запрограммированы на уровне спинного мозга [10, 28, 41]. Болевое раздражение какой-либо конечности спинального животного вызывает рефлексорные движения всех четырех лап; если же раздражение конечности длится в течение определенного времени, то могут возникнуть ритмичные сгибательные и разгибательные движения остальных трех конечностей. Если такое животное поставить на тредбан, то при некоторых условиях оно может совершать координированные шагательные движения, весь-

ма сходные с естественными. Эти движения могут осуществляться изолированным спинным мозгом в отсутствие обратной афферентации от рецепторов, возбуждающихся при совершении движения. При определенных условиях у животного, обездвиженного при помощи кураре, могут быть зарегистрированы ритмично чередующиеся всплески импульсов в мотонейронах сгибателей и разгибателей; такие всплески примерно соответствуют аналогичным разрядам у животных при естественной ходьбе. Поскольку подобная импульсация не сопровождается движениями, ее называют «ложной локомоцией». Возможно, эта «ложная локомоция» обусловлена активностью гипотетических локомоторных центров спинного мозга. По-видимому, для каждой конечности существует отдельный локомоторный центр. Согласованная деятельность этих центров обеспечивается проприоспинальными системами и путями, пересекающимися спинной мозг в пределах отдельных сегментов.

Предполагают, что у человека также существуют спинальные локомоторные центры. Возбуждение этих центров при нанесении раздражителей на кожу проявляется, по-видимому, в виде шагательного рефлекса новорожденных. Однако по мере созревания центральной нервной системы супраспинальные отделы настолько подчиняют себе эти центры, что у взрослого человека они утрачивают возможность самостоятельной деятельности. Не исключено, что именно поэтому у больных с параплегией пока еще не удавалось добиться координированных шагательных движений.

Таким образом, даже на уровне спинного мозга существуют не только рефлекторные, т.е. запускаемые внешними стимулами, но также запрограммированные целные двигательные акты, способные осуществляться без каких-либо внешних влияний. Подобные нерекфлекторные двигательные программы гораздо шире распространены в вышележащих отделах цент-

ральной нервной системы. Некоторые из них (например, дыхание), являются врожденными, другие же приобретаются в процессе накопления жизненного опыта. К таким программам могут относиться, например, такие спортивные и профессиональные навыки, как акробатические упражнения и печатание на машинке; при определенном опыте эти движения выполняются почти автоматически. Спинальные и супраспинальные двигательные программы не только не зависят от запускающего стимула, но могут осуществляться в *отсутствие обратной афферентации* (см. разд. 5.4).

Параплегия. Вопрос о том, какие рефлексы может осуществлять изолированный спинной мозг человека, имеет большое практическое значение. Это связано с тем, что случаи травматического разрыва спинного мозга (в частности, при автомобильных катастрофах) участились, а современные методы интенсивной терапии дают возможность спасти жизнь таких больных; возникает необходимость в методах их реабилитации.

Полная параплегия (возникающая при разрывах грудного отдела спинного мозга — от T_2 до T_{12}) сопровождается, как правило, во-первых, мгновенным и окончательным *выключением всех произвольных движений* мышц, иннервируемых из сегментов, лежащих ниже места повреждения; во-вторых, полной и окончательной потерей чувствительности в областях, соответствующих этим сегментам; в-третьих, временной арефлексией, т.е. исчезновением рефлексов, дуги которых проходят каудальнее места травмы.

В последующие недели и месяцы двигательные рефлексы восстанавливаются. При правильном лечении этот процесс проходит через ряд закономерных стадий, хотя возможны различные индивидуальные отклонения. Таких стадий четыре: 1) полная арефлексия (4–6 недель); 2) период, в котором наблюдаются небольшие рефлекторные движения пальцев ног, и особенно большого пальца (2 недели — несколько месяцев); 3) стадия постепенного усиления сгибательных рефлексов. На этой стадии сначала появляются рефлекторные реакции большого пальца ноги (симптом Бабинского) и стопы, а в дальнейшем — рефлекторное сгибание колена и бедра. Эти генерализованные сгибательные рефлексы иногда сопровождаются перекрестными разгибательными

рефлексами. Важнейшей рефлексогенной зоной, в которой вызываются эти сложные реакции, служит стопа, и особенно подошва: даже при ее неболевым тактильном раздражении возникают генерализованные сгибательные рефлексы; 4) в последней, хронической, стадии, наступающей спустя шесть или более месяцев после травмы, также обычно преобладают сгибательные рефлексы. Однако в этом периоде могут наблюдаться и выраженные разгибательные рефлексы, способные переходить в длительные разгибательные спазмы. Эти движения могут быть настолько мощными, что больные способны в течение некоторого времени стоять без поддержки («спинальное стояние»). Разгибательные рефлексы легче вызываются путем быстрого небольшого растяжения сгибательных мышц (особенно сгибателей бедра). Таким образом, на этой стадии все рефлексы усиливаются. Отклонения от подобной клинической картины, особенно наличие выраженных разгибательных рефлексов и повышенного мышечного тонуса через короткое время после травмы, обычно служат симптомом неполного перерыва спинного мозга, т.е. благоприятным прогностическим признаком в отношении восстановления двигательных и чувствительных функций [32, 36]. Изменения вегетативных рефлексов при перерыве спинного мозга рассматриваются в разд. 6.3.

Спинальный шок. Обратимое угнетение двигательных и вегетативных рефлексов после перерыва спинного мозга называется **спинальным шоком**. В экспериментах на животных спинальный шок возникает после *функциональной перерезки* спинного мозга, осуществляемой путем местного охлаждения или анестезии. Если в тот период, когда после перерезки спинного мозга рефлексы восстанавливаются, нанести вторую перерезку ниже первой, спинальный шок не возникает. Все это говорит о том, что главным механизмом в развитии спинального шока служит утрата связи с остальными отделами центральной нервной системы.

В настоящее время очень мало известно о причинах спинального шока и механизмах восстановления рефлексов. Большой интерес представляет тот факт, что глубина и длительность

спинального шока значительно более выражены у животных, головной мозг которых в большей степени преобладает над спинным (т.е. с более выраженной энцефализацией). У лягушек спинальный шок длится лишь несколько минут, у хищных животных — несколько часов, у обезьян — несколько дней или недель, а у человекообразных обезьян и человека — несколько месяцев. Можно полагать, что перерыв нисходящих путей приводит к выключению большого количества возбуждающих влияний на α - и γ -мотонейроны и другие спинномозговые нейроны, а также к растормаживанию тормозных спинальных нейронов. Все это может привести к выраженному подавлению рефлексов. Однако при этом остается неясным, какие механизмы отвечают за восстановление некоторых функций спинного мозга и почему у человека это восстановление длится в течение нескольких месяцев.

5.3 Двигательные функции ствола головного мозга

Обычно равновесие и нормальное вертикальное положение тела в гравитационном поле Земли обеспечивается рефлексами, не требующими участия сознания. Эти **позные двигательные рефлексы** в значительной степени замыкаются на уровне ствола головного мозга (см. рис. 5-1). Они могут осуществляться лишь в том случае, если в ствол мозга будет поступать информация от соответствующих рецепторов, и в частности от вестибулярного аппарата и рецепторов шеи. Основной экспериментальный метод исследования этих рефлексов заключается в перерезке сообщений между стволом мозга и вышележащими двигательными центрами и в ряде случаев в удалении мозжечка [14, 20]. Для того чтобы более точно определить расположение двигательных центров ствола мозга, необходимо использовать избирательное удаление или разрушение небольших участков мозга с последующим раздражением и микроэлектродной регистрацией их активности [2, 9].

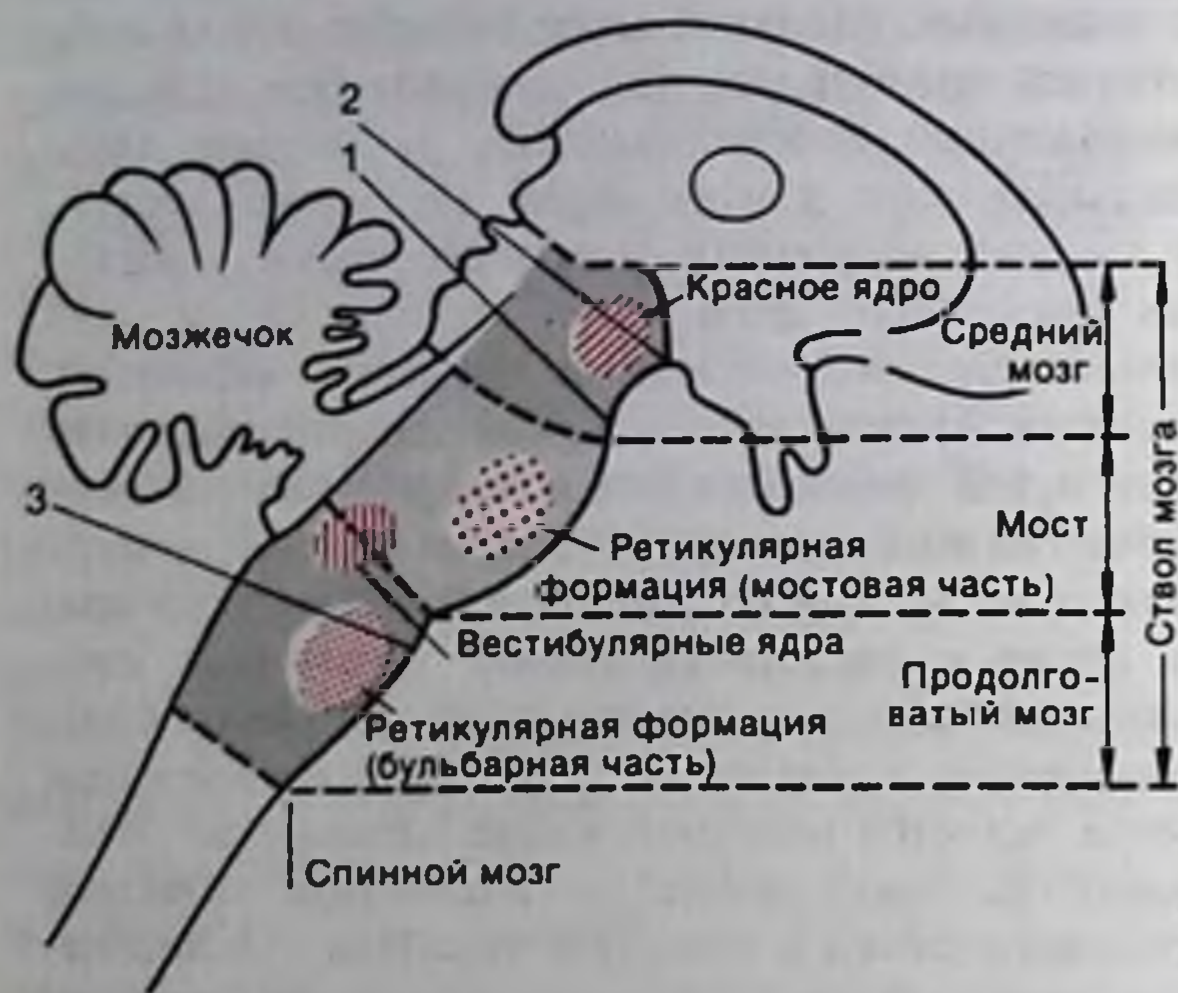


Рис. 5-13. Схема расположения двигательных центров в стволе мозга – в продолговатом мозге, мосту и среднем мозге. В результате нарушения связи головного мозга с отделами, расположенными ниже трех линий перерезки, получают децеребрированное животное (1), мезенцефальное животное (2) и спинальное животное с высокой перерезкой (3). Подробнее см. в тексте.

Функциональная анатомия двигательных центров ствола головного мозга

С физиологической точки зрения к стволу головного мозга относятся продолговатый мозг, мост и средний мозг (мезенцефалон) (рис. 5-13). С каудального конца к стволу мозга примыкает спинной мозг, а с рострального – промежуточный мозг (диенцефалон). В данном разделе будут рассматриваться только те структуры ствола мозга, которые связаны с осуществлением движений.

Двигательные центры ствола головного мозга. Если под двигательными центрами ствола головного мозга подразумевать нервные образования, непосредственно влияющие на двигательные рефлексы спинного мозга и черепномозговых нервов,

а также входящие в состав эфферентных путей от вышележащих двигательных отделов, то можно выделить три таких центра (рис. 5-13): 1) красное ядро (nucleus ruber), 2) вестибулярные ядра, и в частности латеральное вестибулярное ядро Дейтерса, и 3) некоторые отделы ретикулярной формации.

Красное ядро расположено в среднем мозге на уровне четверохолмия (рис. 5-13). Главным эфферентным путем от этого ядра служит руброспинальный тракт, *перекрещивающийся* сразу после выхода из красного ядра и спускающийся в белом веществе спинного мозга кпереди и несколько кнаружи латерального кортикоспинального тракта. Волокна руброспинального тракта заканчиваются в V–VII пластинках (по Рекседу) серого вещества спинного мозга дорсальнее двигательных ядер (на рис. 5-14, А светлые кружочки). Избирательное электрическое раздражение руброспинального тракта сопровождается преимущественным возбуждением α - и γ -мотонейронов сгибателей. Это возбуждение опосредовано вставочными нейронами (рис. 5-15). На мотонейроны разгибателей руброспинальный тракт оказывает тормозное влияние (сходный по эффекту кортикоспинальный тракт рассматривается в разд. 5.5).

От латерального вестибулярного ядра – ядра Дейтерса (рис. 5-13) начинается непрерывный вестибулоспинальный тракт, проходящий в вентромедиальных отделах спинного мозга и заканчивающийся в медиальных участках переднего рога достаточно далеко от области расположения двигательных ядер (на рис. 5-14, А – квадратики). Вестибулоспинальный тракт оказывает возбуждающее действие на α - и γ -мотонейроны разгибателей и тормозное – на мотонейроны сгибателей (рис. 5-15). Его возбуждающее действие частично *моносинаптическое*.

В ретикулярной формации ствола мозга можно выделить две области, одна из которых расположена в районе моста, а дру-

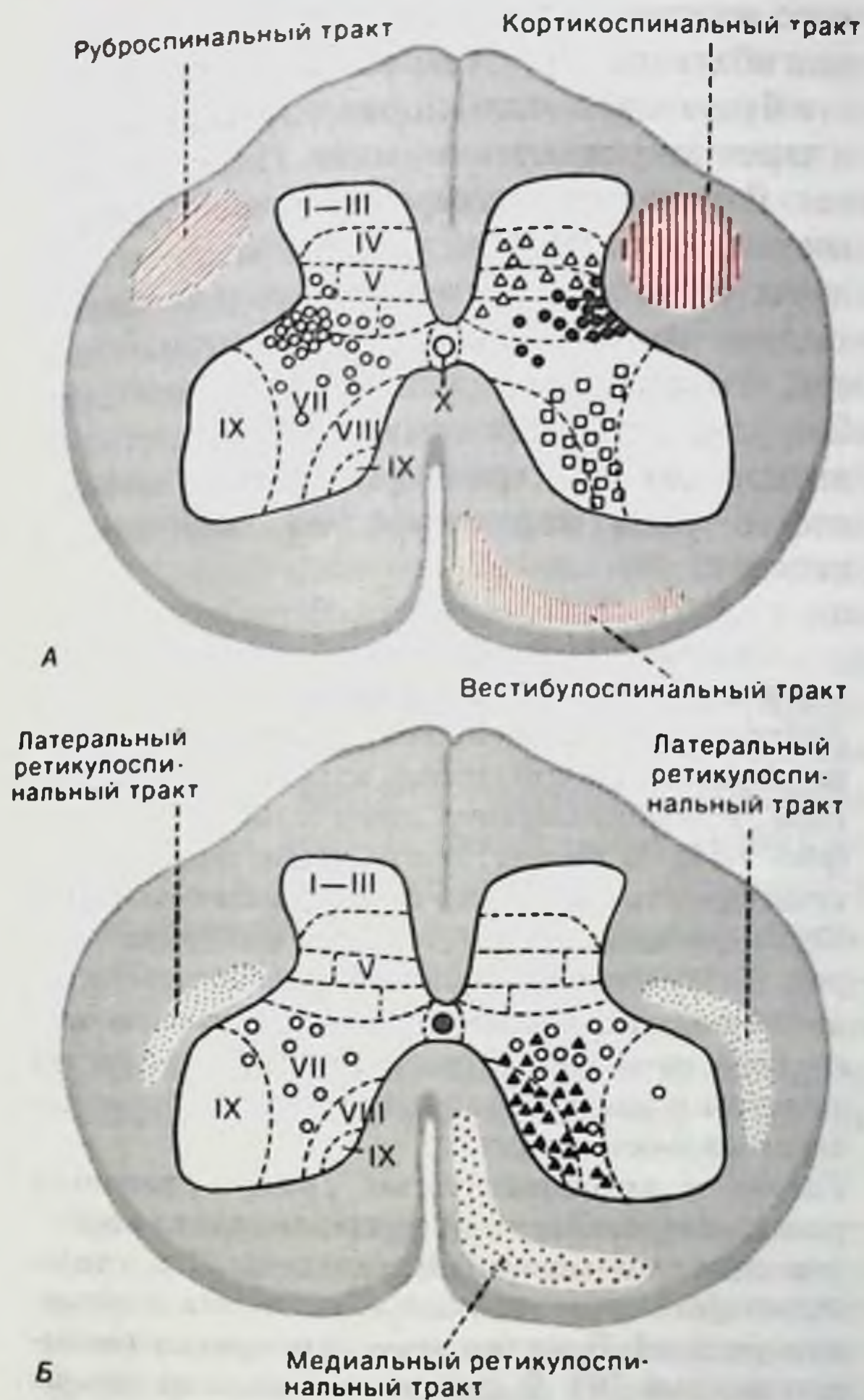


Рис. 5-14. Расположение и области окончания важнейших нисходящих двигательных путей в спинном мозге (все нисходящие пути изображены красным, причем на рис. 5-13, 5-14 и 5-15 определенному пути соответствует одна и та же штриховка). Приведено подразделение ядерных областей серого вещества спинного мозга по Рекседу (I–X). А. Слева изображены расположение и области окончания (светлые кружки) руброспинального тракта, справа – вестибулоспинального тракта (область окончания – квадратики) и кортикоспинального тракта. Окончания кортикоспинальных волокон от зоны M1 расположены значительно вентральнее окончаний волокон от S1 (треугольники). Б. Расположение окончаний медуллярного (изображены светлыми кружками) и мостового (изображены треугольниками) ретикулоспинальных трактов [2].

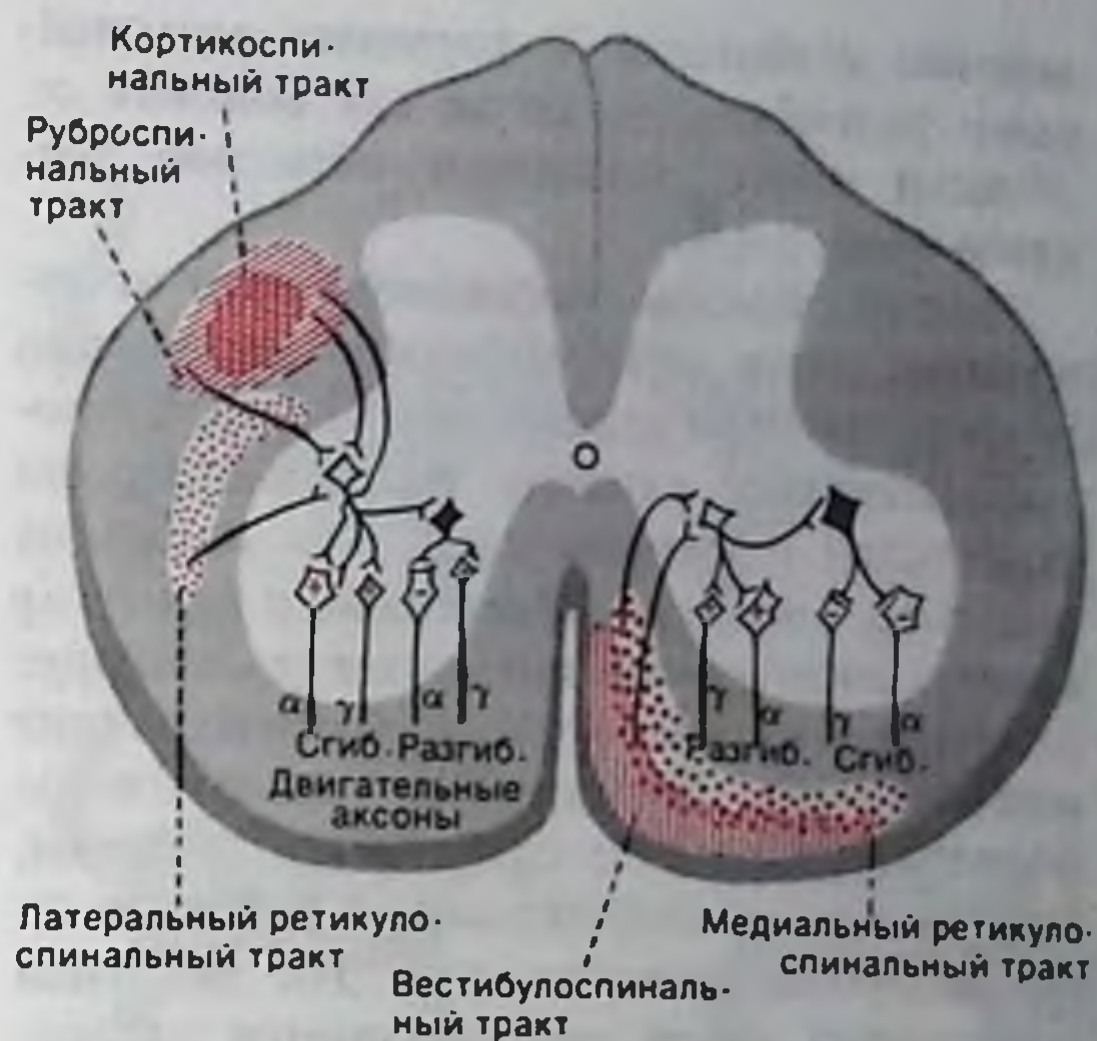


Рис. 5-15. Схема главных видов действия двигательных путей спинного мозга на мотонейроны сгибателей и разгибателей. Пути, находящиеся дорсально и латерально (кортиспинальный, руброспинальный и латеральный ретикулоспинальный), возбуждают флексорные α - и γ -мотонейроны и тормозят экстензорные. Пути, находящиеся медиально и вентрально (вестибулоспинальный и медиальный ретикулоспинальный), оказывают обратное «зеркальное» действие.

гая – в продолговатом мозге (рис. 5-13). От этих областей исходят два ретикулоспинальных тракта [35]. Неперекрещенный медиальный ретикулоспинальный тракт содержит волокна от области моста, а в состав латерального ретикулоспинального тракта, начинающегося от ядерной зоны продолговатого мозга, входят как перекрещенные, так и неперекрещенные волокна. Оба тракта заканчиваются в сером веществе спинного мозга достаточно далеко от двигательных ядер (рис. 5-14, Б), причем волокна от моста заканчиваются примерно там же, где и вестибулярные пути, а волокна от продолговатого мозга – приблизительно в тех же областях, что и руброспинальные и кортикоспинальные пути (рис. 5-15). Эта анатомическая близость отражает сходство функций соответствующих путей: волокна от продолговатого мозга возбуждают α - и γ -мото-

нейроны сгибателей и тормозят мотонейроны разгибателей, тогда как волокна от области моста оказывают обратное действие (рис. 5-15).

Таким образом, нисходящие пути от супраспинальных отделов можно упрощенно разделить на два класса, оказывающие противоположные влияния на мотонейроны сгибателей и разгибателей. Как видно из рис. 5-15, пути, принадлежащие к каждому классу, идут в спинном мозге рядом друг с другом, причем тракты, возбуждающие мотонейроны сгибателей, расположены дорсолатерально по отношению к путям, оказывающим возбуждающее действие на мотонейроны разгибателей. Эти два типа нисходящих путей переключаются на различных вставочных нейронах, о чем свидетельствует тот факт, что они оканчиваются в разных областях серого вещества спинного мозга (рис. 5-14), а также некоторые другие данные [2, 3].

Хотя приведенная анатомо-физиологическая классификация нисходящих путей основана на достаточном количестве экспериментальных данных, в будущем она потребует существенного уточнения. В этой классификации основное значение придается участию нисходящих путей в регуляции позы и в простейших движениях. Однако в ней не учитывается тот факт, что эти же пути используются при осуществлении целенаправленных движений, а эти движения, особенно если они производятся конечностями, отнюдь не ограничены простым сгибанием и разгибанием.

Двигательные функции у децеребрированных животных

Децеребрационная ригидность. Если у животного (например, у кошки) перерезать ствол мозга на уровне палатки мозжечка (по линии I на рис. 5-13) и тем самым отделить спинной мозг от красного ядра и вышележащих двигательных центров, то вскоре у та-

кого животного резко повысится тонус всех разгибателей. При этом все четыре конечности будут максимально разогнуты, а голова и хвост запрокинуты к спине. Подобная поза называется **децеребрационной ригидностью**. Если поставить такое животное на лапы, то оно сохраняет стоячее положение, так как тонус разгибателей настолько высок, что сгибания в суставах не происходит. Эта неестественная поза, при которой животное как бы чрезмерно вытягивается, — своего рода карикатура на нормальное стояние.

Основной причиной децеребрационной ригидности является преобладающее действие ядра Дейтерса на мотонейроны разгибателей, проявляющееся при отсутствии влияний от красного ядра и вышележащих двигательных центров (рис. 5-15). В пользу этого убедительно свидетельствует тот факт, что при перерезке спинного мозга каудальнее ядра Дейтерса (по линии 3, на рис. 5-13) децеребрационная ригидность исчезает. Кроме того, односторонняя коагуляция этого ядра приводит к устранению большинства симптомов децеребрационной ригидности на ипсилатеральной стороне.

Гамма- и альфа-ригидность. Децеребрационная ригидность исчезает при перерезке задних корешков спинного мозга (Шеррингтон). Это свидетельствует о том, что она обусловлена в основном γ -петлей. В связи с этим ее называют **гамма-ригидностью** [9]. В случае **ишемической децеребрации** (наступающей в результате перевязки сонной и основной артерий), когда выключаются обширные области мозжечка и моста, ригидность сохраняется даже после перерезки задних корешков, при которой γ -петля прерывается. Следовательно, в этом случае преобладают непосредственные возбуждающие влияния на α -мотонейроны разгибателей (**альфа-ригидность**). (Тормозное влияние на ядро Дейтерса оказывает мозжечок, и поэтому при удалении мозжечка децеребрационная ригидность усиливается, а при его раздражении она уменьшается или исчезает.)

Тонические рефлексy. У децеребрированного животного при пассивном изменении положения головы может происходить перераспределение мышечного тонуса. Поскольку при перемещении головы изменяется как

ее расположение в пространстве, так и ее положение относительно туловища, это перераспределение может быть обусловлено поступлением сигналов от вестибулярного аппарата и (или) от рецепторов шеи. В связи с этим для более тонкого изучения механизмов перераспределения мышечного тонуса необходимо устранить сигналы от того или иного источника. Так, при удалении лабиринтов перестает поступать информация о положении головы в пространстве, однако сигнализация от рецепторов шеи об изменениях расположения головы относительно туловища не прекращается. Поступая к двигательным центрам ствола головного мозга, эта сигнализация вызывает перераспределение тонуса мышц тела (рис. 5-16), или так называемые шейные тонические рефлексы. Изменения тонуса, связанные с возбуждением вестибулярного аппарата, называются лабиринтными или вестибулярными тоническими рефлексами. Все эти рефлексы относятся к тоническим позным рефлексам, поскольку они обеспечивают поддержание позы животного при спокойном стоянии.

Шейные тонические рефлексы. Если запрокинуть голову стоящего децеребрированного животного с удаленными лабиринтами (рис. 5-16, А – красная стрелка), тонус мышц конечностей изменится: тонус разгибателей задних конечностей понизится, а передних возрастет. Если же наклонить голову животного вниз (рис. 5-16, Б – красная стрелка), то произойдет обратный процесс: тонус разгибателей передних конечностей снизится, а задних – увеличится. Если наклонить голову в какую-либо сторону и тем самым нарушить равновесие тела, то наступит компенсаторное увеличение тонуса соответствующих конечностей. Если наклонить голову вправо, т.е. сместить центр тяжести тела в правую сторону, то возрастет тонус разгибателей обеих правых конечностей. При любом из этих трех рефлексов поза сохраняется до тех пор, пока голова остается в измененном положении.

Лабиринтные тонические рефлексы. Если у децеребрированного животного с интактными лабиринтами исключить шейные тонические рефлексы, зафиксировав положение головы относи-

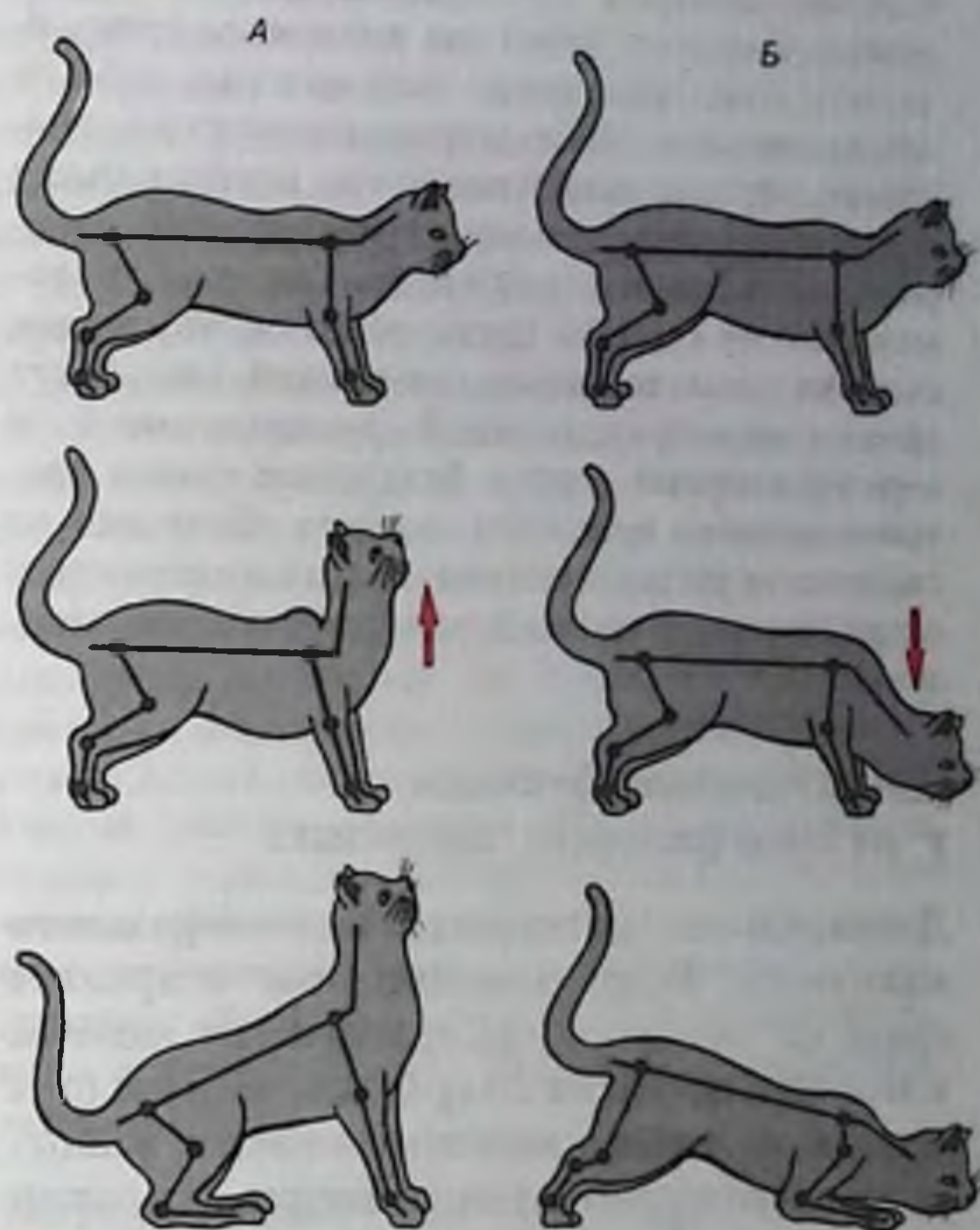


Рис. 5-16. Позные рефлексы у децеребрированного животного с удаленными лабиринтами (органами равновесия). А. Пассивный подъем головы (красная стрелка) сопровождается снижением тонуса разгибателей задних лап и повышением тонуса разгибателей передних лап. Б. Пассивный наклон головы (красная стрелка) оказывает противоположный эффект.

тельно туловища, то изменения расположения головы и тела в пространстве будут сопровождаться выраженным перераспределением тонуса разгибателей всех четырех конечностей [14, 20]. При этом тонус разгибателей всех конечностей будет изменяться в одном направлении – либо повышаться, либо снижаться.

Компенсаторная установка глазных яблок. Интересным примером позных рефлексов служит компенсаторная установка глазных яблок, направленная на сохранение фиксации взора на каком-либо объекте, т.е. на сохранение изображения на сетчатке при изменении положения головы. У человека и животных с бинокулярным зрением эта компенсаторная установка глазных яблок обус-

ловлена главным образом поступлением зрительных сигналов от перекрывающихся полей зрения. Однако у животных с боковым расположением глаз, зрительные поля которых либо не перекрываются, либо перекрываются незначительно, перераспределение тонуса глазных мышц связано преимущественно с интеграцией лабиринтных и шейных рефлексов. Так, если наклонить голову кролика таким образом, что правая сторона окажется внизу, то правый глаз будет вращаться кверху, а левый, расположенный на верхней стороне, — книзу. Вследствие такого противоположного вращения глазных яблок они не следуют за расположением головы, но стремятся сохранить свою ориентацию относительно горизонта.

Двигательные функции у мезенцефальных животных

Двигательная активность мезенцефального животного. Если спинной мозг сохраняет связь не только с продолговатым мозгом и мостом, но также со средним мозгом (для получения такого мезенцефального животного необходимо нанести разрез по линии 2 на рис. 5-13), то двигательная активность животного будет значительно разнообразнее и совершеннее. Такое животное отличается от децеребрированного двумя основными признаками: 1) у мезенцефального животного не наблюдается выраженной децеребрационной ригидности; 2) мезенцефальное животное способно осуществлять выпрямительные рефлексы. В связи с тем что как у децеребрированного, так и у мезенцефального животного влияния ствола мозга на двигательную активность одинаковы, особенности мезенцефального животного, очевидно, обусловлены главным образом двигательными центрами среднего мозга. Более совершенное распределение мышечного тонуса у мезенцефального животного связано в основном с тем, что под влиянием красного ядра исчезает преимущественное возбуждение разгибателей (рис. 5-15).

Выпрямительные рефлексы. Способность мезенцефального животного принимать

нормальную позу является гораздо более важной отличительной чертой, чем отсутствие децеребрационной ригидности. Если придать такому животному неестественное положение, то оно быстро и точно вернется в типичную для него позу. Это обусловлено так называемыми выпрямительными рефлексами (табл. 5-1).

Было обнаружено, что при восстановлении нормальной позы животного выпрямительные рефлексы совершаются в определенной последовательности. Прежде всего восстанавливается положение головы под влиянием сигналов от вестибулярного аппарата. Это так называемый лабиринтный выпрямительный рефлекс. В результате выпрямления головы (например, из запрокинутого положения) ее положение относительно туловища изменяется, и это изменение улавливается рецепторами шеи. Это приводит к тому, что туловище вслед за головой возвращается в нормальное положение. Такое рефлекторное перемещение туловища по аналогии с лабиринтным выпрямительным рефлексом называется шейным выпрямительным рефлексом.

Таблица 5-1. Примеры рефлексов, регулирующих положение тела в пространстве

Статические рефлексы		СтатокINETические рефлексы
позные рефлексы	выпрямительные рефлексы	
Тонические шейные	Лабиринтные выпрямительные	Повороты головы
		Нистагм
Тонические лабиринтные	Шейные выпрямительные	Лифтный рефлекс
Компенсаторная установка глаз		Принятие позы при свободном падении

Значение тонических и выпрямительных рефлексов. Выпрямительные рефлексы способствуют непроизвольному поддержанию нормальной позы и равновесия тела. Кроме лабиринтного и шейного, существует ряд других выпрямительных рефлексов: так, например, движения, приводящие к изменению расположения головы и туловища, могут быть обусловлены возбуждением рецепторов поверхности тела. Учитывая, что существуют также глазные выпрямительные рефлексy (у мезенцефального животного они отсутствуют, но они могут быть выявлены в других экспериментальных условиях), следует признать, что восстановление нормального расположения тела под действием импульсации от самых различных источников является одной из наиболее стабильных функций центральной нервной системы. Тонические и выпрямительные рефлексy обеспечивают принятие основного положения, а также принятие и поддержание определенной позы. Важная черта всех этих рефлексов заключается в том, что ведущую роль в них играет голова, где расположены глаза, уши и обонятельные органы. В связи с этим даже отдаленные раздражители могут приводить к тому, что животное будет принимать соответствующую, и часто защитную, позу.

Статические и статокинетические рефлексy. Позно-тонические и выпрямительные рефлексy часто называют статическими рефлексами, так как они обеспечивают поддержание позы и равновесия тела при самых различных положениях, относящихся к спокойному лежанию, стоянию и сидению. Кроме этого мезенцефальное животное способно осуществлять ряд рефлексов, включающих определенные движения и возникающие также в результате движений. Подобные рефлексy называются статокинетическими (табл. 5-1).

Примеры статокинетических рефлексов. Многие из таких рефлексов обусловлены сигналами от вестибулярного аппарата. Наиболее широко известны рефлексy поворота головы и глаз.

Так, если животное совершает вращение по часовой стрелке, то голова вращается против часовой стрелки. Подобные рефлексy носят компенсаторный характер, так как при этом в результате перемещений глазных яблок и головы зрительный образ во время движения удерживается как можно дольше. После окончания движения установка глазных яблок и головы происходит в результате статических рефлексов (компенсаторная установка глазных яблок; см. выше). К другим важным статокинетическим рефлексам относится сохранение равновесия и правильной позы тела при прыжках и беге. Статокинетические рефлексy включают так называемые «лифтные рефлексy» (увеличение тонуса разгибателей при линейном ускорении кверху и повышение тонуса сгибателей при линейном ускорении книзу), а также сложные рефлексy, благодаря которым кошка всегда падает на лапы. (Вестибулярный нистагм описан в разд. 12.1.) Функции среднего мозга не ограничиваются статокинетическими рефлексами, о чем свидетельствует тот факт, что при электрическом раздражении ограниченных областей этого отдела у мезенцефального животного может возникать координированная ходьба.

Значение ствола мозга для сохранения позы и для двигательных функций. Можно ориентировочно считать, что мезенцефальное животное мало отличается от интактного в отношении сохранения позы, выпрямительных рефлексов и ходьбы. Опыты на децеребрированных и мезенцефальных животных свидетельствуют о том, что двигательные центры ствола головного мозга, координируя последовательность выпрямительных и позных рефлексов, обеспечивают правильную работу всей мускулатуры с целью достижения определенного результата.

Значение ствола мозга для целенаправленных движений. Рассмотренная нами роль ствола головного мозга в сохранении позы лишь частично отражает его участие в двигательных актах организма (см. [28, 41]). Стволовые двигательные центры получают сигналы от двигательной коры и в свою очередь посылают импульсы к головному мозгу, в частности, благодаря их

связям с мозжечком (см. рис. 5-19–5-21). По-видимому, эти связи обеспечивают главным образом координацию позных и целенаправленных движений (см. разд. 5.4).

5.4 Мозжечок

Не вызывает сомнения тот факт, что **мозжечок** играет первостепенную роль в *первой регуляции позы и движений*. По-видимому, многие движения могут оптимально осуществляться только при участии мозжечка. В то же время мозжечок не является жизненно необходимым органом; у людей с врожденным отсутствием мозжечка не наблюдается каких-либо серьезных двигательных нарушений, препятствующих выполнению их повседневной работы.

Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования и значительные успехи, достигнутые в изучении мозжечка за последние два десятилетия, мы лишь начинаем приближаться к пониманию механизмов его активности [2, 5, 8, 13, 17]. Однако, в связи с тем что мы знаем о мозжечке больше, чем о каком-либо другом отделе центральной нервной системы, можно надеяться, что дальнейшее изучение этого органа вскоре позволит сделать новые и принципиально важные открытия в области физиологии ЦНС.

Функциональная анатомия мозжечка

На рис. 5-17 приведены структуры мозжечка, знание которых необходимо для понимания его функции. На сагиттальном разрезе (рис. 5-17, А) видна *типичная складчатость коры мозжечка*. Различные доли этой коры обозначены как классическими названиями, так и широко распространенной латинской нумерацией по Ларселу (римские цифры) [2].

На левой половине схематического изображения поверхности мозжечка

(рис. 5-17, Б) различные отделы представлены в соответствии с их *филогенетическим возрастом*. Видно, что у высших млекопитающих новый мозжечок, или *неоцеребеллум* (полушария и участки червя, расположенные каудальнее от первой щели), значительно более развит, чем старый мозжечок, или *палеоцеребеллум* (участки червя, соответствующие передней доле, пирамиды, язычок и парафлокулярные отделы) и не-большой древний мозжечок, или *архицеребеллум* (флокулонодулярная доля). Эта филогенетическая классификация отделов мозжечка приближенно соответствует его подразделению в зависимости от поступающих афферентных путей, и поэтому архицеребеллум иногда называют *вестибулоцеребеллум*, палеоцеребеллум – *спиноцеребеллум*, а неоцеребеллум – *понтоцеребеллум*.

Гораздо более *важное функциональное значение* имеет подразделение мозжечка на три продольные зоны, соответствующие проекциям *эфферентных волокон от коры мозжечка* (т. е. аксонов клеток Пуркине) на его ядра (рис. 5-17, Б, правая часть). *Кора червя* мозжечка посылает сигналы к *ядру шатра*; *средняя часть коры*, расположенная латеральнее червя, – к *вставочному ядру* (у человека это ядро состоит из шаровидного и пробковидного ядер), а *кора полушарий* – к *зубчатому ядру*. Все ядра мозжечка представляют собой парные образования, заложенные в белом веществе. Из этих ядер у приматов наиболее развито зубчатое ядро, что соответствует большей величине полушарий.

Хотя все эти структурные подразделения основаны главным образом на экспериментах на животных, их можно применить и к **мозжечку человека**, учитывая при этом разницу в филогенетическом развитии и некоторые различия в номенклатуре [2, 13].

Кора мозжечка

Строение коры мозжечка [13, 17]. Кора мозжечка обладает большой поверхностью: если бы можно было расправить ее складки, площадь ее

составила бы 17 (ширина) × 20 (длина) см². Однако строение коры мозжечка преимущественно стереотипно (за исключением некоторых областей) (рис. 5-18). Самый поверхностный из трех слоев коры (молекулярный слой) отделен от нижнего (гранулярного) слоя слоем клеток Пуркине. Название молекулярного и гранулярного слоев связано с тем, что на свежих срезах коры мозжечка первый как бы испещрен мелкими точками, а второй имеет зернистый вид.

В различных слоях коры мозжечка расположены шесть разных типов нервных клеток и их отростки (рис. 5-18). Мелкие клетки-зерна (1), число которых у человека составляет $10^{10} - 10^{11}$, расположены в зернистом слое, а аксоны их идут в молекулярный слой. Здесь эти аксоны Т-образно делятся, посылая в каждом направлении вдоль поверхности коры ветвь (параллельное волокно) длиной 1–2 мм. Эти ветви проходят через области ветвления дендритов остальных пяти типов нейронов и образуют на них синапсы. В зернистом слое расположены также более крупные клетки Гольджи (2), дендриты которых распространяются на относительно далекое расстояние в молекулярном слое, а аксоны идут к клеткам-зернам.

Между этими двумя слоями лежит слой клеток Пуркине (3), число которых у человека составляет 15 миллионов. Эти клетки представляют собой крупные нейроны; их дендриты широко ветвятся в молекулярном слое. Аксоны клеток Пуркине спускаются к ядрам мозжечка, и небольшое их количество заканчивается на вестибулярных ядрах. Эти аксоны представляют собой единственные «выходы» коры мозжечка.

Остальные три типа нейронов – корзинчатые клетки (4), звездчатые клетки (5) и клетки Лугаро (6) лежат в молекулярном слое. Направление аксонов клеток Лугаро неизвестно, и поэтому эти клетки на рис. 5-18 не изображены. Аксоны остальных двух типов нейронов оканчиваются на теле (отростки корзинчатых клеток) и дендритах (отростки звездчатых клеток) нейронов Пуркине.

В кору мозжечка входят два типа двигательных волокон (рис. 5-18). Лазящие (лиановидные) волокна проходят через зернистый слой и заканчиваются в молекулярном слое на дендритах клеток Пуркине. Отростки лиановидных волокон оплетают дендриты этих клеток подобно ветвям плюща. К каждой клетке Пуркине подходит лишь одно волокно, тогда как каждое лиановидное волокно иннервирует 10–15 нейронов

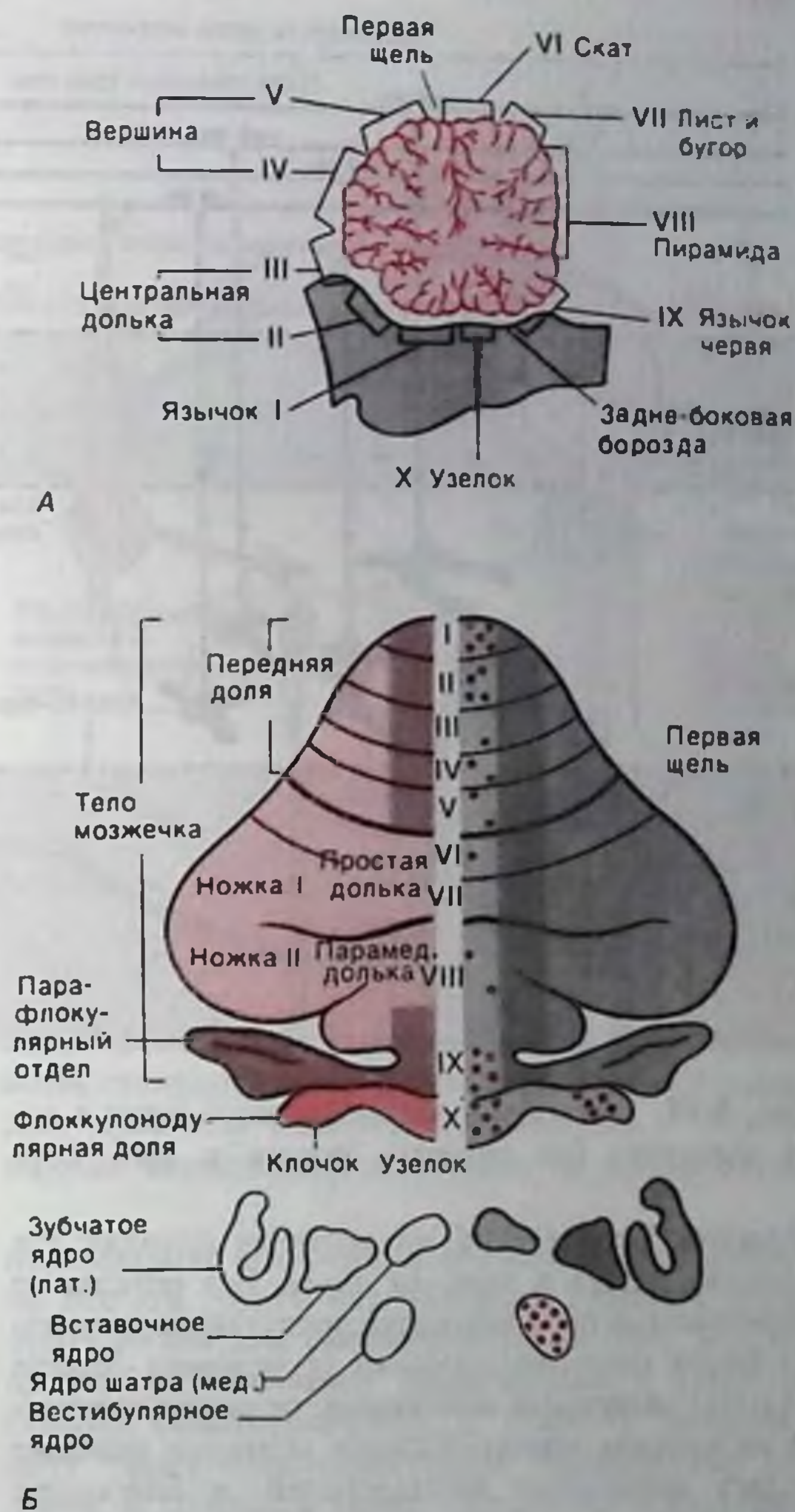


Рис. 5-17. Схема функциональной анатомии мозжечка. А. Сагиттальный разрез мозжечка обезьяны; доли пронумерованы по Ларселу. Б. Левая половина: филогенетическое подразделение мозжечка на древний мозжечок (флоккулонодулярная доля, обозначена красным), старый мозжечок (обозначен серовато-розовым) и новый мозжечок (обозначен розовым). Правая половина: деление мозжечка на три продольные зоны, согласно проекциям коры мозжечка на его ядра. Соответствующие друг другу корковые и ядерные области обозначены одинаково. Вестибулярное ядро Дейтерса управляется непосредственно червем мозжечка (красные кружки; см. также рис. 5.19) [2].

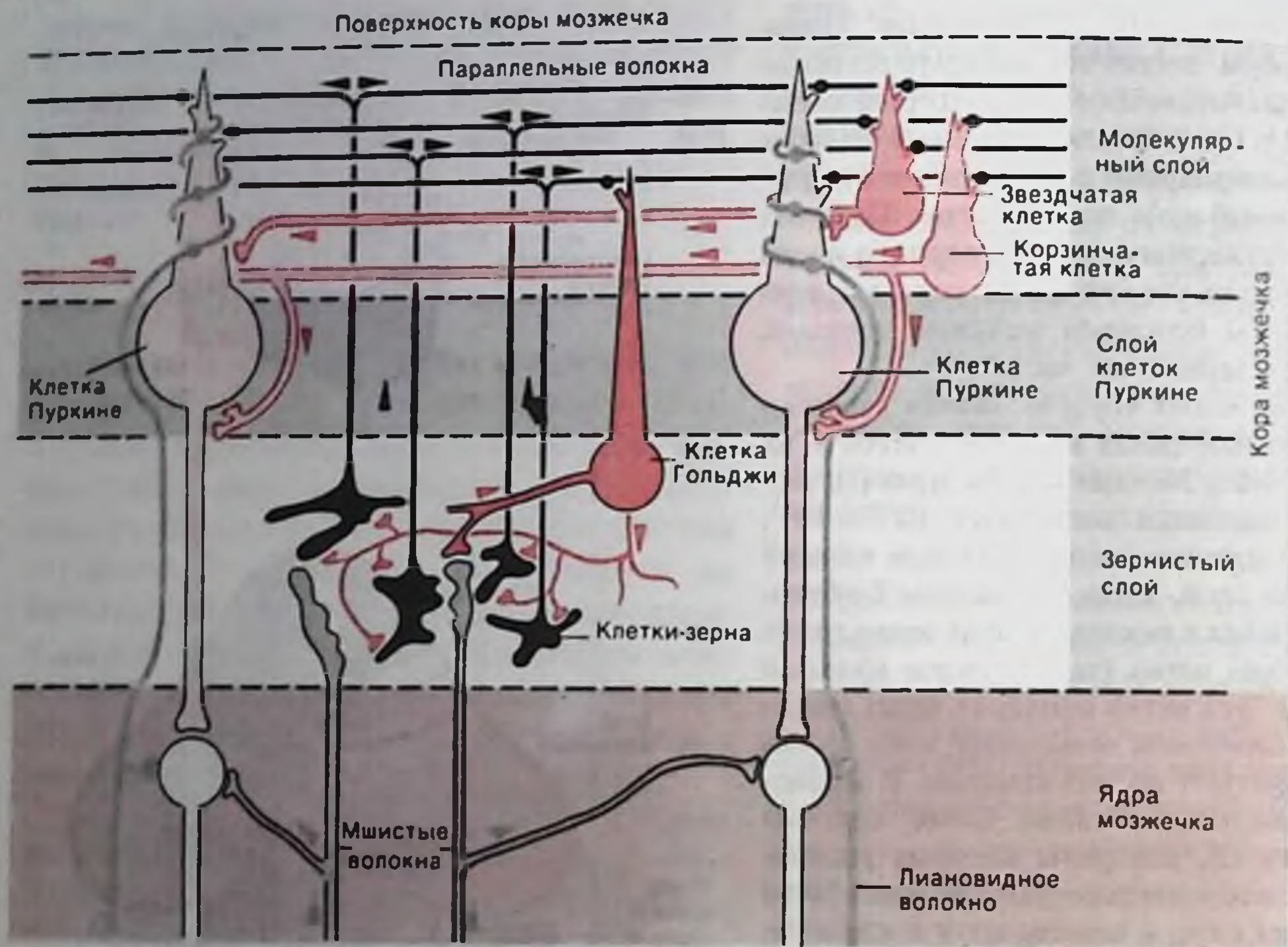


Рис. 5-18. Важнейшие межнейронные связи в коре мозжечка (по данным Экклса и др.). Тор-

мозные клетки изображены красным. Подробнее см. в тексте.

Пуркине. Тела клеток, от которых отходят эти волокна, лежат в *нижней оливе*. Все остальные афферентные пути мозжечка представлены гораздо более многочисленными (у человека — около 50 млн.) мшистыми волокнами, оканчивающимися на клетках-зернах. Каждое мшистое волокно отдаст множество коллатералей, и благодаря этой *дивергенции* одно такое волокно иннервирует множество клеток коры мозжечка. Вместе с тем к каждой клетке коры подходят многочисленные параллельные волокна от клеток-зерен, и поэтому через эти нейроны на любой клетке коры мозжечка *конвергируют* сотни мшистых волокон.

а тормозные — красным. **Лиановидные волокна** образуют многочисленные *возбуждающие синапсы* на дендритах клеток Пуркине, и поэтому одного импульса, приходящего по такому волокну, достаточно для того, чтобы клетка Пуркине ответила целым разрядом. **Мшистые волокна** возбуждают клетки-зерна, а те через **параллельные волокна** оказывают возбуждающее действие на *все остальные нейроны*. Действие последних, однако, всегда является *тормозным*: клетки Гольджи тормозят клетки-зерна по принципу обратной связи (см. разд. 4.1), а разряды клеток Пуркине, возникающие под действием мшистых или лиановидных волокон, приводят к торможению нейронов ядер мозжечка. Таким образом, за исключением клеток-зерен, *все нейроны*, тела которых расположены в коре мозжечка, выполняют тормозные функции. Ни в одном другом отделе центральной нервной си-

Синаптические переключения в коре мозжечка. Наши знания о межклеточных связях в коре мозжечка основаны главным образом на работах Экклса и его соавторов [8, 26]. В упрощенной форме эти связи представлены на рис. 5-18. Возбуждающие эффекты нейронов обозначены черным,

системы нет такого преобладания торможения над возбуждением.

Нейроны Пуркине обладают некоторой *активностью покоя*, обуславливающей тоническое торможение ядер мозжечка (рис. 5-18). При увеличении активности клеток Пуркине вследствие возбуждения мшистых или лиановидных волокон торможение ядер мозжечка усиливается; торможение же нейронов Пуркине (прямое – звездчатыми или корзинчатыми клетками, не прямое – клетками Гольджи) сопровождается растормаживанием этих ядер. Поскольку любое возбуждение, поступившее в мозжечок, пройдя самое большее, через два синапса, превращается в торможение, уже через 100 мс это возбуждение угасает, и область мозжечка, к которой оно пришло, вновь становится готовой принять новый импульс. Возможно, такое автоматическое «стирание информации» играет важную роль в связи с участием мозжечка в быстрых движениях.

Афферентные и эфферентные связи мозжечка

Афферентные связи. Соматотопия. Как вкратце упоминалось выше, все афферентные связи мозжечка можно разделить на три категории: 1) пути от вестибулярных нервов и их ядер, 2) соматосенсорные пути, идущие главным образом от спинного мозга, и 3) нисходящие пути, идущие в основном от коры коллового мозга.

Почти все пути от вестибулярной системы (1) оканчиваются в узелке (нодулус) и клочке (флокулус), т. е. в архи-, или вестибулоцеребеллуме (рис. 5-17, Б). Из всех соматосенсорных путей от спинного мозга (2) наиболее давно известны вентральный и дорсальный спинномозжечковые тракты, или пути Говерса и Кларка; однако существуют также по меньшей мере еще 10 трактов, топография и переключения которых хорошо изучены [34]. Примерно половина всех этих путей, включая пути Говерса и Кларка, входят в мозжечок в виде *мшистых волокон*; остальные же пути представляют собой *спинооливарные тракты*, переключающиеся в оливах на нейроны,

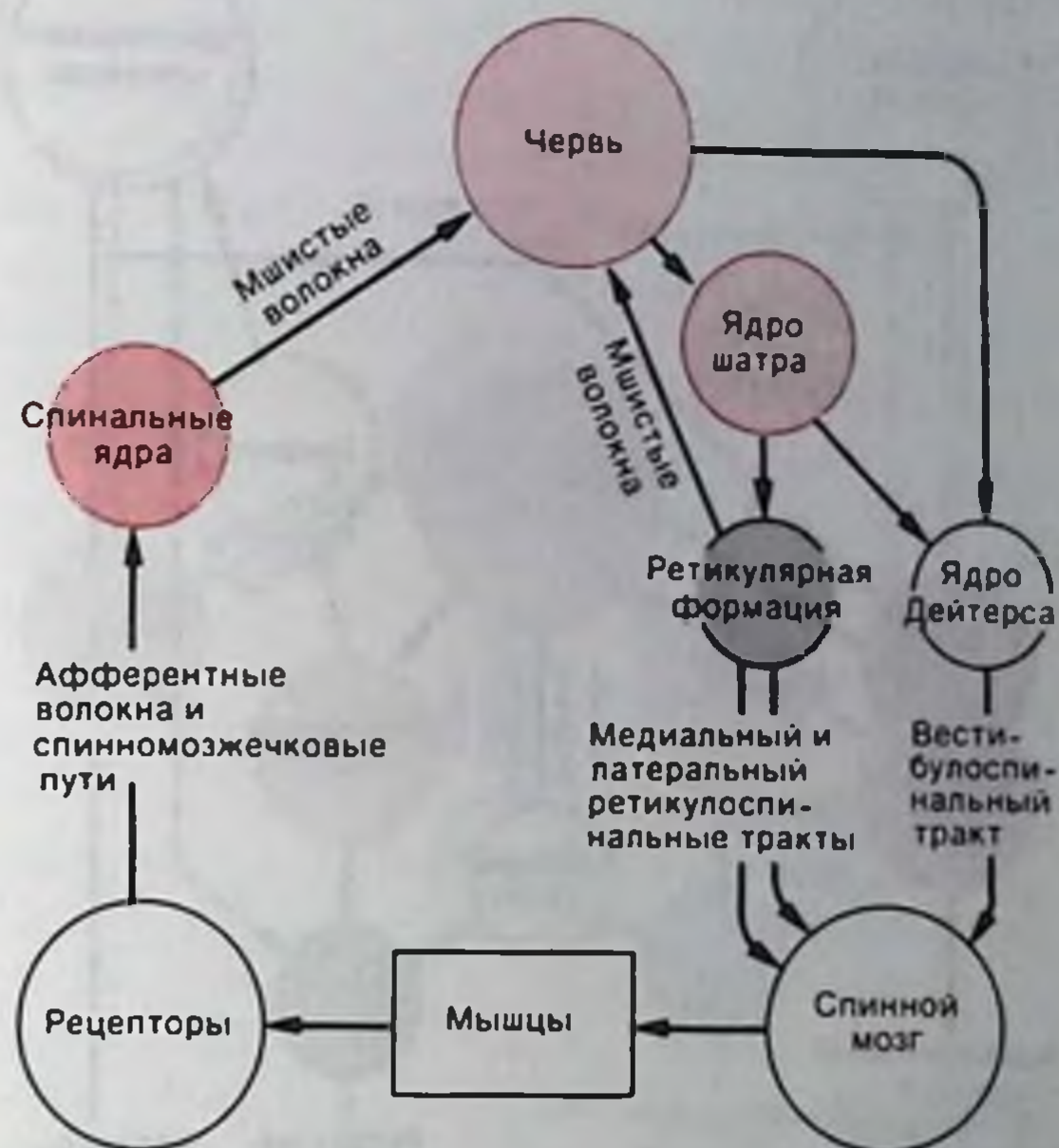


Рис. 5-19. Участие червя мозжечка в регуляции позы, опосредованное ядрами шатра и Дейтерса. Для простоты лиановидные волокна к червя, идущие параллельно мшистым, не изображены.

посылающие *лиановидные волокна* к коре мозжечка. Все эти тракты оканчиваются главным образом в палео- или спиноцеребеллуме (рис. 5-17, Б), причем их окончания расположены в какой-то степени соматотопически. К старому мозжечку идут также соматосенсорные афферентные волокна от головы, а также зрительные и слуховые афференты.

Все области коры больших полушарий, а также другие отделы головного мозга посылают нисходящие пути к мозжечку (3) [2, 13]. Большинство этих путей образуют синапсы в ядрах моста, волокна от которых идут к нео- или понтоцеребеллуму. Сигналы от двигательных зон коры поступают главным образом в промежуточную часть мозжечка, а импульсы от остальных корковых участков – к его полушариям (см. рис. 5-20 и 5-21).

Эфферентные связи. Выше рассматривалось подразделение мозжечка на три продольные зоны в соответствии с проекцией коры мозжечка на его ядра (рис. 5-17, Б). Пути от каждого из этих ядер поступают



Рис. 5-20. Двигательные функции промежуточной части и вставочного ядра мозжечка. Информация от периферических органов поступает по тем же путям, что и к червю мозжечка (см. рис. 5-19); однако, кроме того, промежуточная часть получает сигналы от коллатералей кортико-спинального тракта, благодаря чему она может участвовать в коррекции целенаправленных движений в процессе их выполнения и их координации с позными двигательными актами. Лиано-видные волокна, идущие параллельно спинальным волокнам, а также мшистым волокнам от моста, не изображены.

к различным образованиям ствола мозга и больших полушарий; к ним мы обратимся ниже при обсуждении их функции (рис. 5-19 – 5-21), здесь же рассмотрим лишь афферентные связи коры вестибуло- или архицеребеллума, к которым в дальнейшем возвращаться не будем. Некоторые из этих

связей представляют собой прямые (т. е. без переключения на ядрах мозжечка) пути к вестибулярным ядрам; другие же переключаются на *всех* ядрах мозжечка. Тем самым обеспечивается участие вестибулярной системы во *всех* функциях этого органа.

Благодаря многочисленным обратным связям к мозжечку постоянно поступает информация о состоянии тех структур, на которые он действует. Эти обратные связи могут быть относительно прямыми (например, через ретикулярную формацию; см. рис. 5-19) или опосредованными несколькими пунктами переключений (например, рубро-оливо-церебеллярный путь; см. рис. 5-20 – 5-21). Они могут быть также очень сложными и переключаться в самых различных двигательных образованиях ЦНС; примером таких связей могут служить пути, проходящие через стволовые ядра, периферическую двигательную систему и промежуточные ядра спинного мозга (рис. 5-19 и 5-20), или же через таламус, двигательную область коры и промежуточные ядра моста (рис. 5-20). Постоянное поступление обратной афферентации позволяет мозжечку довольно быстро исправлять отклонения от необходимого комплекса возбуждений.

Функции мозжечка

На основании данных, полученных при наблюдениях над больными, а также при экспериментальном разрушении мозжечка или его частей и в опытах по раздражению и записи активности мозжечка можно составить следующий **перечень функций** этого органа. Основное значение мозжечка состоит в дополнении и коррекции деятельности остальных двигательных центров. Он отвечает за 1) регуляцию позы и мышечного тонуса; 2) исправление (при необходимости) *медленных* целенаправленных движений в ходе их выполнения и координацию этих движений с рефлексамии поддержания позы; 3) правильное выполнение *быстрых* целенаправленных движений, команда к которым поступает от головного мозга. При некотором упрощении можно сказать, что каждая из этих трех задач связана с деятельностью

одной из трех продольных зон мозжечка. При дальнейшем обсуждении мы будем исходить из этого подразделения.

Червь мозжечка и поддержание позы. Как видно из рис. 5-19, червь мозжечка получает афферентную импульсацию преимущественно от соматосенсорной системы и в свою очередь оказывает через ядро шатра прямое и не прямое влияние на ядро Дейтерса, а также на ретикулярную формацию продолговатого мозга и моста (см. рис. 5-17, Б). Таким образом, червь мозжечка непосредственно связан со стволовыми центрами, отвечающими за регуляцию позы, и с их нисходящими путями (см. рис. 5-13–5-15). В качестве простейшего примера подобного влияния червя можно привести тот факт, что удаление этого отдела мозжечка приводит к *растормаживанию* ядра Дейтерса и тем самым способствует усилению ригидности разгибателей децеребрированного животного; напротив, при раздражении червя тонус этих мышц падает. Таким образом, благодаря червя мозжечка обратная афферентация, постоянно сигнализирующая о позе и выполнении движения, мгновенно обрабатывается для решения вопроса о том, следует ли поддержать или изменить расположение тела. Вследствие этого червь мозжечка *управляет позой, тонусом, поддерживающими движениями и равновесием тела*; в выполнении этих функций участвует также вестибулоцеребеллум (см. выше).

Роль промежуточной части мозжечка в коррекции движений в процессе их выполнения и координации движений (рис. 5-20). К промежуточной части мозжечка поступают афферентные сигналы от соматосенсорной системы, а также (через коллатерали кортикоспинального тракта) от двигательной области коры. Эфферентные сигналы от промежуточной части через вставочное ядро (или шаровидное и пробковидное ядра) поступают к стволовым двигательным центрам, и в частности к красному ядру. Менее значительный эфферентный путь возвращается через таламус к двигательной коре.

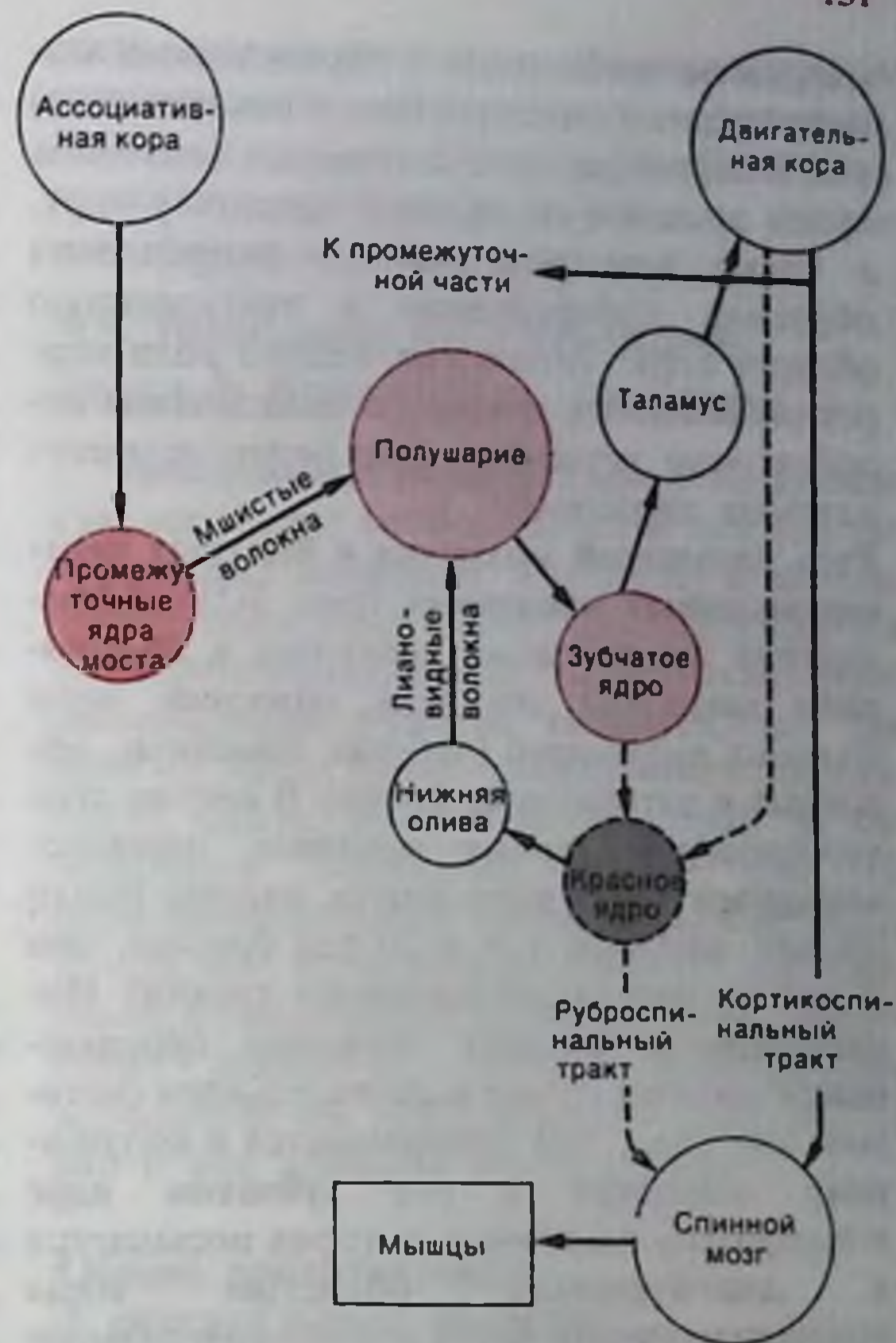


Рис. 5-21. Двигательные функции полушарий и зубчатого ядра мозжечка. К этим отделам мозжечка в отличие от остальных двух его частей (см. рис. 5-19 и 5-20) сигналы поступают не непосредственно от периферических органов, а от ассоциативных областей коры головного мозга. Замысел действия, поступающий от этих областей, превращается в полушариях и соответствующих ядрах мозжечка в программу действия. Параллельно изображенному на данном рисунке пути от коры головного мозга идет другой путь через базальные ганглии (см. рис. 5-1 и 5-25).

Благодаря тому что в промежуточную часть мозжечка по коллатералям кортикоспинального тракта заранее поступают сведения о *готовящемся целенаправленном движении*, а также обратная афферентация от соматосенсорной системы, этот отдел участвует: 1) во *взаимной координации позы и целенаправленных движений* (напри-

мер, когда необходимо в определенный момент времени сместить центр тяжести тела) и 2) в коррекции выполняющихся движений путем посылки сигналов к красному ядру, а также непосредственного направления обратной афферентации в двигательную область коры. Возможно, такого рода коррекция наиболее важна для выполнения недостаточно заученных или редко осуществляемых движений.

Роль полушарий мозжечка в быстрых целенаправленных движениях (рис. 5-21). Афферентная импульсация поступает к полушариям мозжечка от всех областей коры больших полушарий (лобных, теменных, височных и затылочных долей). В состав этих цереброберебеллярных трактов, переключающихся через ядра моста, входит около 20 млн. волокон, т.е. в 20 раз больше, чем в состав кортикоспинального тракта! Информация о замысле движения, передающаяся по этим путям к двигательным системам (см. разд. 5.6), превращается в полушариях мозжечка и его зубчатом ядре в программу движения, которая посылается к двигательным областям коры преимущественно через вентролатеральные ядра таламуса. После этого становится возможным осуществление движения. Зубчатое ядро посылает также сигналы к стволовым двигательным центрам через красное ядро.

Связи, изображенные на рис. 5-21, используются главным образом для генерации и осуществления быстрых баллистических целенаправленных движений. Такие движения производятся настолько быстро, что управлять ими через соматосенсорные обратные связи невозможно по временным соображениям, либо настолько четко, что в подобном управлении нет необходимости (например, при некоторых видах спорта, требующих большой скорости, игре на музыкальных инструментах и речи, а также при быстрых движениях глаз). Однако, как указывалось при рассмотрении рис. 5-20, нервная цепь, в состав которой входит кортикоспинальный тракт (см. рис. 5-21),

является составной частью блока коррекции выполняемого движения и координации этого движения с системами поддержания позы. В дальнейшем мы убедимся в том, что цепь, изображенная на рис. 5-21, дополняется аналогичной цепью, связывающей ассоциативные зоны коры с двигательной корковой областью через базальные ганглии и таламус (см. рис. 5-1 и 5-25).

Функция мшистых и лиановидных волокон. На рис. 5-19–5-21 для упрощения не указаны некоторые входы, осуществляемые лиановидными волокнами (все эти волокна исходят из нижних олив). Эти пути идут главным образом от тех же периферических и центральных образований, что и входы, создаваемые мшистыми волокнами. Однако о конкретной роли тех или иных волокон в настоящее время известно очень мало, и поэтому останавливаться на ней мы не будем.

Перекрещенные и неперекрещенные пути. На рис. 5-19–5-21 не изображено также, переходят ли те или иные пути на противоположную сторону тела или нет. В то же время этот аспект имеет важное значение для понимания участия мозжечка в деятельности двигательных систем. В предыдущих и последующих разделах этот вопрос частично разбирается; более подробные сведения можно почерпнуть из специальных источников [2, 5, 34]. На данном этапе обсуждения материала необходимо помнить, что каждая половина мозжечка управляет преимущественно ипсилатеральной стороной тела.

Патофизиологические аспекты

Особенности функции мозжечка заставляют предположить, что при нарушениях его деятельности будут возникать расстройства, связанные преимущественно с координацией движений и мышечным тонусом. В самом деле, для поражений мозжечка наиболее характерны следующие симптомы [5]:

1. Асинергия – невозможность посылать должное количество нервных импульсов к различным мышцам, выполняющим движение. При этом отдельные компоненты двигательной программы выполняются не одновременно, а скорее последовательно (распад

движений); движения выполняются в избыточном или недостаточном объеме, а затем наступает их чрезмерная компенсация (*дисметрия*). У таких больных наблюдается неверная походка с широко расставленными ногами и избыточными движениями, при которых больного как бы «бросает» из стороны в сторону (*церебеллярная атаксия*). Выполнение быстрой последовательности движений также становится невозможным (*адиадохокинез*, или *дисдиадохокинез*).

2. **Тремор**, отсутствующий в покое, но возникающий при движении (*интенционный тремор*). При целенаправленных движениях он может переходить в такие размашистые колебания, что цель не достигается. Это связано с нарушением коррекции движений в ходе их выполнения, особенно наглядным при поражениях ядер мозжечка.

3. **Гипотония**, или снижение мышечного тонуса. Этот симптом часто сопровождается слабостью и быстрой утомляемостью мышц. Он связан главным образом с повреждением полушарий мозжечка; изолированные повреждения червя (в передней доле) сопровождаются скорее увеличением тонуса (см. выше).

4. **Нистагм**.

5. **Головокружение**.

6. **Дефекты речи**.

Типичным проявлением поражений мозжечка служит триада Шарко: *нистагм, интенционный тремор и скандированная речь*.

Более подробно клиническая симптоматика поражений мозжечка и методы исследования его функций описаны в специальной литературе [2, 5]. Наличие и выраженность тех или иных симптомов зависят главным образом от области и степени повреждения (например, от того, затрагивает ли патологический процесс кору, ядра или афферентные и эфферентные пути мозжечка); однако по этому поводу существует множество противоречивых мнений. Ситуация усложняется тем, что повреждения мозжечка обычно очень хорошо компенсируются со стороны центральной нервной си-

стемы и становятся почти незаметными при повседневной деятельности больного. В этих случаях для того, чтобы обнаружить поражение, требуются специальные тонкие методы исследования.

5.5 Функции двигательной коры и базальных ганглиев

Двигательная область коры и базальные ганглии имеют особое значение для целенаправленных движений, и поэтому в настоящем разделе их функции будут обсуждаться одновременно. Здесь же будут рассмотрены двигательные функции таламуса, так как именно этот центр обеспечивает тесную связь между двигательной корой и базальными ганглиями (см. рис. 5-1) (остальные функции таламуса разбираются в разд. 9.4). В заключение раздела мы обратимся к механизмам возникновения побуждения к движению и замысла движения (эти механизмы мы разберем лишь вкратце, так как о них известно очень мало).

Общие представления о двигательных областях коры головного мозга

Более 100 лет назад в экспериментах Фритца и Гитцига (1870) и Ферье (1873) было показано, что электрическое раздражение ограниченных областей коры головного мозга некоторых млекопитающих может сопровождаться движениями контрлатеральных конечностей. С тех пор эти области называются двигательными областями коры головного мозга. В дальнейшем, особенно в трудах Пенфилда и его сотрудников, двигательные области коры головного мозга были изучены путем электрического раздражения обнаженной поверхности мозга не только у наркотизированных животных, но и у бодрствующих людей [18]. Были открыты две закономерности строения двигательных областей: 1) вначале была обнаружена соматотопическая организация двигательной коры (рис. 5-22), заключающаяся

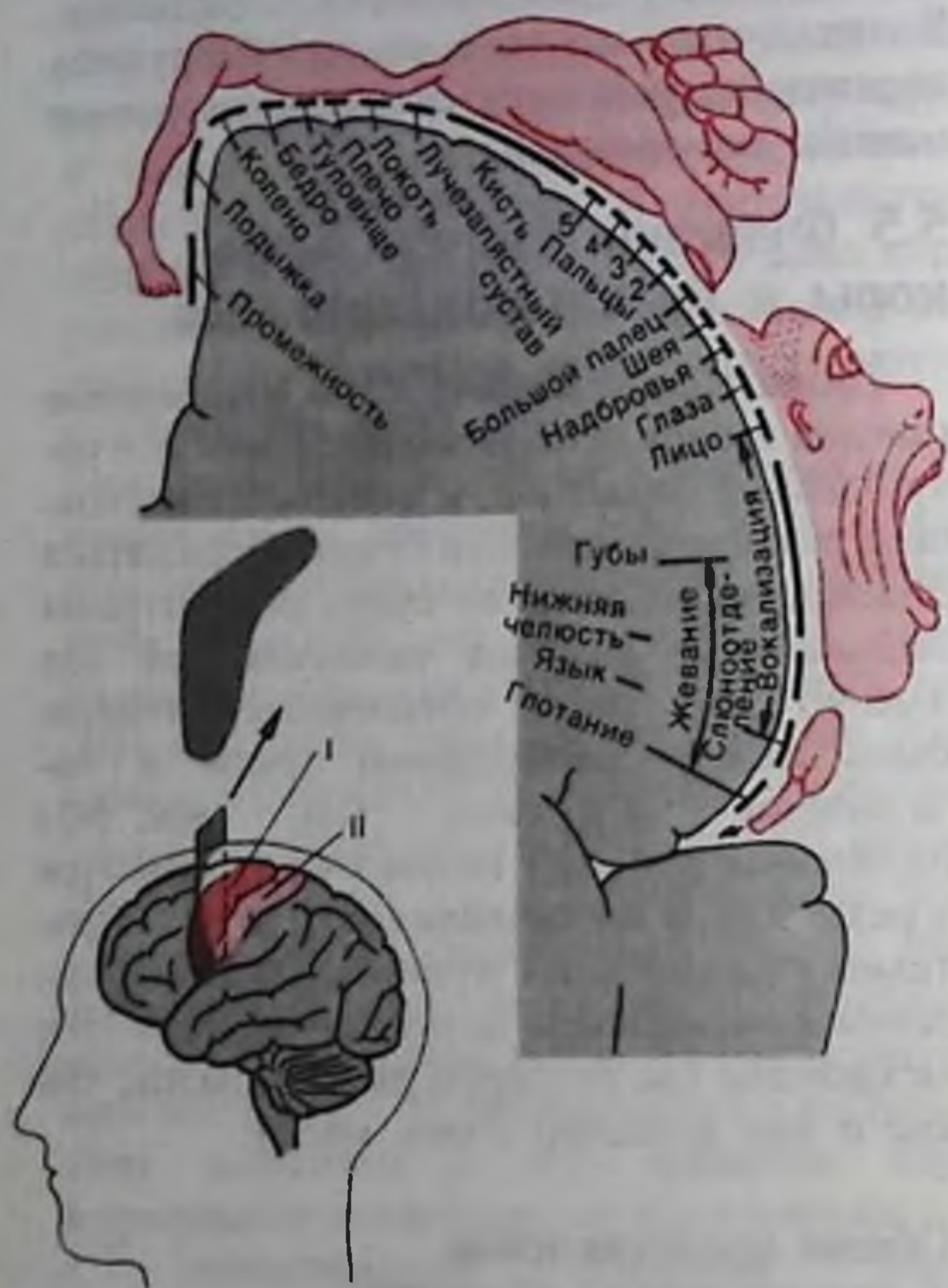


Рис. 5-22. Представительство тела человека в двигательной области прецентральной извилины коры головного мозга. Схематично изображена соматотопическая проекция на плоскость, расположение которой указано внизу слева (I – прецентральная извилина; II – постцентральная извилина). Изображение «двигательного гомункулуса» отражает относительные размеры областей представительства отдельных участков тела. Соматотопическая организация постцентральной извилины («чувствительный гомункулус») приведена на рис. 9-11 [18].

в правильной пространственной проекции периферии тела на двигательную область; 2) в дальнейшем было открыто явление множественного представительства периферии, т.е. проекции периферических отделов в нескольких двигательных зонах. (рис. 5-23). Соматотопическая организация. Важнейшей двигательной областью коры головного мозга человека является прецентральная из-

вилина (поля 4 и 6 по Бродману; см. рис. 7-2). Соматотопическая организация этой области изображена на рис. 5-22. Видно, что области представительства отделов тела, выполняющих особенно разнообразные двигательные функции (например, пальцев рук, губ и языка), значительно обширнее, чем этого следовало бы ожидать, исходя из пропорций тела. Зоны проекции туловища и проксимальных отделов конечностей относительно невелики (см. также рис. 5-23). Двигательная область соответствует не только наружной поверхности прецентральной извилины; она переходит также через медиальный край полушария в глубь центральной борозды, а в ростральном направлении простирается несколько дальше прецентральной извилины (рис. 5-22 и 5-23).

Множественное представительство. В коре головного мозга существует не только первичная двигательная, или моторная, область (сокращенно: MI), о которой только что шла речь, но также вторичная моторная область (MII). Эта область расположена в глубине межполушарной щели, прилегая к первичной двигательной области и простираясь несколько ростральнее ее (рис. 5-23). Обе эти области имеют также чувствительные периферические проекции, и поэтому, согласно Вулси, их можно называть первичной и вторичной мотосенсорной корой (сокращенно MsI и MsII). В соответствии с такой классификацией первичную и вторичную соматосенсорные области (SI и SII), имеющие двигательные проекции, можно называть сенсомоторными областями (SmI и SmII). Таким образом, в зависимости от интересующей нас функции можно говорить о наличии четырех двигательных областей – MI, MII, SI и SII (в порядке убывания их значимости) и четырех чувствительных областей – SI, SII, MI и MII (в том же порядке). В дальнейшем, если не будет специальных оговорок, под двигательной зоной коры будет подразумеваться лишь MI (область MII часто называется добавочной двигательной областью).

Функциональная организация двигательной коры

Строение двигательной коры. Общий план строения коры головного мозга подробно описан в разд. 7.1 и далее и изображен на рис. 7-1. Прецентральная извилина и области, непосредственно примыкающие к ней с вентральной стороны, принадлежат к так называемой *гетеротипической агранулярной коре* (рис. 7-3). У человека прецентральная извилина характеризуется прежде всего значительной глубиной коры (3,5–4,5 мм), а также наличием гигантских пирамидных клеток Беца диаметром 50–100 мкм, расположенных в V слое (слои коры отсчитываются по направлению от поверхности). Аксоны этих клеток, а также менее крупных пирамидных клеток III слоя представляют собой эфферентные пути от двигательной коры, проходящие через внутреннюю капсулу. Дендриты этих нейронов идут преимущественно в направлении к поверхности коры.

Кортикальные колонки [16, 19, 22]. Расположение пирамидных клеток двигательной области в направлении, перпендикулярном поверхности коры, соответствует расположению большинства вставочных нейронов. В связи с этим в двигательной области (а также во всех остальных отделах новой коры) можно различить *гистологически обособленные колонки* нейронов. Кроме того, в опытах с *раздражением поверхности коры* (см. выше) было показано, что пирамидные клетки, выполняющие сходные функции, расположены рядом друг с другом; в противном случае было бы трудно объяснить точную соматотопическую организацию коры. Наличие функциональных кортикальных колонок было подтверждено в опытах, в которых производилось раздражение нейронов коры микроэлектродами и оценивалась реакция, проявляющаяся либо усилением или торможением импульсации при моносинаптическом рефлексе, либо изменениями электромиографической ак-



Рис. 5-23. Первичная (MI) и вторичная (MII) двигательные области коры головного мозга обезьяны. На нижнем рисунке показано расположение этих областей в коре больших полушарий, а на верхнем – их соматотопическая организация, приблизительно соответствующая организации двигательной коры человека (см. рис. 5-22). Первичная и вторичная соматосенсорные области изображены на рис. 9-2 и 9-9 (Woolsey et al.).

тивности мышц. Такие двигательные колонки, способные возбуждать или тормозить группу функционально однородных мотонейронов, содержат несколько сотен пирамидных клеток и обладают диаметром порядка одного миллиметра. Соседние двигательные колонки часто перекрываются даже в том случае, если при их раздражении возникают противоположные движения. Гистологически обнаруживаются колонки диаметром порядка 80 мкм, и поэтому в ка-

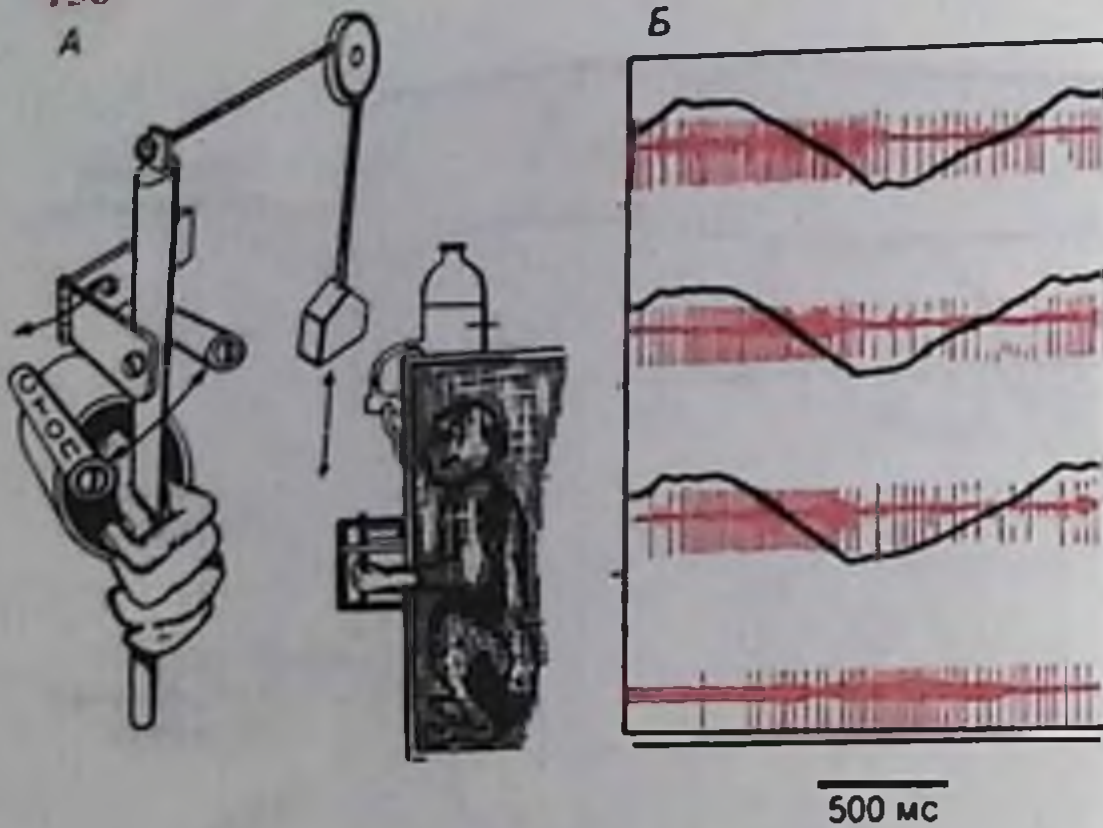


Рис. 5-24. Запись активности двух пирамидных клеток двигательной области прецентральной извилины обезьяны (*Macaca mulatta*) при сгибании и разгибании кисти. А. Экспериментальная установка; обезьяна обучается совершать определенную последовательность движений в ответ на световой сигнал – оперантный условный рефлекс (подкрепление – фруктовый сок). В верхушку черепа вживлен держатель микроэлектрода. Б. Запись активности двух пирамидных клеток, отчетливо отличающихся по амплитуде потенциалов действия; во время движения (верхние три записи) импульсы в обеих клетках определяются положением кисти. В покое оба нейрона обладают спонтанной активностью (нижняя запись) [21].

ждой функциональной двигательной колонке может содержаться несколько «морфологических» колонок. К сожалению, эти два типа колонок порой не имеют четких терминологических различий.

Роль нейронов коры головного мозга в осуществлении движений. В настоящее время функциональная организация двигательных колонок изучена недостаточно. Наиболее ценные данные были получены в опытах с регистрацией активности одиночных пирамидных клеток при помощи вживленных микроэлектродов у животных, осуществляющих различные движения (рис. 5-24). Большие пирамидные клетки, аксоны которых обладают большой скоростью проведения, разряжаются преимущественно во время движения, тогда как для малых пирамидных клеток, медленно проводящих им-

пульсы, характерна постоянная импульсация, усиливающаяся во время выполнения движения. В зависимости от того, какое движение совершается, в соседних пирамидных клетках, расположенных в пределах одной двигательной колонки, может наблюдаться однонаправленное, разнонаправленное либо не коррелирующее друг с другом изменение активности. Главным фактором, определяющим характер возбуждения нейронов, служит движение в соответствующем суставе; это движение может в зависимости от различных условий совершаться в том или ином направлении, либо сустав может оставаться неподвижным.

Данные этих опытов свидетельствуют о том, что нейроны коры, регулирующие деятельность какой-либо мышцы, не расположены в пределах только одной колонки (как это следует из опытов с электрическим раздражением). Двигательная колонка скорее представляет собой функциональное объединение нейронов, регулирующих деятельность нескольких мышц, действующих на тот или иной сустав. Этот вывод совпадает с известным положением, согласно которому в коре головного мозга представлены не столько мышцы, сколько движения. Из этого отнюдь не следует, что скелетные мышцы не имеют коркового представительства; скорее их представительство является множественным. Такая точка зрения согласуется с экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что к возбуждению мотонейронов какой-либо мышцы может приводить раздражение точек, расположенных в пределах достаточно обширной поверхности (площадью порядка нескольких миллиметров) двигательной зоны коры [19].

Причина и функциональное значение различий в возбуждении больших и малых пирамидных клеток не ясны. Возможно, эти два вида клеток соответствуют крупным (фазным) или мелким (тоническим) α -мотонейронам спинного мозга, однако не исключено, что они отдельно управляют деятельностью α - и γ -мотонейронов.

Эфферентные связи двигательной коры

В последние десятилетия изучение эфферентных связей двигательной области коры проводилось с самых различных позиций — гистологическими (например, способом антероградной и ретроградной дегенерации) и физиологическими (например, методом изучения вызванных потенциалов при ортодромном или антидромном раздражении) методами, а также путем изучения клиникопатологоанатомических данных. Были обнаружены три пути влияния двигательных областей коры, и в частности МI и SI, на нижележащие двигательные центры: 1) прямо на мотонейроны — либо моносинаптически, либо через несколько вставочных нейронов; 2) косвенно при помощи связей с другими двигательными центрами (например, через промежуточную часть мозжечка; рис. 5-20); 3) еще более косвенно путем влияния на передачу и обработку информации в чувствительных ядрах типа клиновидного ядра или таламуса. В настоящем разделе мы будем рассматривать преимущественно первый путь.

Кортикоспинальный тракт. *Кортикоспинальный тракт*, спускающийся к спинному мозгу через внутреннюю капсулу, ножки мозга, мост, пирамиды и пирамидный перекрест (подробнее см. [2, 19]), состоит примерно из миллиона эфферентных волокон, начинающихся от двигательных областей обеих половин головного мозга. В области перекреста пирамид 75–90% волокон этого тракта переходит на противоположную сторону и идет в заднебоковом квадранте спинного мозга в составе *латерального кортикоспинального тракта* (рис. 5-14 и 5-15). Меньшая часть волокон образует неперекрещенный нисходящий путь, идущий в переднемедиальной области спинного мозга. Такие волокна обычно оканчиваются на уровне шейного и грудного отделов, частично переходя в пределах сегментов на противоположную сторону; при этом число

перекрещенных аксонов становится больше.

Поскольку *кортикоспинальный тракт* проходит через пирамиды продолговатого мозга, его называют *пирамидным трактом*. К пирамидному тракту обычно относят также кортикофугальные волокна, выходящие из этого тракта на уровне пирамид или выше и оканчивающиеся на мотонейронах черепномозговых нервов (*кортикобульбарный тракт*). С филогенетической точки зрения пирамидный тракт представляет собой самый молодой из всех нисходящих путей; у приматов и человека он развит значительно больше, чем у других млекопитающих.

Кортикоспинальный и кортикобульбарный тракты начинаются от всех областей мотосенсорной коры. Примерно 30% волокон этих трактов начинается от поля 4 (прецентральная борозда), 30% — от поля 6, расположенного непосредственно ростральнее поля 4, и 40% — от теменной доли (SI и SII, поля 3, 1, 2; см. рис. 7-2). Спускаясь к спинному мозгу, волокна этих трактов отдают многочисленные коллатерали к другим важным двигательным центрам, в том числе к таламусу, красному ядру, ядрам моста (от которых отходят мшистые волокна к мозжечку; см. рис. 5-20), нижней оливе (от которой идут лиановидные волокна к мозжечку), ядрам задних столбов и, возможно, ретикулярной формации. В спинном мозге эти тракты оканчиваются преимущественно на *вставочных нейронах*, хотя у приматов и человека они, по крайней мере частично, образуют *моносинаптические* связи с α -мотонейронами. Волокна, начинающиеся от МI, заканчиваются в сером веществе спинного мозга значительно вентральнее волокон от SI (рис. 5-14). Как указывалось выше, *кортикоспинальный тракт*, так же как и *руброспинальный* и *латеральный ретикулоспинальный*, оказывает преимущественно возбуждающее влияние на мотонейроны сгибателей и тормозное — на мотонейроны разгибателей (рис. 5-15).

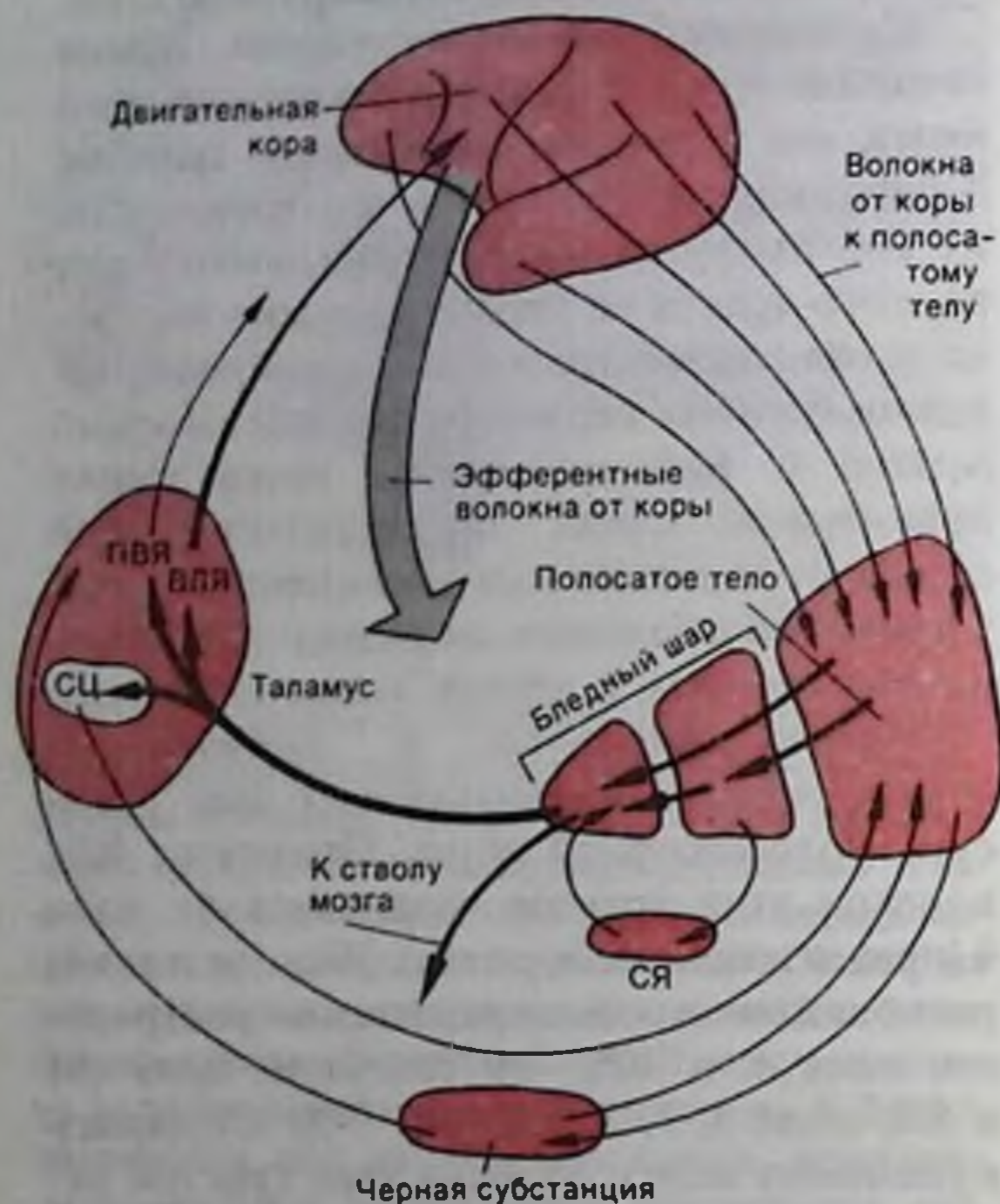


Рис. 5-25. Важнейшие афферентные, эфферентные и внутренние связи базальных ганглиев. СЦ — срединный центр; ПВЯ — передневентральное ядро; ВЛЯ — вентролатеральное ядро; СЯ — субталамическое ядро. Подробнее см. в тексте [21].

Скорость проведения в большинстве волокон кортикоспинального тракта невелика. Только около 30 тысяч из миллиона волокон, идущих в составе кортикоспинальных трактов с каждой стороны, представляют собой толстые миелинизированные волокна с высокой скоростью проведения (60–120 м/с). Эти волокна отходят от гигантских пирамидных клеток Беца, расположенных в прецентральной борозде. Все остальные аксоны относятся к тонким миелинизированным или немиелинизированным волокнам со скоростью проведения от 1 м/с до 25 м/с. Роль их до сих пор мало изучена.

Эфферентные пути от коры к стволу мозга. Эфферентные пути от коры головного моз-

га к двигательным стволовым центрам идут приблизительно от тех же мотосенсорных полей, от которых начинаются пирамидные тракты. К этим путям относятся прежде всего кортикоспинальные тракты, переключающиеся в красном ядре на клетках, дающих начало руброспинальному пути (см. рис. 5-14, 5-15 и 5-20), а также кортикорекулярные проекции к двигательным центрам области моста и продолговатого мозга (рис. 5-13), от которых начинается медиальный и латеральный ретикулоспинальный тракты (рис. 5-14, 5-15). Все эти пути в противоположность пирамидным трактам обозначаются анатомическим термином «экстрапирамидные тракты». Однако функции «пирамидной» системы и «экстрапирамидной системы» настолько тесно связаны, что разделять их представляется нецелесообразным. Одна из важнейших функций эфферентных путей от коры к стволовым ядрам заключается, возможно, в генерации или усилении позных и поддерживающих движений туловища и конечностей, обеспечивающих точные, целенаправленные движения. Следовательно, эти пути, кроме всего прочего, участвуют в координации целенаправленных и позных двигательных актов. Так, было показано, что у обезьян после изолированного пересечения кортикоспинального тракта исчезают тонкие движения пальцев, хотя движения рук, в том числе хватательные, достаточно хорошо сохраняются. Если произвести дополнительную перерезку руброспинального пути, то хватательное движение становится практически невозможным.

Базальные ганглии

Базальные ганглии представляют собой важное подкорковое связующее звено между «ассоциативными» (см. рис. 7-25) и двигательными (см. рис. 5-1 и 5-25) областями коры головного мозга. Значение этих образований особенно наглядно проявляется при их поражении, сопровождающемся тяжелыми нарушениями мышечного тонуса,

позы и движений (например, при паркинсонизме; см. разд. 5.6). Однако наши знания о базальных ганглиях далеко не полны, главным образом в связи с тем, что подойти к этим образованиям при эксперименте довольно трудно [21, 31].

Структуры, относящиеся к базальным ганглиям. К базальным ганглиям относятся: полосатое тело (стриатум), состоящее из хвостатого ядра и скорлупы; бледный шар (паллидум), подразделяющийся на внутренний и внешний отделы; черная субстанция и субталамическое ядро (рис. 5-15). В состав базальных ганглиев часто включают также оgradu и реже — миндалину [2].

Афферентные и эфферентные связи базальных ганглиев. На рис. 5-25 приведены важнейшие афферентные, эфферентные и внутренние связи базальных ганглиев. Большая часть афферентных сигналов, приходящих к базальным ганглиям, поступает в полосатое тело. Эти сигналы исходят почти исключительно из трех источников: 1) от всех областей коры больших полушарий; 2) от внутрипластинчатых ядер таламуса и 3) черной субстанции (по дофаминергическому пути!). Эфферентные волокна от стриатума идут к бледному шару и черной субстанции. От последней начинается не только дофаминергический путь к полосатому телу, но также пути, идущие к таламусу. От внутреннего отдела бледного шара берет начало самый важный из всех эфферентных трактов базальных ганглиев, заканчивающийся преимущественно в таламусе и в меньшей степени в крыше среднего мозга. Таким образом, как уже отмечалось, базальные ганглии играют главным образом роль промежуточного звена в цепи, связывающей двигательные области коры со всеми остальными ее областями. В этом отношении они сходны с полушариями мозжечка (см. рис. 5-1 и 5-21). Базальные ганглии и полушария мозжечка с зубчатым ядром можно считать афферентными по отношению к прецентральной двигательной области коры (рис. 5-1; 5-21; 5-25).



Рис. 5-26. Запись импульсной активности (красные точки в нижних частях рисунков) нейрона скорлупы, возбуждающегося преимущественно при медленных (червеобразных) движениях в определенном направлении (Г). На медленные движения в противоположном направлении (В) или быстрые движения (А, Б) нейрон либо не реагировал (А, В), либо отвечал лишь одиночными импульсами (Б). В вертикальном порядке приведены результаты двенадцати наблюдений; каждая точка соответствует одному импульсу. Средние кривые представляют собой оригинальную запись импульсации при одном из двенадцати наблюдений. Следует обратить внимание на то, что на рис. 5-26, Г активность нейрона предшествует началу движения, отмеченному вертикальной линией. Экспериментальная установка та же, что и для рис. 5-24, А [21].

Активность нейронов базальных ганглиев при движениях. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что базальные ганглии могут иметь особое значение для осуществления стереотипных медленных «червеобразных» движений (Корнгубер; цит. по [21]). На рис. 5-26 приведен пример возбуждения нейронов скорлупы бодрствующей обезьяны при движениях руки. В исследуемом нейроне наблюдается хорошо выраженная длительная импульсация лишь при осуществлении медленного движения в определенном направлении. При медленном движении в противоположном направлении (В) или

быстрых движениях (А, Б) нейрон не возбуждался (А, В) или разряжался одиночными импульсами (Б). Начало разряда нейрона на рис. 5-26, Г (обозначено точками) отчетливо предшествует началу движения (обозначено вертикальной линией в центре). Этот пример подтверждает точку зрения, согласно которой подобные нейроны скорлупы участвуют в генерации и поддержании червеобразных движений.

Роль двигательных областей коры, таламуса и базальных ганглиев в осуществлении движений

Роль двигательных областей коры. Как уже указывалось, у человека и животных можно вызвать сокращение отдельных мышц или даже движения в суставах путем электрического раздражения прецентральной извилины. Однако таким образом нельзя добиться сложных последовательных целенаправленных двигательных актов. Кроме того, при раздражении этой области у детей и взрослых, у пианистов-виртуозов и работников физического труда были получены совершенно идентичные результаты [16, 18]. Эти, а также многие другие данные свидетельствуют о том, что двигательные области коры не отвечают за замысел врожденных или приобретенных целенаправленных движений, а скорее служат последним супраспинальным центром, в котором образованный в коре замысел движения превращается в его программу. В то же время (см. рис. 5-1) эти области являются первым звеном в цепи структур, обуславливающих прежде всего выполнение движения. (Следует однако, помнить, что многие сложные движения осуществляются исключительно подкорковыми образованиями.)

Роль двигательной коры в осуществлении движения до конца не ясна. В экспериментах типа изображенного на рис. 5-24 пока еще не было получено четких данных о том, какие именно стороны мышечной деятельности (например, сила, скорость, длительность и направление движения)

регулируются нейронами коры. Достоверно известно лишь то, что существует множество кортикальных нейронов, частота импульсации в которых соответствует выполнению определенных движений (см., например, рис. 5-24), и, как и следовало ожидать, увеличение частоты разрядов таких нейронов часто предшествует самому движению. Возможно также, что главная функция двигательной области коры (по крайней мере при удержании определенной позы) *состоит в выборе мышц, отвечающих за движение, но не в регуляции их силы*, как полагали ранее [38].

Взаимодействия между базальными ганглиями, таламусом и двигательной корой. В процессе выработки программы движения двигательная область коры получает информацию от таламуса и базальных ганглиев (см. рис. 5-25). Как указывалось выше, к базальным ганглиям поступают сигналы главным образом от всех областей коры, и эти ганглии, возможно, отвечают за осуществление червеобразных движений. Участие в движениях ядер таламуса – переднего вентрального и бокового вентрального – не выяснено. Во всяком случае, к этим ядрам поступает вся соматосенсорная информация, необходимая для построения любой последовательности движений. Кроме того, через зубчатое ядро к ним поступают также сигналы от мозжечка (рис. 5-21).

Сопоставление функций мозжечка и базальных ганглиев. И мозжечок, и базальные ганглии посылают сигналы к коре через ядра таламуса (рис. 5-1, 5-21, 5-25). Таким образом, с иерархической точки зрения они представляют собой равнозначные центры, участвующие в программировании движений, запускаемых корой. Однако двигательные нарушения, возникающие при разрушениях или патологических поражениях этих образований, резко различны. В то время как поражения мозжечка сопровождаются в основном гипотонией, асинергией и интенционным тремором (см. разд. 5.4), повреждения базальных ганглиев приводят преимущественно к ригидности, акинезии и тремору в покое, а в некоторых условиях – к

неконтролируемым произвольным движениям. Из этого следует, что мозжечок и базальные ганглии выполняют различные, хотя и функционально сопоставимые, функции. Как указывалось выше, в настоящее время известны лишь некоторые стороны этих функций.

Побуждение к действию и замысел действия

Нервные механизмы, благодаря которым первоначальное побуждение к действию — независимо от того, связано ли это побуждение с врожденными («подкорковыми») мотивационными механизмами (см. разд. 6.5 и 14.1) или с проявлением нашей свободной воли, — превращается в замысел движения, покрыты тайной. Коль скоро наши мысли могут привести к движениям, нейрофизиолог вынужден признать, что мысли способны вызывать изменения нейрональной активности головного мозга, в результате которых под действием эфферентных импульсов от двигательных областей коры и возникают нужные нам движения. Однако преобразование мыслей и желаний в ряды кортикальных нейронов остается на сегодняшний день за пределами нашего понимания.

Потенциал готовности. Первые шаги в изучении нейрофизиологических процессов, предшествующих движению, уже были предприняты. Так, если попросить испытуемого произвести то или иное движение в ответ на второй из двух последовательных сигналов, то при помощи электрода, записывающего активность коры головного мозга, можно будет зарегистрировать медленную негативную волну, предшествующую самому движению. Это так называемый потенциал ожидания, так как он связан с тем, что после предъявления первого сигнала испытуемый ожидает второй [43].

Если же попросить испытуемого производить через регулярные промежутки времени определенное движение — напри-

мер, сгибать палец — и при этом не предъявлять ему никаких сигналов, то можно будет зарегистрировать потенциал другого рода, названный потенциалом готовности. Он представляет собой медленно нарастающий отрицательный поверхностный потенциал, начинающийся примерно за 800 мс до начала движения. Такие потенциалы можно зарегистрировать со всей поверхности черепа (рис. 5-27). Полагают, что потенциал готовности отражает процессы, предшествующие посылке программы движения двигательной корой [25]. Приблизительно к моменту возникновения движения потенциал готовности сменяется более быстрыми и узколокализованными потенциалами; эти потенциалы особенно хорошо выявляются над контрлатеральными двигательными областями и отражают активность этих областей до и после начала движения.

Таким образом, потенциал готовности можно рассматривать как нейрофизиологическое отражение замысла движения. Большого интереса заслуживает тот факт, что этот потенциал широко генерализован и возникает за длительное время до начала движения. Это свидетельствует о том, что на данной стадии замысла произвольного движения происходит взаимодействие многих областей коры головного мозга, и это взаимодействие требует значительного времени.

5.6 Патофизиология двигательных расстройств

До сих пор мы рассматривали различные нарушения деятельности двигательных систем лишь постольку, поскольку это было необходимо для понимания их функции. Так, функциональные способности изолированного спинного мозга мы изучали на примере параплегии (разд. 5.2), значение стволовых двигательных центров — на примере децеребрированных и мезенцефальных животных (разд. 5.3), а функции мозжечка — на примере последствий его по-

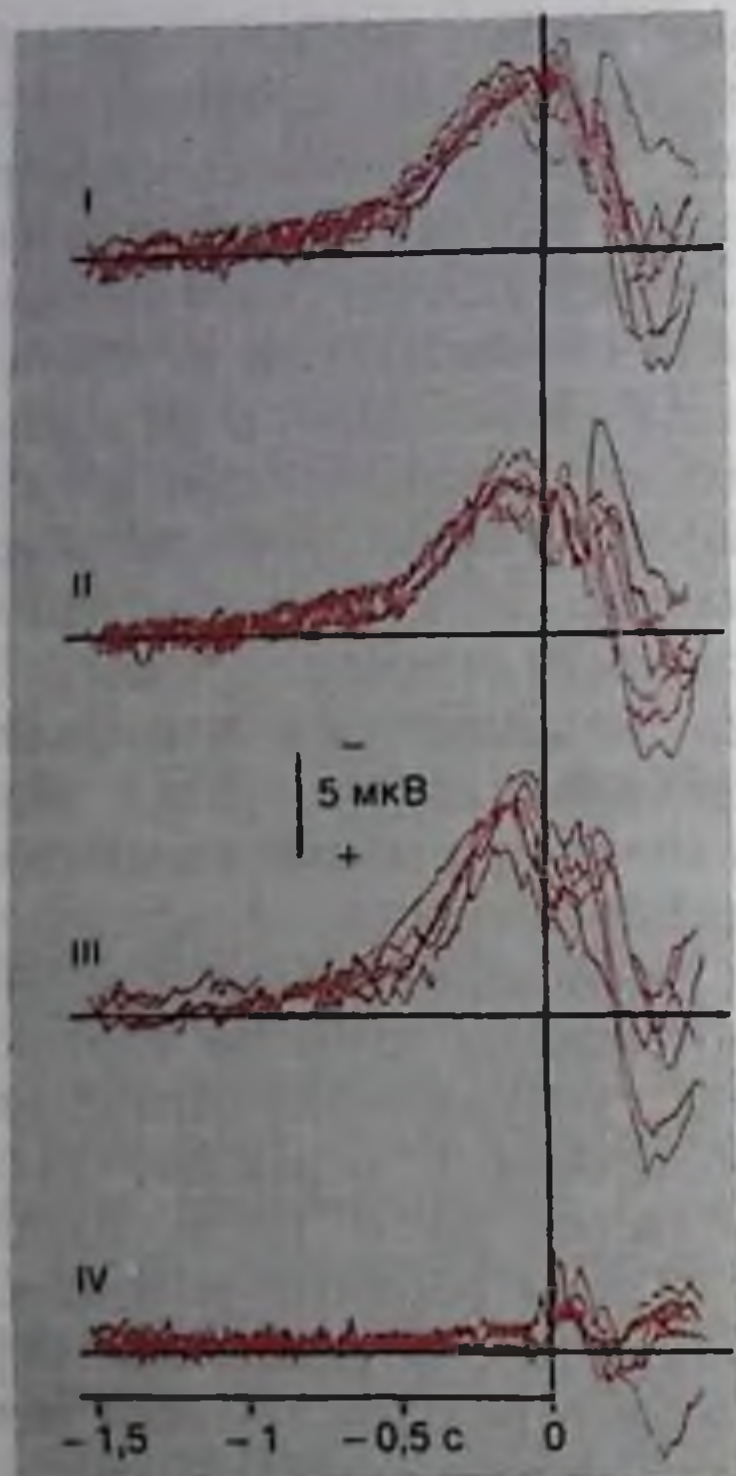


Рис. 5-27. Потенциалы коры головного мозга, предшествующие произвольному быстрому сгибанию правого указательного пальца руки (запись от кожи головы человека). Потенциалы по-

вреждения (разд. 5.4). Теперь же, напротив, мы разберем некоторые наиболее часто встречающиеся в неврологической практике симптомы и синдромы, которые можно хотя бы частично объяснить с патофизиологических позиций (подробнее см., например, [2, 3]).

Периферический паралич

Перерыв двигательных нервов (например, при травме) или дегенерация мотонейронов (например, при полиомиелите) приводят к вялому параличу, характеризующемуся снижением мышечного тонуса (гипотонией), атрофией мышц (см. разд. 3.1), уменьшением силы (парезом) или исчезновением (параличом) грубых движений и наруше-

лучены методом анализа многих одиночных записей на магнитной ленте. Представлены данные 8 экспериментов, поставленных на одном и том же человеке в течение нескольких дней; при каждом эксперименте регистрировалось 1000 движений. Три верхние записи (I–III) получены путем монополярной регистрации с использованием левого и правого уха в качестве референтных точек; IV – биполярное отведение от участков двигательных областей левой и правой прецентральной извилины, соответствующих зоне представительства руки. Потенциал готовности регистрируется примерно за 0,8 с до начала движения. Он представляет собой двустороннее широкогенерализованное изменение корковой активности как в прецентральных, так и в теменных областях. Положительная волна, предшествующая началу движения, также имеющая двусторонний и генерализованный характер, регистрируется примерно за 90 мс до начала движения. Двигательный потенциал выявляется только при биполярной записи. Это односторонний потенциал, регистрирующийся в участке двигательной области левой прецентральной извилины, соответствующем зоне руки; при сопоставлении с электромиограммой видно, что он начинается за 50 мс до движения. Волны, расположенные справа от нулевой линии (т. е. возникающие после начала движения), отражают в основном обратную афферентацию, обусловленную возбуждением рецепторов [21].

нием мелких движений. Моносинаптические рефлекс растяжения при вялом параличе также ослабляются или исчезают. Все эти симптомы со всей очевидностью вытекают из характера повреждения.

Патофизиология базальных ганглиев

Повреждения базальных ганглиев сопровождаются самыми различными нарушениями движений. Из всех этих нарушений наиболее известен синдром Паркинсона (дрожательный паралич). Больных с этой патологией легко узнать по маскообразному лицу, отсутствию или резкому уменьшению жестикуляции, осторожной походке мелкими шажками и дрожанию рук. При невроло-

гическом исследовании у этих больных выявляются такие симптомы, как *акинезия*, *ригидность*, *тремор покоя*, или *перемежающийся тремор*, выраженные в различной степени. Сущность акинезии заключается в том, что больные испытывают большие, а иногда непреодолимые трудности при начале или завершении движения. Ригидность представляет собой постоянное увеличение мышечного тонуса, не зависящее от положения суставов или движений; в данном случае она имеет характер пластической, или *восковой, ригидности*. При пассивных движениях мышцы расслабляются не постепенно, но как бы ступенчато («симптом зубчатого колеса»). Тремор покоя, имеющий частоту порядка 4–7 Гц и более выраженный в дистальных отделах конечностей, исчезает во время целенаправленных движений и возобновляется после их окончания.

С точки зрения патофизиологии акинезию можно рассматривать как нарушение программирования движений. Неизвестно, обусловлено ли это нарушение первичным расстройством возникновения сигналов в базальных ганглиях (см. Корнгубер, цит. по [21]) или патологическими изменениями в зонах коры головного мозга, связанных с этими ганглиями. Ригидность и тремор можно считать проявлениями чрезмерной активности базальных ганглиев в результате их растормаживания. Гиперактивностью базальных ганглиев объясняются также другие симптомы, возникающие при их повреждении и характеризующиеся главным образом чрезмерными резкими движениями (например, хорей, атетоз, гемибаллизм).

Синдром Паркинсона, возможно, связан с разрушением пути (по-видимому, тормозного), идущего от черной субстанции к полосатому телу (рис. 5-25). В области полосатого тела из волокон этого пути выделяется медиатор дофамин. Проявления паркинсонизма, и в частности акинезия, успешно лечатся введением предшественника дофамина — L-дофа (сам дофамин в данном случае

не эффективен, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер). Напротив, стереотаксическое разрушение областей бледного шара и таламуса (вентролатерального ядра), при котором прерываются пути к двигательной коре (рис. 5-25), приводит к подавлению непроизвольных движений, но не снимает акинезии.

Патофизиология нарушений двигательной коры и ее эфферентных волокон

Гемиплегия при повреждениях внутренней капсулы. Нарушения двигательной коры, сопровождающиеся ее чрезмерным возбуждением (например, эпилепсия) или выпадением ее функций, а также перерыв ее эфферентов довольно редко встречаются в повседневной практике врача. Исключение составляет полное и частичное разрушение этих эфферентов при поражениях внутренней капсулы, связанных с кровоизлиянием или тромбозом средней мозговой артерии в месте ее отхождения от артерии чечевицеобразного ядра и полосатого тела (инсульт). При таких поражениях после острой стадии, характеризующейся явлениями шока с вялым параличом контралатеральной половины тела (вялой гемиплегией), возникает *паралич с выраженным гипертонусом мышц*, проявляющимся преимущественно возрастающим сопротивлением при пассивных движениях (спастическая гемиплегия). Этот повышенный тонус более выражен в мышцах, препятствующих действию силы тяжести, т. е. в разгибателях ног и сгибателях рук (у четвероногого животного — в разгибателях всех четырех конечностей). Целенаправленные движения обычно через некоторое время частично восстанавливаются, однако при этом больные обычно могут производить лишь грубые сгибательные или разгибательные движения (*синергичные движения флексоров или экстензоров*).

В основе спастической гемиплегии лежит разрушение эфферентных путей от двига-

тельной коры, причем это разрушение обязательно должно затрагивать как *кортикоспинальный тракт*, так и *пути к стволу мозга*.

Спастичность. Явление спастики напоминает децеребрационную ригидность у животных (разд. 5.3). Оба этих нарушения исчезают при пересечении задних корешков, что свидетельствует об участии в них γ -петли. Очевидно, устранение влияний со стороны коры приводит к преобладанию активности ядра Дейтерса (хотя кора не управляет этим ядром непосредственно), что сопровождается растормаживанием мотонейронов мышц, противостоящих действию силы тяжести (см. рис. 5-15). Это растормаживание частично связано с усилением рефлексов растяжения, и в частности их *фазного компонента*. (При *ригидности*, напротив, по-видимому, усиливается *тонический* компонент рефлекса растяжения. Не исключено, что спастика связана с увеличением активности динамических фузи-моторных волокон, а ригидность — с увеличением активности статических; см. разд. 5.2.)

Гемиплегию при повреждениях внутренней капсулы раньше обычно связывали с разрушением кортикоспинального тракта (см. ниже). Однако в эксперименте при изолированном пересечении этого тракта у приматов в области пирамид или ножек мозга и при наблюдениях над больными с аналогичными повреждениями было обнаружено, что единственным следствием таких нарушений после острой стадии является некоторое ухудшение тонких движений пальцев рук, но мышечный тонус и рефлексы растяжения либо не усиливаются, либо повышаются очень слабо. Состояние же, сходное с гемиплегией при повреждении внутренней капсулы, может возникать у животных после удаления двигательных зон коры в широком смысле, т. е. M1, MII и иногда SI и SII [24]. Следовательно, *гемиплегия при повреждениях внутренней капсулы* связана с сочетанным перерывом различных эффе-

рентных путей от двигательных областей коры [2]. Не исключено, что исчезновение тонких движений обусловлено главным образом разрушением кортикоспинального тракта и путей к красному ядру (см. рис. 5-20 и 5-21).

К сожалению, переоценка значения кортикоспинального тракта для целенаправленных движений привела к тому, что явления паралича, возникающего при повреждении двигательной коры и ее нисходящих путей, стали называть *пирамидными симптомами* или *пирамидным синдромом*. Сопровождающую эти явления спастичность приписывали одновременному *поражению экстрапирамидной двигательной системы*. Кроме того, двигательные расстройства, наблюдаемые при поражениях базальных ганглиев, до сих пор называют «*экстрапирамидными*» [19]. Однако, как следует из настоящей главы, существуют лишь анатомические различия между пирамидными и экстрапирамидными путями; в функциональном же смысле различать эти две системы не только бессмысленно, но и неверно. Надо надеяться, что приведенные в этой книге данные заставят пересмотреть клиническую терминологию.

Точно так же неверно рассматривать **симптом Бабинского** (дорсальное тоническое разгибание большого пальца ноги, сопровождающееся в некоторых случаях тоническим сгибанием и разведением остальных пальцев) как достоверный признак поражения пирамидных путей. Такой односторонней интерпретации противоречат многие клинико-патологоанатомические данные и результаты экспериментов на человеке, свидетельствующие о том, что симптом Бабинского может появляться при ряде других патологических состояний [2].

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Boyd J. A., Davey M. R. Composition of Peripheral Nerves, 1968.

2. *Brodal A.* Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 2nd Ed., New York – London – Toronto, Oxford University Press, 1969.
 3. *Desmedt J. E. (ed.).* Human Reflexes, Pathophysiology of Motor Systems, Methodology of Human Reflexes, Basel – München – Paris – London – New York – Sydney, Karger, 1973.
 4. *Desmedt J. E. (ed.).* Cerebral Motor Control in Man: Long Loop Mechanisms, Basel – München – Paris – London – New York – Sydney, Karger, 1978.
 5. *Dow R. S., Moruzzi G.* The Physiology and Pathology of the Cerebellum, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1958.
 6. *Eccles J. C.* The Physiology of Nerve Cells, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957. [Имеется перевод: Экклс Дж. Физиология нервных клеток. – М.: ИЛ, 1959.]
 7. *Eccles J. C.* The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System. The Sherrington Lectures IX, Springfield/III, Ch. C. Thomas, 1969.
 8. *Eccles J. C., Ito M., Szentágothai J.* The Cerebellum as a Neuronal Machine, Berlin – Heidelberg – New York, Springer, 1967.
 9. *Granit R.* The Basis of Motor Control, London-New York, Academic Press, 1970.
 10. *Herman R. M., Grillner S., Stein P. S. G., Stuart D. G. (eds.).* Neural Control of Locomotion, New York – London, Plenum Press, 1970.
 11. *Homma S. (ed.).* Understanding the Stretch Reflex. Progress in Brain Research 44, Amsterdam – Oxford – New York, Elsevier, 1976.
 12. *Hunt C. C. (ed.).* Muscle Receptors, Handbook of Sensory Physiology III/2, Berlin – Heidelberg – New York, Springer, 1974.
 13. *Larsell O., Jansen J.* The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum. The Human Cerebellum, Cerebellar Connections and Cerebellar Cortex, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1972.
 14. *Magnus R.* Körperstellung, Berlin, Springer, 1924.
 15. *Matthews P. B. C.* Mammalian Muscle Receptors and Their Central Actions, London, Arnold, 1972.
 16. *Mountcastle V. B.* Medical Physiology, vol. 1, 13th Ed., Saint Louis, Mosby, 1974.
 17. *Palay S. L., Chan-Palay V.* Cerebellar Cortex, Cytology and Organization, Berlin – Heidelberg – New York, Springer, 1974.
 18. *Penfield W., Rasmussen T.* The Cerebral Cortex of Man, New York, Macmillan, 1950.
 19. *Phillips C. G., Porter R.* Corticospinal Neurones, London – New York – San Francisco, Academic Press, 1977.
 20. *Rademaker G. G. J.* Das Stehen, Berlin, Springer, 1931.
 21. *Schmitt F. O., Worden F. G. (eds.).* The Neurosciences, Third Study Program, Cambridge/Mass – London, MIT Press, 1974.
- Статьи и обзоры**
22. *Asanuma H.* Recent developments in the study of the columnar arrangement of neurons within motor cortex, *Physiol. Rev.*, 55, 143 (1975).
 23. *Barker D., Emonet-Denand F., Laporte Y., Proske U., Stacey M. J.* Morphological identification and intrafusal distribution of the endings of static fusimotor axons in the cat, *J. Physiol. (Lond.)*, 230, 405 (1973).
 24. *Brodal A.* Self-observations and neuroanatomical considerations after a stroke, *Brain*, 96, 675 (1973).
 25. *Deecke L., Scheid P., Kornhuber H.* Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements, *Exp. Brain Res.*, 7, 158 (1969).
 26. *Eccles J. C.* The cerebellum as computer, *J. Physiol. (Lond.)*, 229, 1 (1973).
 27. *Eccles R. M., Lundberg A.* Synaptic actions in motoneurons by afferents which may evoke the flexion reflex, *Arch. ital. Biol.*, 97, 199 (1959).
 28. *Grillner S.* Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction, *Physiol. Rev.*, 55, 247 (1975).
 29. *Haase J., Cleveland S., Ross H.-G.* Problems of postsynaptic autogenous and recurrent inhibition in the mammalian spinal cord, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 73, 73 (1975).
 30. *Houk J. C.* Regulation of stiffness by skeletomotor reflexes, *Ann. Rev. Physiol.*, 41, 99 (1979).
 31. *Kemp J. M., Powell T. P. S.* The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation, *Phil. Trans. B* 262, 441 (1971).
 32. *Kuhn R. A.* Functional capacity of the isolated human spinal cord, *Brain*, 73, 1 (1950).
 33. *Lundberg A., Malmgren K., Schomburg E. D.* Comments on reflex actions evoked by electrical stimulation of Group II muscle afferents, *Brain Res.*, 122, 551 (1977).

34. *Oscarsson O.* Functional organization of spinocerebellar paths. In: *Iggo A.* (ed.), *Handbook of Sensory Physiology*, vol. II, *Somatosensory System*, p. 340, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1973.
35. *Peterson B.W.* Reticulospinal projections to spinal motor nuclei, *Ann. Rev. Physiol.*, **41**, 127 (1979).
36. *Puchala E., Windle W.F.* The possibility of structural and functional restitution after spinal cord injury. A review, *Exp. Neurol.*, **55**, 1 (1977).
37. *Sato A., Schmidt R.F.* Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics, *Physiol. Rev.*, **53**, 916 (1973).
38. *Schmidt E.M., Jost R.G., Davis K.K.* Reexamination of the force relationship of cortical cell discharge patterns with conditioned wrist movements, *Brain Res.*, **83**, 213 (1975).
39. *Schmidt R.F.* Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system, *Ergebn. Physiol.*, **63**, 20 (1971).
40. *Schmidt R.F.* Control of the access of afferent activity to somatosensory pathways. In: *Iggo A.* (ed.), *Handbook of Sensory Physiology*, vol. II, *Somatosensory System*, p. 151, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1973.
41. *Shik M.L., Orlovsky G.N.* Neurophysiology of locomotor automatism, *Physiol. Rev.*, **56**, 465 (1976).
42. *Vallbo A.B.* Muscle spindle response at the onset of isometric voluntary contractions in man. Time difference between fusimotor and skeletomotor effects, *J. Physiol. (Lond.)*, **218**, 405 (1971).
43. *Walter W.G.* Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision, *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **206**, 309 (1964).

6 Вегетативная нервная система

В. Яниг

Вегетативная (автономная) нервная система, иннервирующая гладкую мускулатуру всех органов, сердце и железы, отвечает за нервную регуляцию *внутренней среды*. Как указывает само название, влияния этой системы обычно не находятся под непосредственным контролем со стороны сознания. В этом состоит отличие вегетативной нервной системы от произвольной, сознательно управляемой соматической системы, обуславливающей афферентные и эфферентные связи организма с окружающей средой.

Вегетативная и соматическая нервная система действуют содружественно. Их нервные центры, особенно на уровне ствола и полушарий головного мозга, невозможно разделить друг от друга; однако периферические отделы этих двух систем совершенно различны.

Главная функция вегетативной нервной системы заключается в поддержании постоянства внутренней среды, или гомеостаза [4] при различных воздействиях на организм. В то же время эта система регулирует также деятельность органов и систем, не участвующих непосредственно в поддержании гомеостаза (например, половых органов и внутриглазных мышц).

6.1 Периферический отдел вегетативной нервной системы

Анатомическое подразделение вегетативной нервной системы

Периферический отдел вегетативной нервной системы является исключительно эфферентным. Он состоит из двух популяций нейронов, соединенных последовательно.

Конечные нейроны, соответствующие мотонейронам соматической нервной системы, вынесены за пределы ЦНС; их клеточные тела лежат в вегетативных ганглиях. Эти нейроны называются *постганглионарными*, так как их аксоны выходят из ганглиев и идут к исполнительным органам; по этой же причине нервные клетки, аксоны которых направляются к вегетативным ганглиям и переключаются на тела *постганглионарных* нейронов, называются *преганглионарными* нейронами. Тела *преганглионарных* нейронов лежат в центральной нервной системе.

Периферическая вегетативная нервная система состоит из двух отделов – симпатического и парасимпатического. Центры этих отделов расположены на различных уровнях ЦНС. Симпатические волокна исходят из грудных и двух-трех верхних поясничных сегментов спинного мозга (*тораколюмбальная система*); парасимпатические же волокна идут от ствола мозга и крестцовых сегментов (*краниосакральная система*).

Когда-то «симпатическим» называли весь периферический отдел вегетативной нервной системы. Gaskell (см. [2]) впервые подразделил эту систему на краниальный, тораколюмбальный и сакральный отделы. Langley (см. [2]) на основании фармакологических и физиологических данных стал применять термин «симпатический» к тораколюмбальному отделу, а «парасимпатический» – к краниальному и сакральному отделам. Такая классификация удобна и правильно отражает положение вещей, и поэтому ее используют до сих пор.

Симпатическая система. Тела *преганглионарных* симпатических нейронов лежат в боковых рогах грудных и поясничных сегмен-

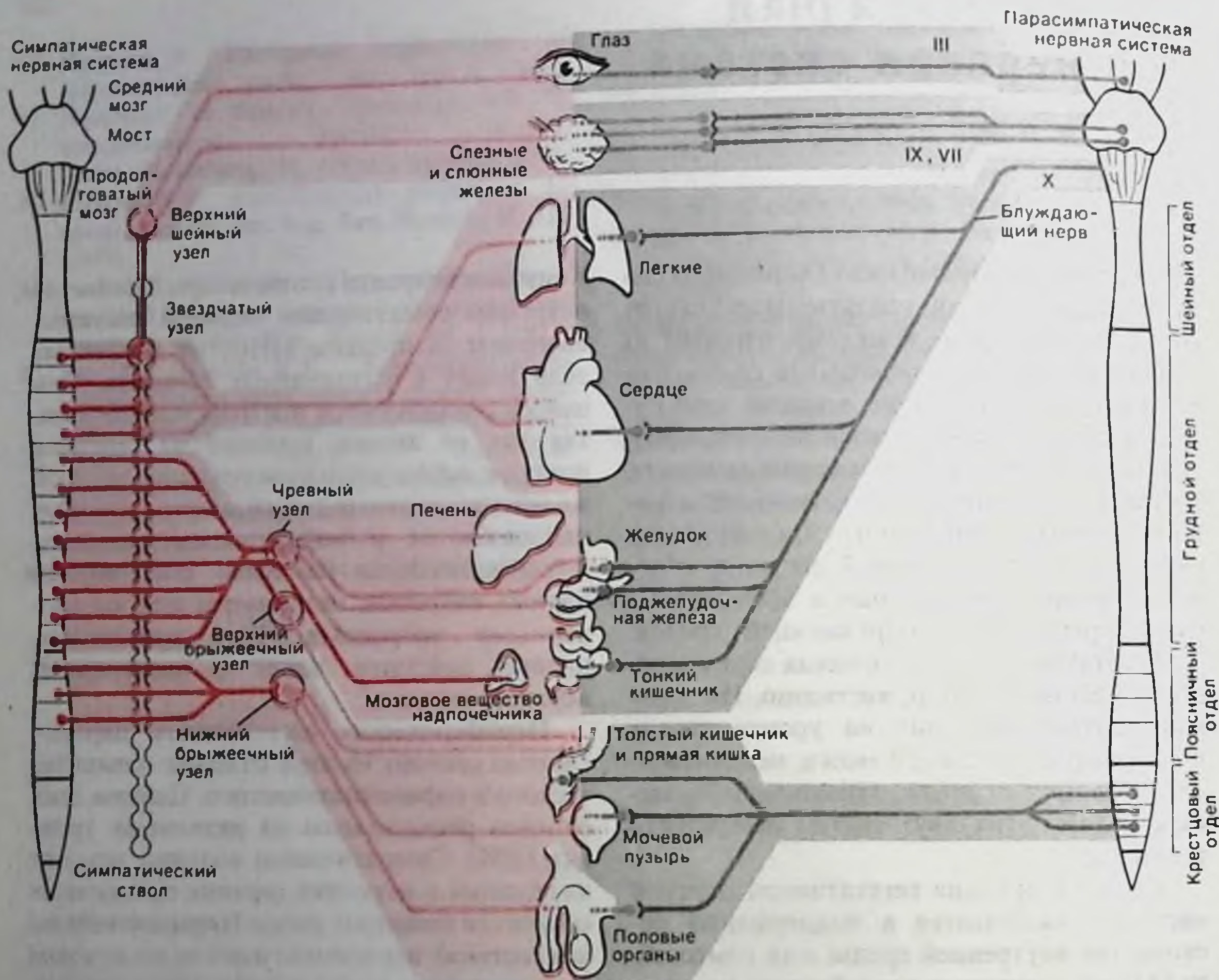


Рис. 6-1. Строение периферической вегетативной нервной системы. Интенсивно окрашенные линии – преганглионарные волокна; более

светлые – постганглионарные волокна. Симпатическая иннервация сосудов, потовых желез и мышц, поднимающих волосы, не показана.

тов спинного мозга. Аксоны этих нейронов тонкие, хотя многие из них миелинизованы; скорость проведения по ним колеблется от 1 до 20 м/с. Эти аксоны покидают спинной мозг в составе передних корешков и белых соединительных ветвей (см. рис. 6-10) и оканчиваются в парных паравертебральных ганглиях или непарных превертебральных ганглиях. Посредством нервных веточек паравертебральные ганглии соединены в симпатические стволы, идущие по обе стороны позвоночника от ос-

нования черепа до крестца. От симпатических стволов отходят более тонкие немиелинизированные постганглионарные аксоны, которые либо направляются к периферическим органам в составе серых соединительных ветвей (рис. 6-10), либо образуют специальные нервы, снабжающие органы головы, грудной, брюшной и тазовой полостей (рис. 6-1). Постганглионарные волокна от превертебральных ганглиев (чревного, верхнего и нижнего брыжеечных) идут через сплетения или в составе особых нервов к органам брюшной полости и полости таза.

Большинство симпатических ганглиев удалено от иннервируемых органов, и поэтому от этих ганглиев идут довольно длинные постганглионарные аксоны. Исключение составляют лишь некоторые относительно небольшие симпатические ганглии, расположенные рядом с половыми органами и посылающие к ним короткие постганглионарные волокна. К эффекторам, снабжаемым симпатической системой, относятся гладкие мышцы всех органов (сосудов, органов брюшной полости, выделительных органов, легких, волос и зрачка), сердце и некоторые железы (потовые, слюнные и пищеварительные). Кроме того, симпатические постганглионарные волокна иннервируют клетки подкожной жировой клетчатки и печени и, возможно, каналцы почек.

Парасимпатическая система. Тела преганглионарных парасимпатических нейронов лежат в сакральном отделе спинного мозга и в стволе мозга (рис. 6-1). От этих нейронов отходят как миелинизированные, так и безмякотные аксоны; все эти аксоны обладают значительной длиной по сравнению с отростками симпатических преганглионарных нейронов. Преганглионарные волокна в составе особых нервов идут к постганглионарным парасимпатическим нейронам, расположенным *вблизи* эффекторных органов или в их толще. Преганглионарные парасимпатические волокна, снабжающие глазные мышцы и железы головы, покидают ствол мозга в составе трех пар черепномозговых нервов — III (глазодвигательного), VII (лицевого) и IX (языкоглоточного). К органам грудной и брюшной полости преганглионарные парасимпатические волокна идут в составе блуждающих нервов (X пара), а к органам полости таза в составе тазовых нервов подходят парасимпатические волокна крестцового отдела.

Парасимпатические ганглии расположены лишь в области головы и вблизи тазовых органов; все остальные постганглионарные парасимпатические клетки разбросаны на поверхности или в толще органов желудоч-

но-кишечного тракта, сердца и легких, образуя так называемые *интрамуральные ганглии*. Парасимпатическая система иннервирует *гладкую мускулатуру* и железы желудочно-кишечного тракта, выделительные и половые органы и легкие, а также предсердия, слезные и слюнные железы и глазные мышцы. Парасимпатические нервы *не* снабжают гладкие мышцы кровеносных сосудов, за исключением артерий половых органов (в частности, полового члена, клитора и малых половых губ) и, возможно, артерий мозга.

Афференты внутренних органов. Афферентные волокна от рецепторов внутренних органов (*висцеральные афференты*) обычно идут в составе вегетативных нервов. К таким волокнам относятся афференты от органов грудной, брюшной и тазовой полостей (например, желудочно-кишечного тракта, сердца, аорты, мочевого пузыря и т.д.). Некоторые из висцеральных рецепторов воспринимают *давление в просвете* органа (например, в артериях) или степень наполнения (например, в мочевом пузыре). Эти рецепторы реагируют на растяжение стенок, причем обычно они более чувствительны к изменению растяжения. Другие рецепторы воспринимают рН и электролитный состав внутренних органов (например, в желудке) или же болевые раздражения этих органов. Висцеральные афференты частично входят в спинной мозг вместе с соматическими чувствительными волокнами; в этом случае тела их клеток также лежат в спинальных ганглиях. Большая же часть центростремительных волокон от органов грудной и брюшной полостей идут в составе *блуждающего нерва*, и поэтому они называются *вагальными афферентами*. Функции висцеральных афферентов обсуждаются в главах, посвященных отдельным органам.

Влияние симпатических и парасимпатических волокон на эффекторные органы

Влияние периферической вегетативной нервной системы на различные органы можно исследовать в опытах с электрическим раздражением вегетативных нервов. Изучение этого влияния необходимо: 1) для понимания механизмов деятельности органов,

Таблица 6-1. Влияние симпатических и парасимпатических нервов на различные органы

Орган или система	Стимуляция		Адреноре- цепторы
	парасимпатических нервов	симпатических нервов	
<i>Сердце</i>	Замедление ритма Уменьшение силы сокра- щений (предсердий)	Ускорение ритма Увеличение силы сокра- щений	β β
<i>Кровеносные сосуды</i>			
Артерии кожи и слизистых	—	Сужение	
Артерии брюшной полости	—	"	
Артерии скелетных мышц	—	"	
		Расширение (только под действием адреналина крови)	
		Расширение (холинерги- ческое)	
Артерии сердца (коронар- ные)	—	Сужение	α
Артерии полового члена, а также, возможно, клитора и малых половых губ	Расширение	Расширение (?) ?	β
Вены	—	Сужение	α
Сосуды мозга	Расширение (?)	"	α
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>			
Продольные и циркуляр- ные мышцы	Усиление моторики	Ослабление моторики	α и β
Сфинктеры	Расслабление	Сокращение	α
Капсула селезенки	—	"	α
<i>Мочевой пузырь</i>			
Детрузор	Сокращение	Расслабление	β
Внутренний сфинктер	—	Сокращение	α
<i>Половые органы</i>			
Семенные пузырьки	—	"	α
Семявыносящий проток	—	"	α
Матка	—	"	α
		Расслабление (в зависи- мости от вида животного и гормонального фона)	β
<i>Внутренние глазные мышцы</i>			
Мышца, расширяющая зрачок	—	Сокращение (мидриаз)	α
Сфинктер зрачка	Сокращение (миоз)	—	
Цилиарная мышца	Сокращение (аккомодация)	Незначительное расслаб- ление	β
<i>Трахео-бронхиальные мышцы</i>	То же	Расслабление	β
<i>Мышцы, поднимающие воло- сы</i>	—	Сокращение	α

Продолжение таблицы 6-1

Орган или система	Стимуляция		Адреноре- цепторы
	парасимпатических нервов	симпатических нервов	
Экзокринные железы			
Слюнные	Обильное выделение серозного секрета	Небольшое выделение слизистого секрета (из подчелюстной железы)	α
Слезные железы	Секреция	—	
Пищеварительные железы	"	Снижение секреции	α
Железы носоглотки	"	—	
Бронхиальные железы	"	?	
Потовые железы	—	Секреция (холинергическая)	
Метаболизм			
Печень	—	Гликогенолиз Глюконеогенез	β
Жировые клетки	—	Липолиз (повышение уровня свободных жирных кислот в крови)	β
Секреция инсулина клетками островков Лангерганса	—	Снижение	α

имеющих вегетативную иннервацию, в физиологических условиях, а также взаимодействия между двумя отделами вегетативной нервной системы *in vivo*; 2) для оценки реакции этих органов при патологии; 3) для понимания механизмов влияний лекарственных препаратов, действующих подобно симпатическим или парасимпатическим нервам либо блокирующих эффекты последних.

Многие внутренние органы получают как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию (табл. 6-1). Влияния этих двух отделов часто носят антагонистический характер. Так, раздражение симпатических нервов приводит к увеличению частоты сокращений сердца и ударного объема сердца, снижению двигательной активности кишечника, расслаблению желчного пузыря и бронхов и сокращению сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Стимуляция же парасимпатических волокон (например, электрическое раздражение блуждающего нерва; см. табл. 6-1) оказывает противопо-

ложный эффект: частота сокращений сердца и сила сокращений предсердий снижаются, моторика кишечника усиливается, желчный пузырь и бронхи сокращаются, а сфинктеры желудочно-кишечного тракта расслабляются. В физиологических условиях деятельность всех этих органов зависит от преобладания тех или иных влияний.

В то же время в большинстве случаев оба отдела вегетативной нервной системы действуют «синергично». Эта функциональная синергия особенно хорошо видна на примере рефлексов на сердце с барорецепторов (см. рис. 18-28). Возбуждение барорецепторов в результате повышения артериального давления приводит к снижению частоты и силы сокращений сердца. Этот эффект обусловлен как увеличением активности парасимпатических сердечных волокон, так и снижением активности симпатических волокон (в связи с этим интересно сравнить данные табл. 6-1 и рис. 18-28).

Во многих органах, имеющих и симпатическую, и парасимпатическую иннервацию,

в физиологических условиях преобладают регуляторные влияния парасимпатических нервов. К таким органам относятся мочевой пузырь и некоторые экзокринные железы (см. табл. 6-1). Существуют также органы, снабжаемые только симпатическими или только парасимпатическими нервами; к ним относятся почти все кровеносные сосуды, селезенка, гладкие мышцы глаза, некоторые экзокринные железы и гладкие мышцы волосяных луковиц (см. табл. 6-1).

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

Нейрогуморальная передача в периферическом отделе вегетативной нервной системы

Возбуждение от преганглионарных нейронов к постганглионарным и от постганглионарных нейронов к эффекторным органам передается при помощи химических медиаторов. По-видимому, механизмы медиаторной передачи в периферическом отделе вегетативной нервной системы в основном те же, что и в нервно-мышечной концевой пластинке и в центральных синапсах (см. разд. 3.2). Однако в отличие от нервно-мышечного соединения пре- и постсинаптические образования вегетативной нервной системы чрезвычайно переменны; к ним относятся клетки миокарда, гладкомышечные и железистые клетки и нейроны. Кроме того, плотность и характер иннервации различных гладкомышечных органов также могут быть совершенно различными.

Ацетилхолин. По-видимому, ацетилхолин высвобождается в окончаниях всех преган-

6. ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

глионарных вегетативных волокон и большинства постганглионарных парасимпатических нейронов (рис. 6-2). Некоторые симпатические постганглионарные нервные клетки – нейроны потовых желез и, возможно, нейроны, вызывающие расширение сосудов скелетных мышц, – также являются холинергическими.

Действие ацетилхолина на постсинаптическую мембрану постганглионарных нейронов может быть воспроизведено *никотином*, а действие ацетилхолина на эффекторные органы – *мускарином* (токсин мухомора). В связи с этим возникла гипотеза о наличии двух типов макромолекулярных («фармакологических») рецепторов ацетилхолина, и влияния на них этого медиатора были названы никотиноподобным и мускариноподобным (рис. 6-2). Существуют препараты, *избирательно блокирующие* то или иное влияние. Никотиноподобное действие ацетилхолина на постганглионарные нейроны выключается четвертичными аммониевыми основаниями, и поэтому такие вещества называются ганглиоблокаторами. Мускариноподобный эффект ацетилхолина избирательно блокируется *атропином*.

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

Норадреналин и адреналин. Представление об α - и β -рецепторах. Поскольку в окончаниях симпатических постганглионарных нейронов выделяется **норадреналин**, эти нейроны называются **адренергическими** (рис. 6-2). Клетки мозгового слоя надпочечников, гомологичные постганглионарным симпатическим нейронам, высвобождают в кровоток главным образом адреналин.

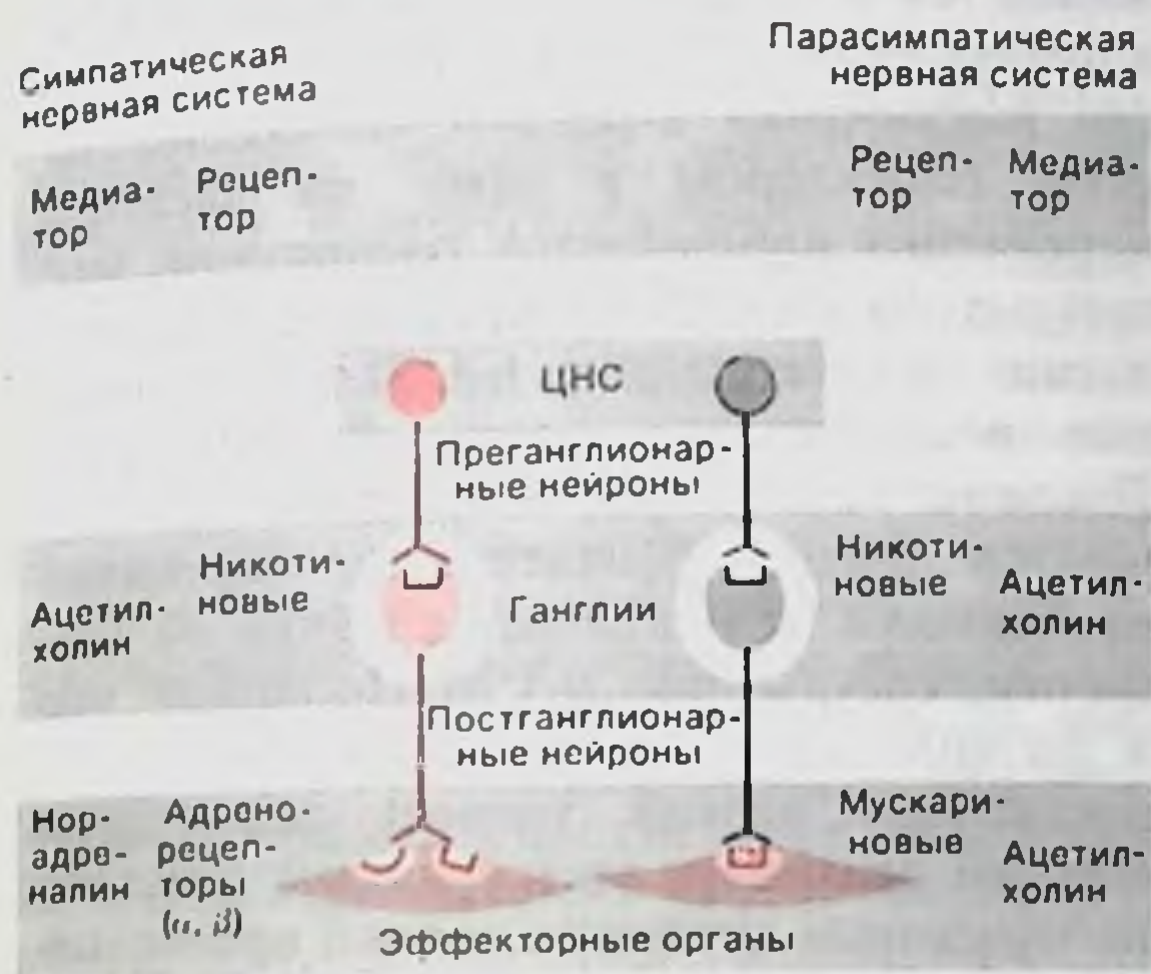


Рис. 6-2. Медиаторы периферической вегетативной нервной системы.

Эти два вещества принадлежат к катехоламинам (см. разд. 3.4).

Существуют вещества, воспроизводящие действие симпатических адренергических нейронов, или симпатомиметические вещества, либо блокирующие это действие (симпатолитические вещества).

Реакции различных органов на норадреналин и адреналин, так же как и на ацетилхолин и другие медиаторы, опосредованы взаимодействием катехоламинов с особыми образованиями клеточных мембран. Эти гипотетические образования называются адренорецепторами. На основании двух чисто фармакологических критериев были выделены α - и β -адренорецепторы (которые обычно называют просто α - и β -рецепторами). Эти критерии следующие: 1) относительная эффективность действия эквимоллярных доз различных катехоламинов (обычно — адреналина, норадреналина и изопротеренола; рис. 6-3, А) при воспроизведении α - и β -адренергических эффектов; 2) эффективность симпатолитических веществ при выключении этих двух эффектов. О молекулярном строении α - и β -рецепторов известно мало, и поэтому мы не будем рассма-

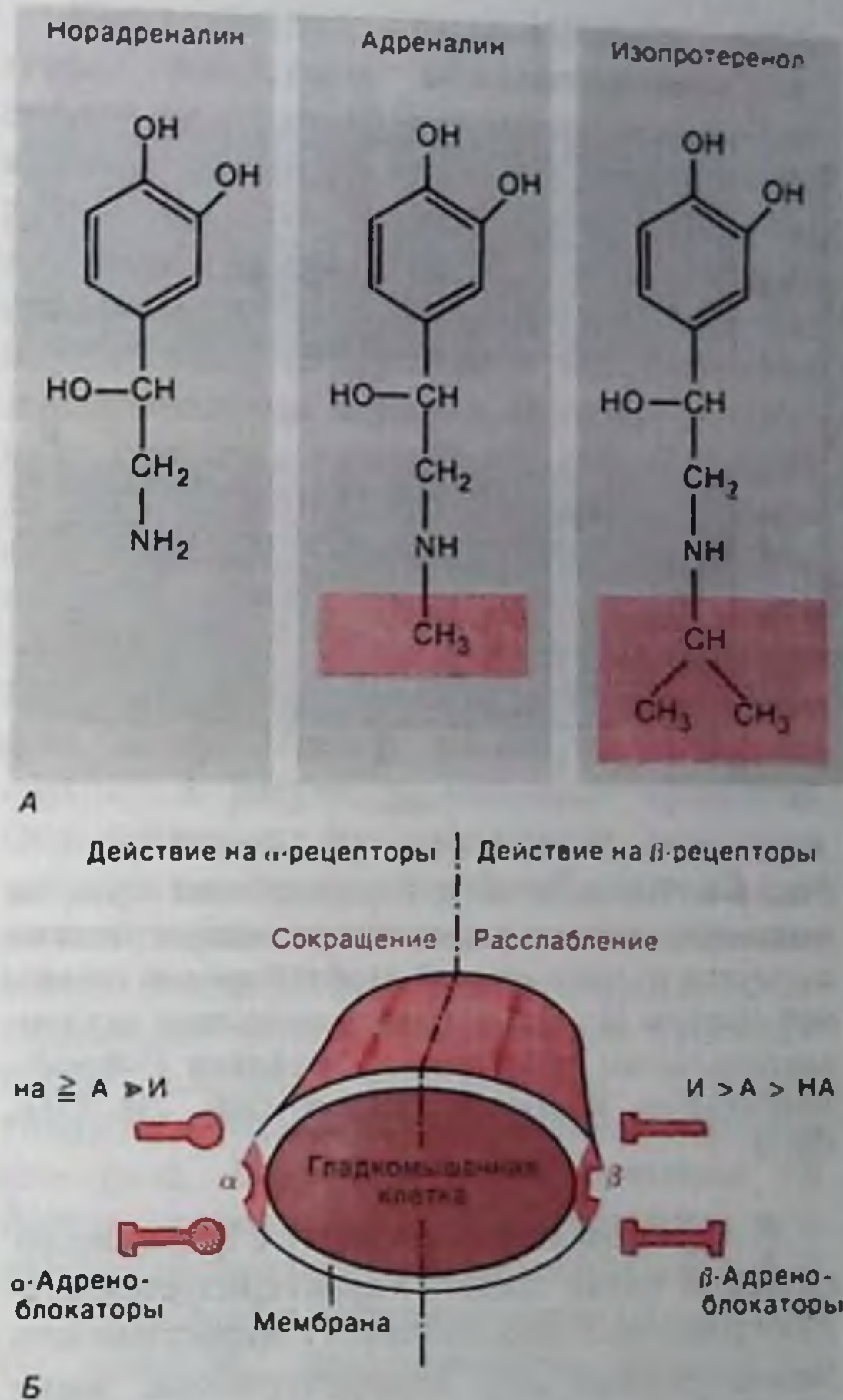


Рис. 6-3. А. Молекулярная структура норадреналина (НА), адреналина (А) и изопротеренола (И). Б. Действие катехоламинов на адренорецепторы. Значками « $>$ » и « $=$ » обозначено соответственно более сильное или одинаковое действие.

тривать их морфологические и биохимические свойства.

Эффект считается α -адренергическим, если он удовлетворяет следующим критериям: 1) эффективность катехоламинов в воспроизведении этого эффекта убывает в последовательности норадреналин — адреналин — изопротеренол ($НА \geq А \geq И$); 2) эффект избирательно блокируется низкими концентрациями α -адреноблокаторов (рис. 6-3, Б).

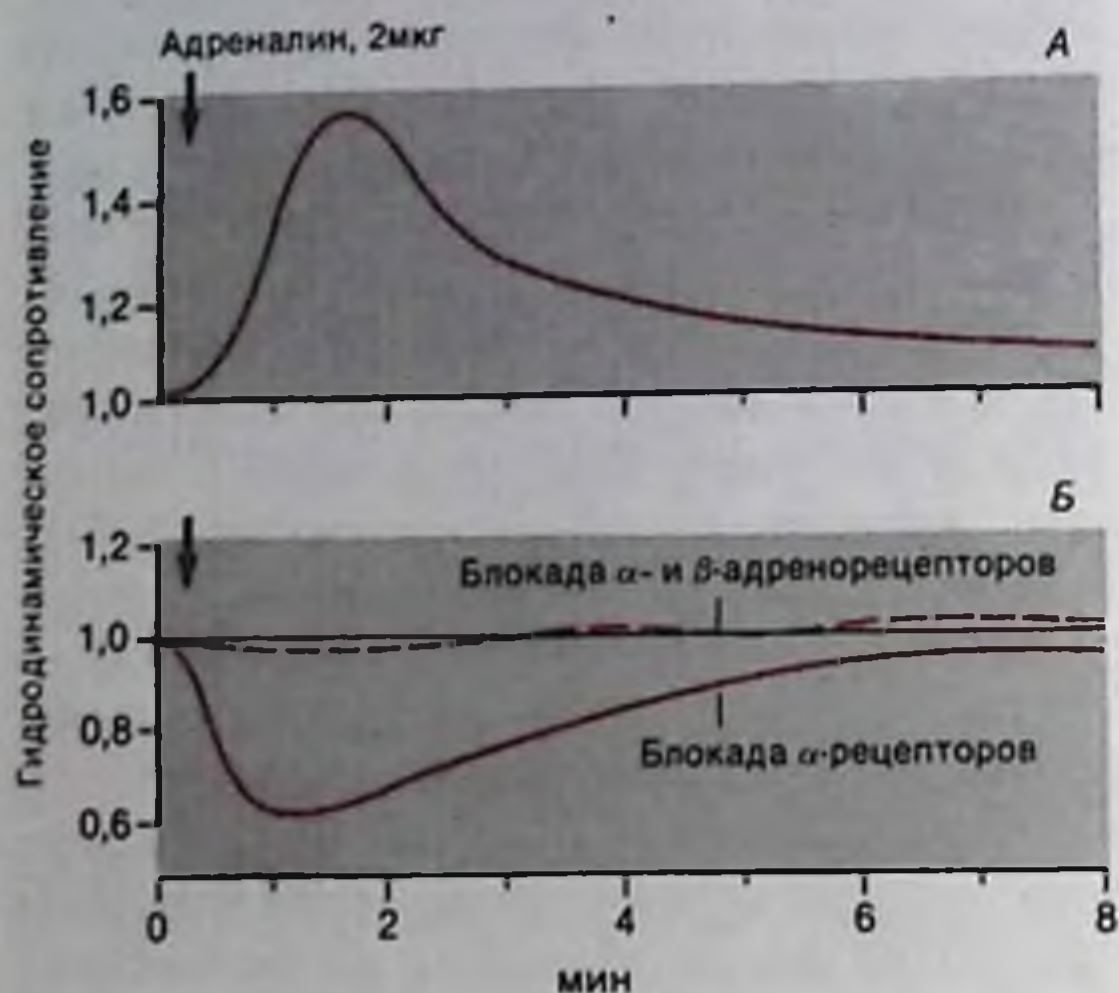


Рис. 6-4. Влияние α - и β -адреноблокаторов на изменение гидродинамического сопротивления в сосудах изолированной перфузируемой скелетной мышцы (по оси ординат), вызванное внутриартериальным введением адреналина (Schmidt-Vanderheyen, Koeperchen, Pflügers Arch., 298, 1-11, 1967).

β -Адренергический эффект с фармакологической точки зрения характеризуется следующими особенностями: 1) эффективность эквимоллярных доз изопротеренола, адреналина и норадреналина убывает в порядке $I > A \geq HA$; таким образом, синтетический катехоламин изопротеренол оказывает более выраженный β -адренергический эффект, чем естественные катехоламины; 2) эффект блокируется специфическими β -адреноблокаторами (рис. 6-3, Б) типа производного изопротеренола – дихлороизопротеренола (рис. 6-3, А).

Представление об α - и β -рецепторах дает рис. 6-4 на примере действия адреналина на артерии сосудов скелетных мышц. В гладкой мускулатуре этих сосудов содержатся оба типа рецепторов (табл. 6-1). Возбуждение α -рецепторов приводит к сужению сосудов, а возбуждение β -рецепторов – к их расширению (рис. 6-3, Б). При высоком уровне адреналина в крови мышечные сосуды су-

живаются в результате преобладания α -адренергического действия (рис. 6-4, А). После выключения α -рецепторов специфическим блокатором в ответ на введение адреналина наблюдается расширение мышечных сосудов (периферическое сопротивление снижается) (рис. 6-4, Б), обусловленное возбуждением одних β -рецепторов. После того как эти рецепторы также выключаются β -адреноблокаторами, адреналин практически не оказывает влияния на мышечные сосуды (рис. 6-4, Б). Полагают, что в физиологических условиях нормальный, достаточно низкий уровень адреналина в крови оказывает расширяющее действие на мышечные артерии в связи с преимущественным эффектом на β -рецепторы.

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

В табл. 6-1 указаны рецепторы, через которые опосредуется физиологический эффект катехоламинов на важнейшие органы. В связи с тем что норадреналин вызывает очень сильное возбуждение β -рецепторов миокарда, но лишь небольшую реакцию β -рецепторов гладких мышц сосудов, бронхов и трахеи, сердечные β -рецепторы называют рецепторами типа β_1 , а рецепторы сосудов и бронхов – β_2 . С уверенностью отнести все β -рецепторы организма к той или иной категории пока еще нельзя [10, 34, 44].

По-видимому, норадреналин и ацетилхолин не являются единственными медиаторами периферического отдела вегетативной нервной системы. В экспериментальных исследованиях было показано, что влияние вегетативных нервов на многие органы не исключается ни адренолитиче-

скими, ни холинолитическими препаратами. Так, у млекопитающих кожные сосуды, по-видимому, иннервируются постганглионарными сосудорасширяющими нейронами, высвобождающими в качестве медиатора *гистамин*. На гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта оказывают тормозный эффект постганглионарные парасимпатические нейроны, возможно выделяющие АТР. К другим веществам, которым приписывают функцию медиаторов пре- и постганглионарных симпатических нейронов либо модулирующее влияние на синаптическую передачу в вегетативной нервной системе (см. разд. 3.4), относятся *вещество Р* и другие *полипептиды*, *простагландин Е* и *серотонин*. Роль медиаторов вегетативной нервной системы пока еще убедительно не доказана ни для одного из этих веществ [2].

Мозговое вещество надпочечников. Общее действие адреналина и норадреналина

Мозговое вещество надпочечников представляет собой видоизмененные симпатические ганглии. С онтогенетической точки зрения клетки этого вещества *гомологичны* постганглионарным симпатическим нейронам. Преганглионарные волокна образуют на этих клетках возбуждающие холинергические синапсы (см. рис. 6-1). Выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников регулируется исключительно нервными влияниями. При возбуждении преганглионарных волокон у человека в кровоток обычно выбрасывается смесь катехоламинов, состоящая из адреналина (немногим более 80%) и норадреналина (чуть меньше 20%). У различных видов животных соотношение адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников значительно варьирует. Так, на долю норадреналина в мозговом веществе надпочечника кита приходится 70–80%; у кролика же надпочечники содержат почти исключительно адреналин. Эти два катехоламина вырабатываются различными клетками мозгового вещества; возможно, регуляция их высвобождения также осуществляется относительно независимо [12].

Катехоламины, выделяющиеся мозговым веществом надпочечников, действуют на те же эффекторные органы, что и постганглионарные симпатические нейроны. Однако в норме, по-видимому, они оказывают выраженное влияние лишь на те органы или участки органов, которые не иннервируются, либо слабо иннервируются симпатическими нервами (например, среднюю оболочку артерий; см. рис. 6-6, А, В). Действие катехоламинов крови на органы с богатой симпатической иннервацией (например, семявыносящий проток; см. рис. 6-6, Б, В), по-видимому, незначительно. Очевидно, катехоламины мозгового вещества надпочечников участвуют главным образом в регуляции обменных процессов. Они усиливают высвобождение *свободных жирных кислот* из подкожной жировой ткани и образование *глюкозы* и *лактата* из гликогена (см. табл. 6-1). Таким образом, катехоламинам мозгового вещества надпочечников следует приписывать функцию главным образом *метаболических гормонов* (см. разд. 29.3). Эти метаболические эффекты катехоламинов опосредованы преимущественно β -рецепторами (см. табл. 6-1).

У человека в состоянии покоя из мозгового вещества надпочечников выделяется приблизительно 8–10 нг катехоламинов на 1 кг веса в 1 мин. Эта величина обусловлена исходным тонусом преганглионарных симпатических волокон; таким образом, высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников зависит от влияний ЦНС. При таких *экстремальных состояниях*, как кровопотеря, гипотермия, гипогликемия, гипоксия, ожоги или большая физическая нагрузка, скорость высвобождения катехоламинов увеличивается. В последнем случае благодаря влияниям симпатической нервной системы, опосредованным выделением катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, увеличивается доставка кислорода и окисляемых веществ к скелетным мышцам, сердцу и головному мозгу. Через β -адренорецепторы катехоламины мозгово-

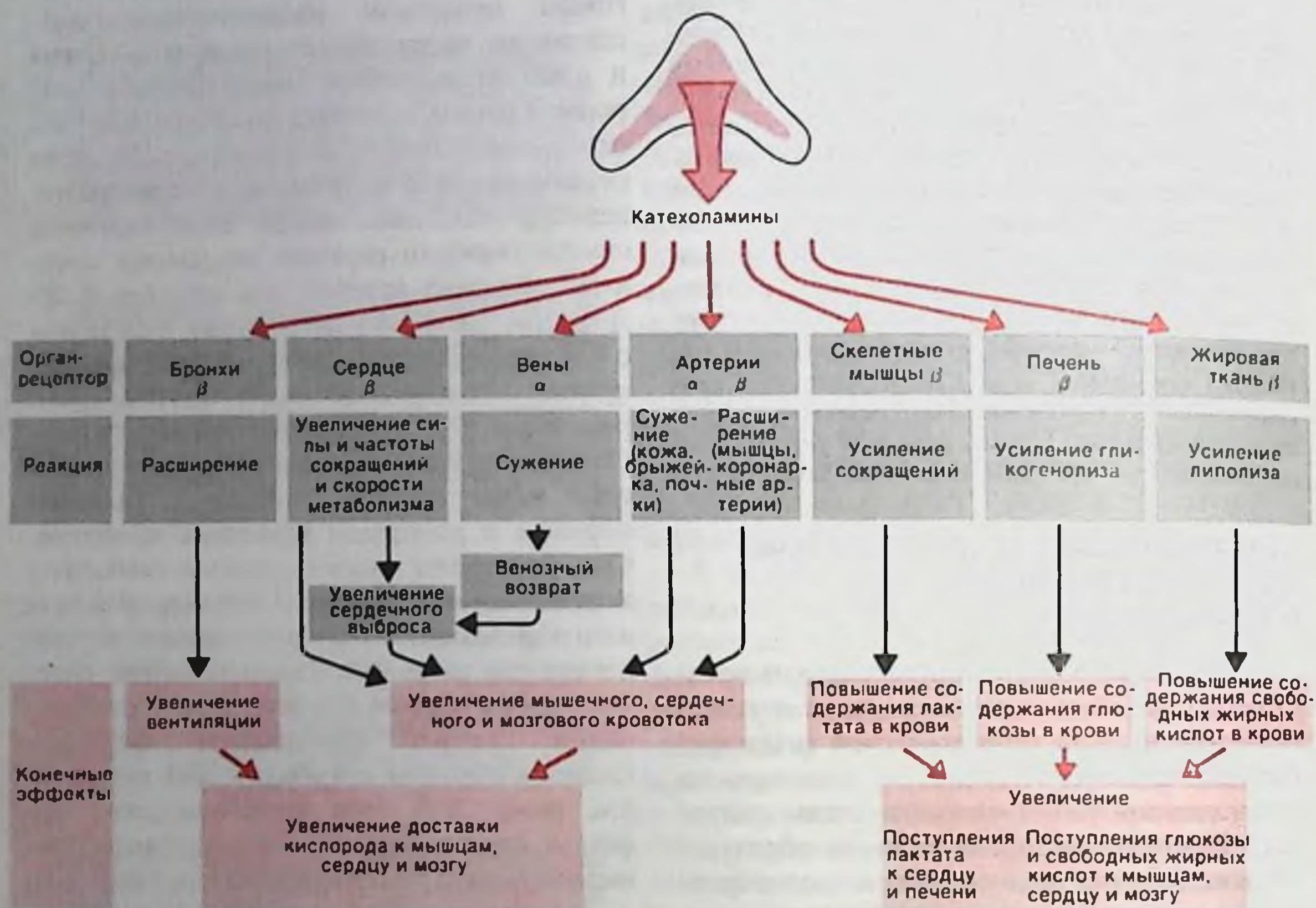


Рис. 6-5. Влияние адреналина из мозгового вещества надпочечников на различные органы.

го слоя вызывают повышение содержания свободных жирных кислот, глюкозы и лактата в крови. Кроме того, при действии адреналина на β -рецепторы происходит расширение артерий скелетных мышц и сердца (рис. 6-5). Одновременно (главным образом в связи с возбуждением постганглионарных симпатических нейронов) возрастает сердечный выброс, наступает генерализованное сужение вен, а также артерий кожи и внутренних органов; бронхи при этом расширяются. Все эти эффекты могут быть опосредованы либо α -, либо β -рецепторами (рис. 6-5) [12].

Главным фактором, влияющим на деятельность мозгового вещества надпочечников, служит (кроме описанных выше экстре-

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

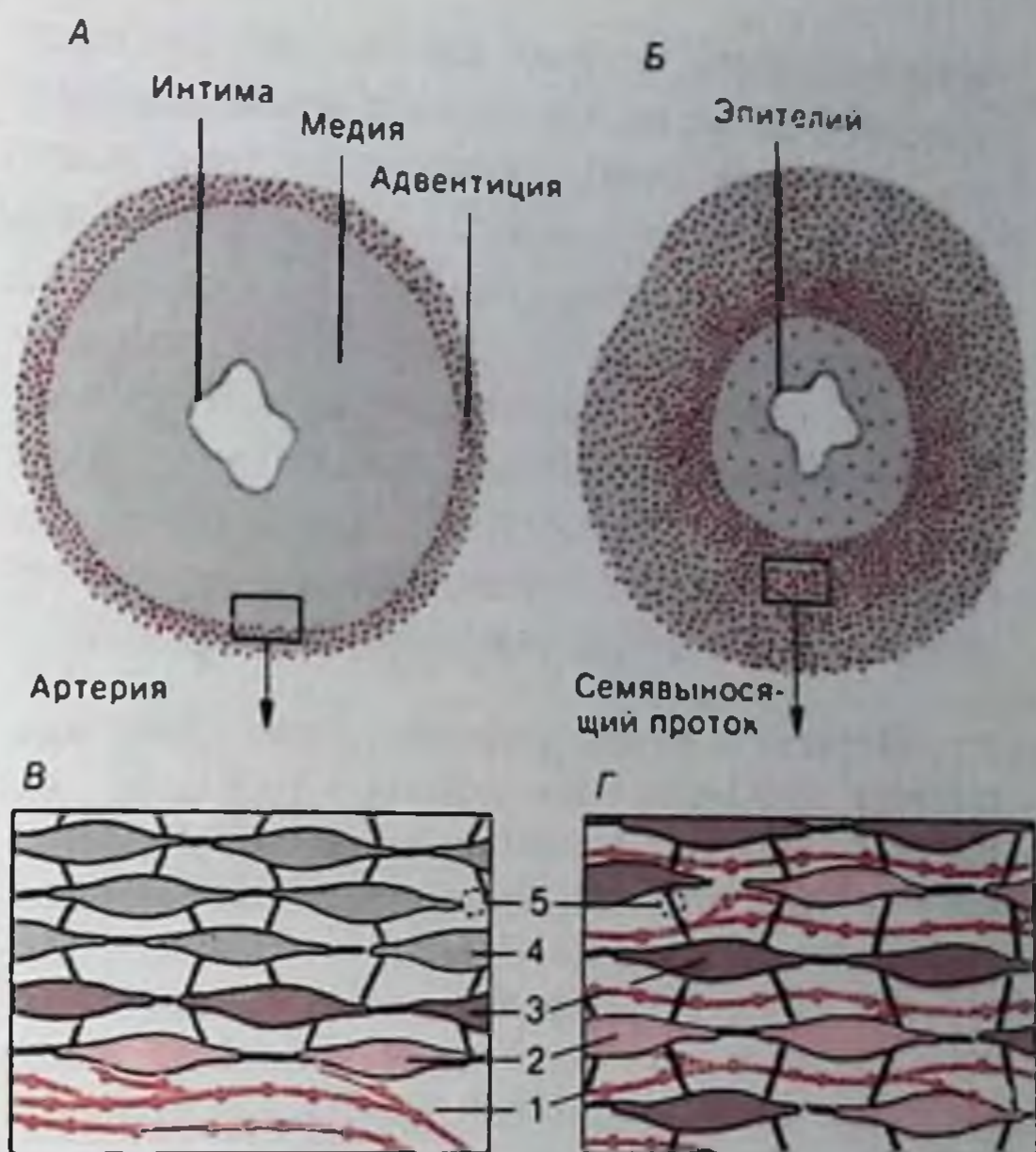
Реакции эффекторных органов на экстре-

мальные воздействия и сильный эмоциональный стресс, связанные с возбуждением постганглионарных симпатических нейронов и мозгового вещества надпочечников, могут быть названы стрессовыми реакциями. При таких реакциях одинаково вовлекаются почти все отделы симпатической нервной системы, и в связи с этим можно говорить о симпатoadrenalовой системе [4]. Такое общее возбуждение всей симпатической нервной системы при внешних и внутренних экстремальных условиях связано главным образом с влиянием гипоталамуса.

Хирургическое удаление периферической симпатической нервной системы у животного (например, у кошки или собаки) не приводит к тяжелым нарушениям его нормальной жизнедеятельности в покое. Однако такое животное теряет возможность приспосабливаться к экстремальным нагрузкам, так как механизм быстрой доставки больших количеств кислорода, глюкозы и свободных жирных кислот к головному мозгу, сердцу и скелетным мышцам исключается (рис. 6-5). Кроме того, десимпатизированные животные утрачивают нормальные приспособительные реакции на температурные воздействия [4].

Синаптическая организация периферического отдела вегетативной нервной системы

Адренергический нейрон. Нейроэффекторная передача. Большинство адренергических нейронов обладает длинными тонкими аксонами (рис. 6-1), многократно ветвящимися в органах и образующих так называемые адренергические сплетения. Согласно подсчетам, общая длина конечных ветвей такого нейрона может достигать 10–30 см. На этих ветвях имеются многочисленные (250–300 на 1 мм) расширения, в которых синтезируется, запасается и инактивируется норадреналин. При возбуждении адренергических нейронов норадреналин высвобождается из этих расширений во внеклеточное пространство. Поскольку при этом норадреналин выбрасывается из большого



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

Рис. 6-6. Нейроэффекторная передача в периферическом отделе вегетативной нервной системы. Распределение адренергических окончаний (показано красным) в гладкомышечных слоях артерии уха кролика (А, В) и семявыносящего протока (Б, Г) [3].

количества расширений, возбуждение адренергических нейронов действует не столько на одиночные гладкомышечные клетки, сколько на всю гладкомышечную ткань в целом. Отдельные гладкомышечные волокна соединяются друг с другом посредством контактов с низким электрическим сопротивлением (рис. 6-6). Благодаря таким «плотным контактам», или нексусам, постсинаптические потенциалы и потенциалы действия могут электротонически передаваться от клетки к клетке (на рис. 6-6, В и Г – клетки с прямой связью). Более удаленные клетки возбуждаются лишь под влиянием потенциалов действия,

возникающих в том случае, когда постсинаптические потенциалы в непосредственно иннервируемых гладкомышечных клетках превышают уровень порога. Потенциалы действия распространяются в виде волны возбуждения по всей гладкомышечной ткани (рис. 6-6, В, Г, клетки с непрямой связью). Таким образом, деполяризация нескольких гладкомышечных клеток под действием медиатора приводит к одновременному сокращению всего гладкомышечного органа.

Плотность иннервации различных гладкомышечных органов значительно колеблется. На клетках органов, характеризующихся особенно богатой иннервацией, имеются прямые нервно-мышечные соединения. В таких соединениях расстояние между расширением симпатического аксона и мембраной гладкомышечной клетки равно примерно 20 нм (рис. 6-6, Б, Г). Примером подобных органов могут быть семенной проток и ресничная мышца. В этом случае гладкомышечные клетки находятся целиком под нервным контролем; катехоламины крови на них, как правило, не действуют. Напротив, в большинстве кровеносных сосудов иннервируются почти исключительно адвентициальная оболочка и лишь внешние слои средней оболочки (расстояние между расширениями аксонов и гладкомышечными волокнами в нервно-мышечных соединениях сосудистой стенки составляет примерно 80 нм или более). На большую часть гладких мышц средней оболочки симпатические нервы оказывают не прямое влияние, опосредованное электротоническими воздействиями (рис. 6-6, А, В). В результате такого неравномерного распределения иннервации на мускулатуру сосудов оказывают значительное влияние катехоламины, диффундирующие из крови в их стенки, так как эти катехоламины не инактивируются путем захвата расширениями симпатических волокон (см. разд. 3.4).

На гладкие мышцы, прямая иннервация которых со стороны постганглионарных симпатических аксонов либо слабо выражена, либо отсутствует в связи с большим нервно-мышечным расстоянием, катехоламины крови оказывают более сильное действие. Примером могут быть гладкомы-

шечные волокна крупных артерий эластического типа, циркулярных и продольных мышечных слоев кишечника и мускулатуры матки [3].

Гиперчувствительность вегетативных эффекторов после денервации. Органы, иннервируемые вегетативной системой, могут в какой-то мере атрофироваться от бездействия, но не подвергаются дегенерации при гибели снабжающих их нервов. Спустя 2–30 дней (для разных органов – по-разному) после денервации развивается гиперчувствительность органов к медиаторам вегетативной нервной системы и веществам медиаторного типа. Так, если разрушить симпатическую иннервацию зрачка животного путем удаления верхнего шейного ганглия, то в начале будет наблюдаться сужение зрачка в результате преобладания парасимпатического тонуса (табл. 6-1). Через несколько недель зрачок вновь расширяется, причем степень его расширения увеличивается при эмоциональном возбуждении. Это явление связывают с гиперчувствительностью, или *сенситизацией*, денервированной мышцы, расширяющей зрачок, к адреналину и норадреналину, выделяемым мозговым веществом надпочечников. При эмоциональном возбуждении и испуге содержание этих веществ в крови повышается.

Механизм денервационной гиперчувствительности до конца не ясен. Возможно, он связан с изменениями электрофизиологических свойств, способности связывать кальций и кальциевой проницаемости мембран клеток денервированных органов. Все эти изменения наступают в результате того, что медиаторы, выделяющиеся постганглионарными нейронами, перестают оказывать свое действие. Денервационную гиперчувствительность можно считать проявлением *адаптации чувствительности вегетативных эффекторов к уровню активности иннервирующих их постганглионарных нейронов*. Если этот уровень постоянно понижен, то чувствительность эффектора повышается, и наоборот [33].

Чувствительность нейронов центральной нервной системы к соответствующим медиаторам и веществам аналогичного типа действия также повышается после их денервации. Так, после дегенерации дофаминергического пути от черной субстанции к полосатому телу, наступающей при болезни Паркинсона, нейроны полосатого тела сенситизируются к дофамину и его аналогам (например, апоморфину; см. рис. 6-30). В связи с этим некоторые симптомы болезни Паркинсона успешно лечатся при помощи предшественника дофамина — L-ДОФА. Эффект этого вещества, возможно, связан с тем, что он в относительно низких концентрациях возбуждает сенситизированные нервные клетки полосатого тела [58].

Симпатические ганглии. Как уже указывалось, передача возбуждения от преганглионарных нейронов к постганглионарным в симпатических ганглиях осуществляется при помощи ацетилхолина (рис. 6-2). На каждом постганглионарном нейроне конвергирует множество преганглионарных аксонов, и, с другой стороны, ветви каждого преганглионарного аксона дивергируют к нескольким постганглионарным нейронам. Степень такой конвергенции и дивергенции чрезвычайно широко варьирует у животных разных видов и в разных симпатических ганглиях. Постганглионарных нейронов обычно значительно больше, чем преганглионарных аксонов. Так, в состав верхнего шейного ганглия человека входит миллион постганглионарных нервных клеток, к которым подходит 10 тысяч преганглионарных волокон; таким образом, каждый преганглионарный аксон снабжает по меньшей мере 100 постганглионарных нейронов. Дивергенция и конвергенция обеспечивают высокий фактор надежности проведения возбуждения в ганглиях. Большую роль играет пространственная и временная суммация постсинаптических потенциалов, так как одиночные импульсы, поступающие по преганглионарным волокнам, обычно не могут вызвать сверхпороговые постсинаптические потенциалы в постганглионарных нейронах.

Постсинаптическое действие ацетилхолина заключается не только в *никотиноподобном эффекте*, обеспечивающем передачу возбуждения в симпатическом ганглии, но также в генерации медленно нарастающих длительных деполяризующих и гиперполяризующих постсинаптических потенциалов. Эти *медленные синаптические потенциалы* связаны главным образом с *мускариноподобным эффектом* ацетилхолина. Возможно, что гиперполяризующие потенциалы опосредованы вставочными катехоламинергическими нейронами симпатических ганглиев. Функциональное значение медленных постсинаптических потенциалов до сих пор неизвестно. Не исключено, что они участвуют в регуляции возбудимости постганглионарных нейронов, т. е. порога возникновения в них потенциалов действия. В этом случае симпатические ганглии следует считать простейшими *интегративными центрами* [9, 52].

Интрамуральные ганглии. Энтеральная нервная система. Нормальная деятельность желудочно-кишечного тракта сохраняется даже после перерезки симпатических и парасимпатических путей. В этих условиях координированная моторика пищеварительного тракта (перистальтика, ритмическая сегментация, маятникообразные движения и т. д.; см. разд. 26.1) обеспечивается рефлекторными дугами, замыкающимися в пределах *мышечного и подслизистого сплетений* в стенках пищеварительных органов. Долгое время эти сплетения считались третьим отделом вегетативной нервной системы, или *энтеральной нервной системой* [2]. Возбуждение афферентных нейронов кишечной стенки под действием пищевого комка приводит к возникновению рефлексов, при которых этот комок продвигается в каудальном направлении путем сокращения мускулатуры орального участка кишки и одновременного расслабления анального участка. Дуги этих двух рефлексов, обуславливающих перистальтику (см. разд. 26.1), лежат в пределах стенки кишечника (рис. 6-7, *средняя часть*). Тормозные нейроны этих дуг не являются ни холинергическими, ни адренергическими; возможно, их медиатором служит АТР (см. рис. 6-7). Возбуждающие нейроны выде-

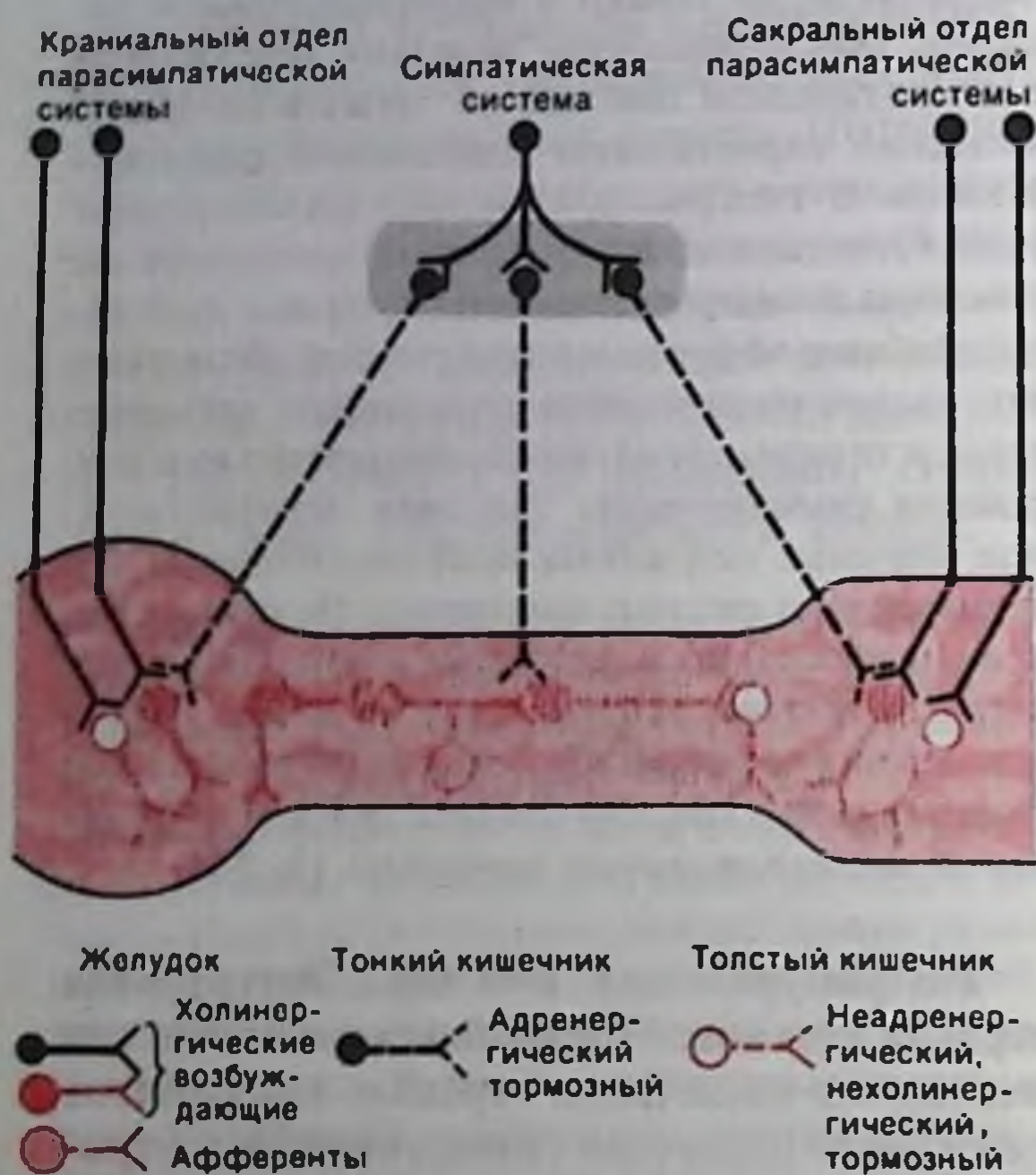


Рис. 6-7. Схема иннервации мускулатуры кишечника [32].

ляют ацетилхолин, хотя не исключено, что их действие может быть опосредовано и другими медиаторами типа серотонина.

Действуя на энтеральную нервную систему, парасимпатические и симпатические волокна модулируют активность желудочно-кишечного тракта (рис. 6-7). Возможно, преганглионарные парасимпатические нейроны возбуждают не только постганглионарные нервные клетки, оказывающие положительный эффект на моторику кишечника, но также тормозные нейроны (рис. 6-7). Симпатические постганглионарные нейроны оказывают весьма незначительное прямое действие на гладкие мышцы кишечника, не относящиеся к сфинктерам. Эти нейроны *тормозят* холинергические парасимпатические постганглионарные нейроны, а также могут подавлять высвобождение медиатора из пресинаптических окончаний преганглионарных парасимпатических

нейронов (см. ниже). Таким образом, симпатические нервы модулируют приток импульсов от ЦНС к энтеральной нервной системе по парасимпатическим путям и тем самым влияют на моторику кишечника (рис. 6-7). (Торможение постганглионарных парасимпатических нейронов постганглионарными симпатическими волокнами имеет место также в ганглиях мочевого пузыря [32].)

Пресинаптическая регуляция выделения медиаторов. Медиаторы автономной нервной системы оказывают не только постсинаптический эффект на мембраны эффекторных органов и постганглионарных нейронов. Они влияют также на высвобождение медиаторов из самих пресинаптических окончаний. Эти *пресинаптические эффекты* медиаторов опосредованы адренергическими и холинергическими рецепторами пресинаптических окончаний.

При действии норадреналина на пресинаптические α -адренорецепторы выделение медиатора падает, а при возбуждении пресинаптических β -рецепторов — возрастает (рис. 6-8, А). Возможно, в физиологических условиях значительное повышение концентрации норадреналина в синаптической щели при сильном возбуждении постганглионарных нейронов приводит к торможению выделения норадреналина вследствие активации пресинаптических α -рецепторов (*отрицательная обратная связь*). Напротив, при низкой концентрации норадреналина (в условиях слабого возбуждения постганглионарных нейронов) выброс этого медиатора, по-видимому, увеличивается в результате возбуждения β -рецепторов (*положительная обратная связь*). Физиологическое значение этой положительной обратной связи спорно.

В органах, иннервируемых и симпатическими, и парасимпатическими волокнами (например, в сердце, мышцах бронхов и желудочно-кишечном тракте), может наблюдаться реципрокное торможение высвобождения медиаторов из адренергических

и холинергических пресинаптических окончаний (рис. 6-8, Б). Показано, что при одновременном возбуждении симпатических и парасимпатических сердечных нейронов выделение ацетилхолина последними уменьшается. Этот эффект опосредован возбуждением α -адренорецепторов, расположенных на пресинаптических холинергических окончаниях (рис. 6-8, Б). Вместе с тем возбуждение парасимпатических сердечных нейронов приводит к снижению выделения норадреналина постганглионарными симпатическими нейронами. В осуществлении этого тормозного эффекта принимают участие мускариновые холинорецепторы (см. разд. 6.1 и рис. 6-8, Б). Эти тормозные взаимодействия между холинергическими и адренергическими пресинаптическими окончаниями свидетельствуют о том, что антагонизм между двумя отделами вегетативной нервной системы может проявляться на уровне пресинаптических волокон [43, 57].

В фармакологических работах было показано, что в периферическом отделе вегетативной нервной системы существуют пресинаптические и постсинаптические рецепторы, не относящиеся к холино- и адренорецепторам. К ним относятся рецепторы дофамина, опиатов, ангиотензина и других пептидов и простагландина Е. Возможно, что все эти рецепторы не играют какой-либо роли в физиологических условиях, хотя они имеют большое значение для *медикаментозной терапии*. Все виды рецепторов, обнаруженные в вегетативной нервной системе, были также найдены в пре- и постсинаптических мембранах нейронов ЦНС. В последнем случае эти рецепторы имеют большое физиологическое значение для регуляции нервных процессов, а также представляют собой точку приложения действия многих нейротропных веществ.

Аксон-рефлекс. Антидромное возбуждение тонких волокон от кожных болевых рецепторов в результате раздражения периферического отрезка перерезанного дорсального корешка или ортодромное раздражение этих волокон под действием болевого раздражения кожи (также при перерезанных дорсальных корешках) приводит к *расширению сосудов* и *покраснению области* кожи, иннервируемой данными волокнами. Этот

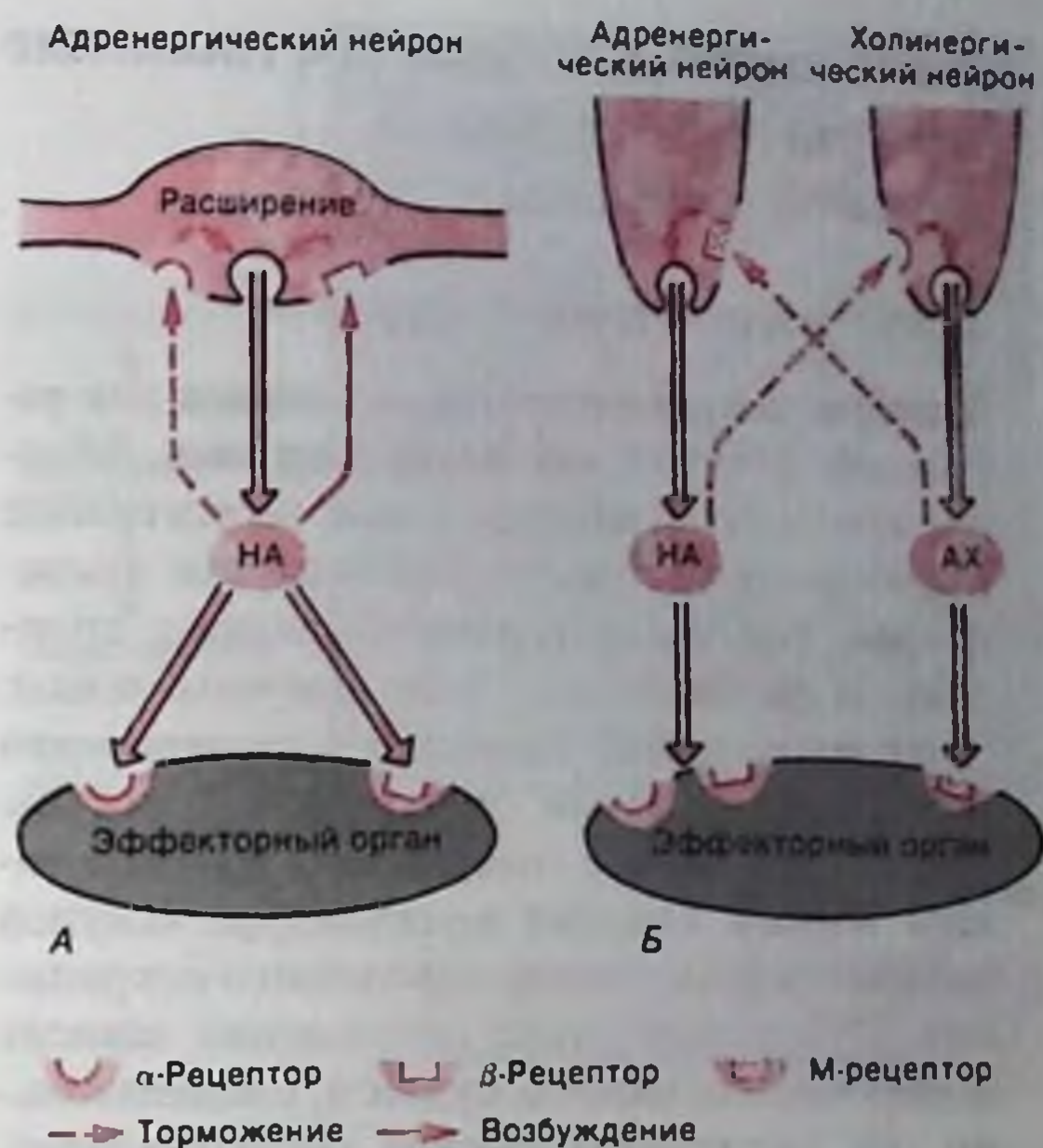


Рис. 6-8. Пресинаптическая медиаторная регуляция высвобождения медиаторов. НА – норадреналин, АХ – ацетилхолин.

эффект сохраняется после дегенерации симпатических волокон кожных сосудов и удалении спинного мозга. После разрушения тонких афферентных волокон от рецепторов кожи он исчезает. Эти данные позволили заключить, что эфферентные коллатерали от чувствительных болевых волокон иннервируют кожные сосуды и что при возбуждении этих коллатералей сосуды расширяются. В связи с этим такой рефлекс называют *аксон-рефлексом*. В пользу его существования говорят только изложенные выше косвенные данные; при гистологических исследованиях соответствующие структуры пока не обнаружены. Возможно и другое объяснение аксон-рефлекса: не исключено, что возбуждение афферентных волокон от болевых рецепторов кожи приводит к выделению сосудорасширяющих веществ типа АТР или вещества Р из мембран рецепторов. Подобные вещества обнаружены в окончаниях тонких афферентных кожных волокон, и концентрация их в этих окончаниях снижается при возбуждении рецепторов. При таком объяснении отпадает необходимость предполагать, что от афферентных волокон отходят эфферентные коллатеральные ветви [28].

6.2 Спинномозговые и стволовые центры вегетативной нервной системы

Тонус вегетативных нервов

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

На рис. 6-9 изображена схема тонических влияний постганглионарных нейронов на сосудистое сопротивление. Видно, что гидродинамическое сопротивление артериального русла лапы кошки возрастает при увеличении частоты раздражения поясничного отдела симпатического ствола. Периферическое сопротивление, равное сопротивлению покоя *in vivo*, соответствует частоте раздражений порядка *двух стимулов в секунду*. Снижение частоты раздражения приводит к вазодилатации и уменьшению периферического сопротивления; повышение же частоты стимуляции сопровождается вазоконстрикцией и увеличением периферического сопротивления. После фармакологического или хирургического выключения тонуса сосудосуживающих нервов на величину периферического сопротивления продолжают оказывать влияние только спонтанные со-

6. ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

кращения гладких мышц сосудов (базальный многогенный тонус) и катехоламины крови (норадреналин и адреналин). На рис. 6-9 красным изображены физиологические границы, в пределах которых кровоток может изменяться под действием сосудосуживающих нервов (см. также рис. 18-26).

Аналогичным образом регулируется функция многих органов. Тонус покоя периферических вегетативных нейронов можно измерить либо непрямыми методами (например, путем оценки реакции эффекторного органа при электрическом раздражении вегетативных нервов), либо посредством прямой регистрации активности пре- и постганглионарных нейронов. Величина этой активности колеблется от 0,1 Гц до 5 Гц; в кожных и мышечных сосудах она составляет, по-видимому, около 2 Гц. Очевидно, уровень тонической активности вегетативных нервов соответствует физиологическим свойствам гладких мышц. Поскольку сокращение этих мышц характеризуется длительностью и медленным нарастанием и расслаблением, низкочастотная тоническая импульсация в вегетативных нервах приводит к постоянному небольшому сокращению (тонусу) гладкомышечных структур [8].

Природа тонуса вегетативных нервов. В настоящее время о причинах тонической активности пре- и постганглионарных нейронов известно мало. Она частично обусловлена постоянным притоком в ЦНС афферентных импульсов от висцеральных и соматических рецепторов; так, импульсация в эфферентных парасимпатических сердечных волокнах снижается после перерезки афферентных волокон от барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса. Вместе с тем тонус вегетативных нервов может быть связан со способностью некоторых нейронов ЦНС к спонтанной деполяризации, так как этот тонус сохраняется даже в условиях полного выключения чувствительных сигналов. Окончательно не выяснено, какие образования ЦНС отвечают за тонус вегетативных нервов; полагают, что основной такой структурой служит продолговатый мозг.

Спинальные вегетативные рефлексы

Сегментарная организация вегетативных рефлексов. По аналогии с соматосенсорной системой, в которой общим конечным путем считаются мотонейроны (см. разд. 5.2), общим конечным путем вегетативной нервной системы можно с некоторыми оговорками (см. разд. 6.1) считать преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны. В области этих нейронов происходит интеграция спинальных и супраспинальных возбуждающих и тормозных сигналов. Тела преганглионарных нейронов симпатической нервной системы и крестцового отдела парасимпатической системы образуют *интермедиолатеральные ядра боковых рогов* спинного мозга, выдающихся в белое вещество в латеральном направлении. Тела вегетативных нейронов имеют овальную форму; они мельче соматических мотонейронов и более многочисленны. Аfferентные и вегетативные эfferентные структуры, синаптически связанные на уровне сегментов спинного мозга, образуют *дугу вегетативного рефлекса*. В отличие от дуги моносинаптического рефлекса растяжения даже простейшие спинальные вегетативные рефлексы, по-видимому, не содержат прямых переключений аfferентных волокон (висцеральных и соматических) на преганглионарных нейронах; самый короткий путь между этими структурами включает два синапса. Таким образом, в дуге вегетативного рефлекса между аfferентными и постганглионарными нейронами имеется по меньшей мере три синапса (рис. 6-10), два из которых лежат в сером веществе спинного мозга, а один — в вегетативном ганглии.

Спинномозговой отдел симпатической нервной системы имеет черты сегментарной, или метамерной, организации. Сигналы к преганглионарным нейронам какого-либо сегмента поступают по спинальным чувствительным волокнам, входящим в спинной мозг преимущественно на уровне этого же сегмента. Реакции сегментарных



Рис. 6-9. Зависимость гидродинамического сопротивления в сосудах скелетных мышц задней конечности кошки (по оси ординат) от частоты надпороговых электрических раздражений преганглионарных волокон поясничного отдела симпатического ствола. Область, закрашенная красным, соответствует пределам колебаний полученных данных (Mellander, Acta physiol., scand., 50, suppl. 176, 1-86, 1960).

преганглионарных волокон на электрическое раздражение дорсальных корешков более выражены в том случае, если оно приходится на корешки одноименных сегментов, и уменьшаются при стимуляции корешков соседних сегментов. Выраженность рефлекторных реакций, в которых участвуют супраспинальные пути, в отличие от сегментарных, рефлексов не зависит от того, раздражаются ли прилежащие или более отдаленные дорсальные корешки [40, 54].

Для чувствительной и вегетативной иннервации некоторых органов характерна довольно четкая сегментарная организация. Аfferентные волокна от сердца и выделительных органов переключаются в пределах

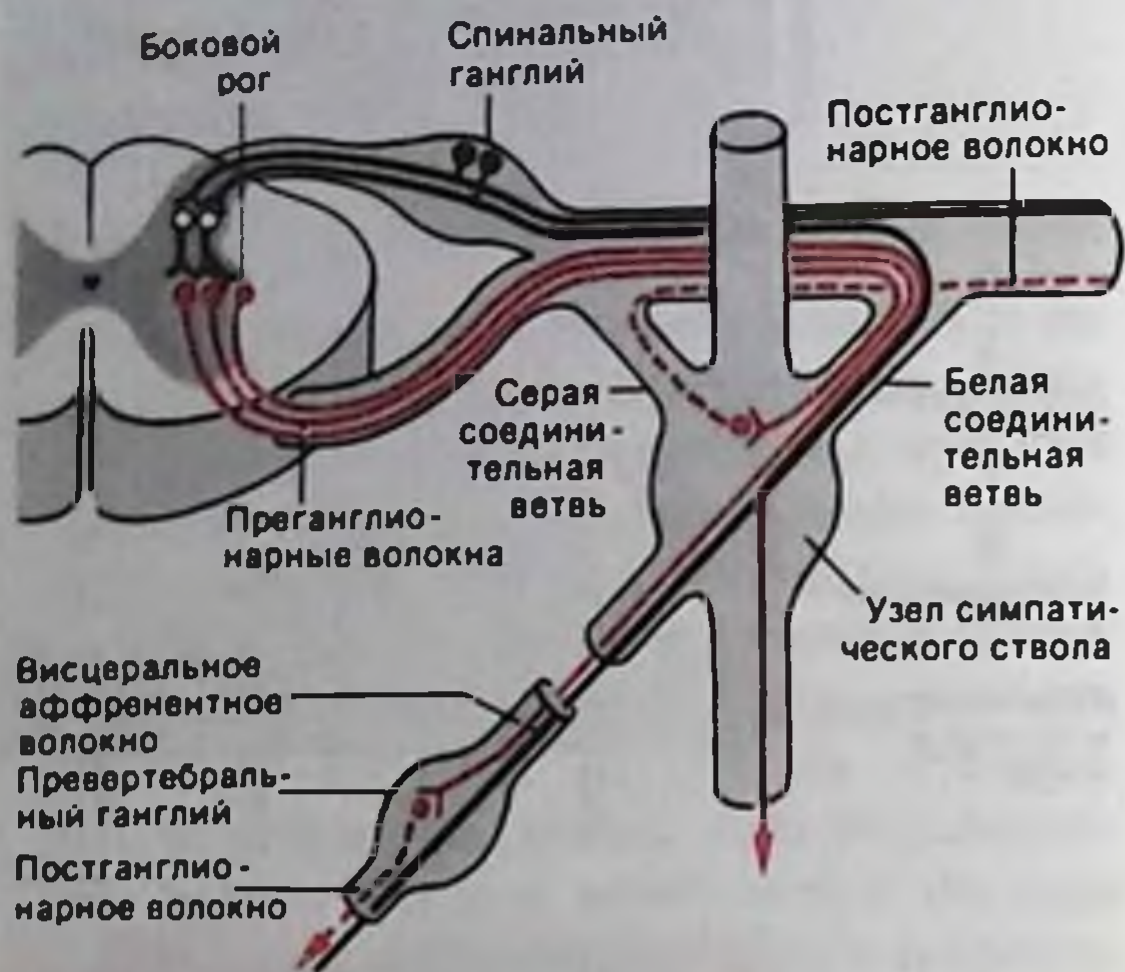


Рис. 6-10. Строение спинальной вегетативной рефлекторной дуги (Ranson, Clark, The Anatomy of the Nervous System, Saunders, 1959).

сегментов спинного мозга на преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны, иннервирующие эти же органы (кишечно-кишечные рефлексy, рис. 6-11; кардиокардиальные рефлексy; эвакуаторные рефлексy, см. разд. 6.3). Возможно, что существуют подобные сегментарные спинальные рефлексy и для других внутренних органов.

С проявлениями сегментарной организации вегетативной иннервации внутренних органов можно столкнуться и в клинике. При заболеваниях этих органов (например, холецистите или аппендиците) возникает напряжение мускулатуры в области, соответствующей локализации патологического процесса и, кроме того, наблюдается покраснение участка кожи (дерматома), иннервируемого афферентами и эфферентами одноименного сегмента спинного мозга. Покраснение кожи обусловлено тормозным действием афферентных волокон от пораженного органа на симпатические сосудосуживающие кожные волокна того же сегмента (рис. 6-11 – рефлекторная дуга 3). Защитное же напряжение мышц брюшной стенки

(дефанс) связано с возбуждающим действием этих чувствительных волокон на мотонейроны (рис. 6-11 – рефлекторная дуга 2). Вместе с тем раздражение терморцепторов кожи через симпатические нейроны приводит к торможению активности внутренних органов, иннервируемых из одноименных сегментов (рис. 6-11 – рефлекторная дуга 1).

Важным диагностическим подспорьем для врача служит повышение тактильной (гиперестезия) и болевой (гипералгезия) чувствительности в ограниченных участках кожи, наблюдающееся при заболеваниях внутренних органов. Возможно, что болевые и неболевые кожные афферентные волокна и висцеральные афференты, принадлежащие определенному сегменту спинного мозга, конвергируют на одних и тех же нейронах спиноталамического пути (см. разд. 10.5). При этом в какой-то степени теряется информация о том, от каких внутренних органов поступило возбуждение, и кора головного мозга «приписывает» это возбуждение раздражению соответствующих областей кожи. Подобные кожные боли, наблюдающиеся при заболеваниях внутренних органов, называются отраженными болями, а области, где возникают эти боли, – зонами Гедда (см. рис. 10-21).

На рис. 6-12 изображены типичные зоны Гедда, соответствующие сердцу, печени, желчному пузырю, желудку и толстому кишечнику (в скобках указаны сегменты спинного мозга, в которые поступают соответствующие висцеральные афферентные волокна). Многие больные, страдающие заболеваниями этих органов (например, стенокардией, связанной с недостаточностью коронарного кровотока, холециститом, язвенной болезнью желудка), жалуются на боли в этих зонах, что помогает в диагностике.

Роль симпатической нервной системы в возникновении гиперпатий. У некоторых больных наблюдаются постоянные крайне неприятные жгучие боли, возникающие при обычных неболевых воздействиях на кожу. Эти боли появляются лишь

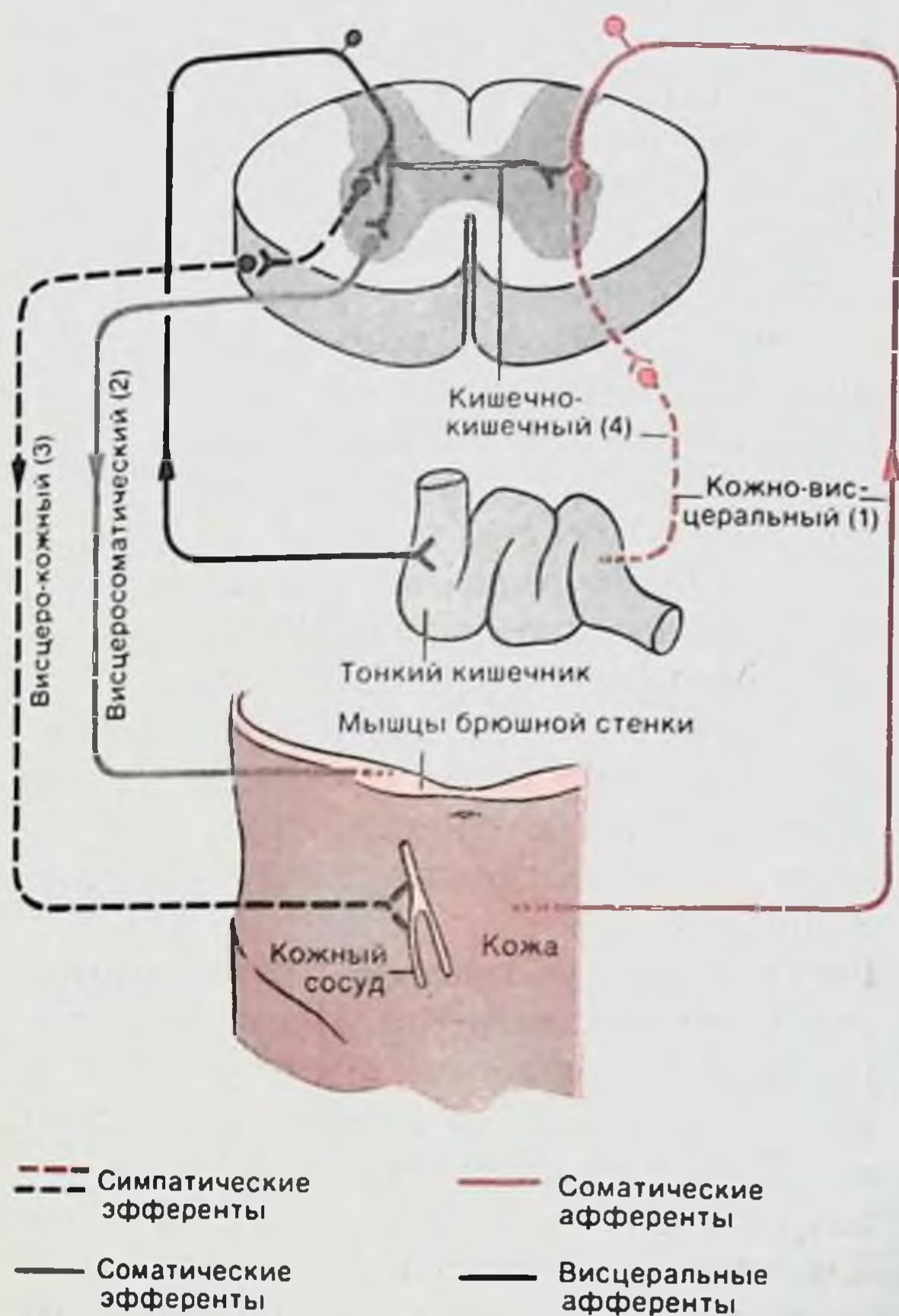


Рис. 6-11. Сегментарные спинальные рефлексы. Вставочные нейроны, расположенные между афферентными и эфферентными спинномозговыми нейронами, не изображены.

спустя длительный латентный период после воздействия и угасают также спустя некоторое время после его окончания; они распространяются на соседние области кожи и часто на всю конечность. Подобные явления носят название гиперпатии. Гиперпатия часто сопровождается гиперестезией, нарушениями сосудодвигательных реакций и потоотделения и в особенности трофическими расстройствами в пораженных тканях. Кожные покровы у таких больных могут быть истонченными, потливыми, холодными либо, наоборот, горячими; иногда наблюдаются трофические изменения подкожной жировой клетчатки

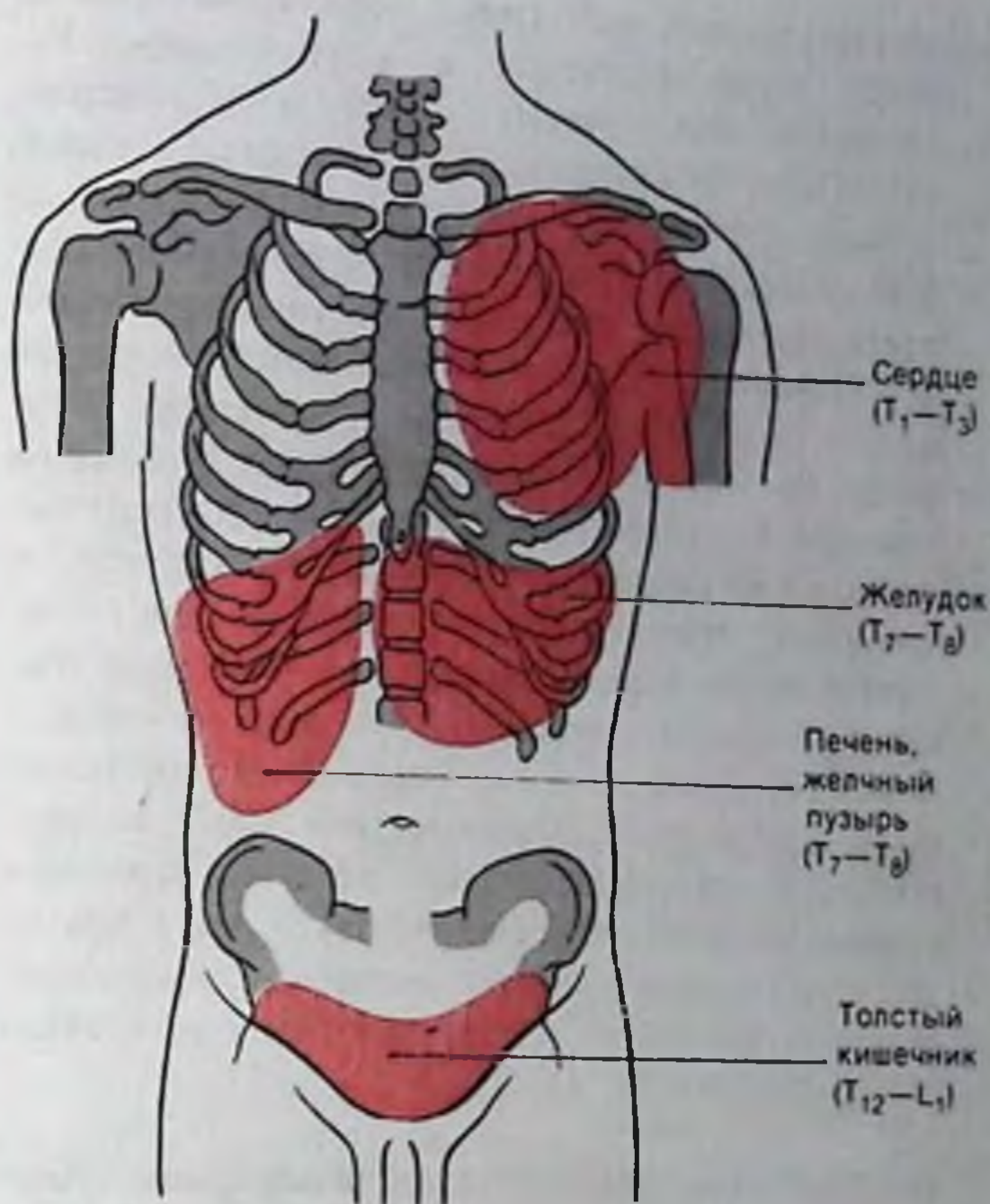


Рис. 6-12. Кожные зоны гипералгезии, соответствующие сердцу, желудку, толстому кишечнику, печени и желчному пузырю. В скобках указаны спинномозговые сегменты, в которые поступают афферентные волокна от того или иного органа. Изображенные здесь зоны примерно соответствуют зонам, приведенным на рис. 9-5 в соответствии с данными других исследователей (White C., Sweet W.H., Pain, Its Mechanism and Neurosurgical Control. Thomas, Springfield, Ill., 1955; Monnier M.(ed.), Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. II. Band. Phathophysiologie, Stuttgart, 1963).

и деминерализация костей. Подобные симптомы встречаются при огнестрельных ранениях с повреждением нервных стволов или же после травм конечностей в отделах, расположенных дистальнее места травмы. В невропатологии различные проявления таких состояний называют каузальгией, синдромом Зудека, посттравматическим болевым синдромом, рефлекторной симпатической дистрофией и т. д. Блокада симпатической иннервации пораженных конечностей, произведенная либо путем нарушения проведения в симпатическом стволе, либо препаратами, опустошающими запасы норадреналина в окончаниях симпати-

ческих волокон, либо хирургической симпатектомией, часто приводит к исчезновению постоянных нестерпимых болей и улучшению вегетативной иннервации и трофики тканей. В связи с этим считают, что хронические боли при гиперпатии обусловлены влияниями эфферентных адренергических симпатических нейронов. Однако о механизмах гиперпатии и сопровождающих ее вегетативных и трофических нарушений мы можем лишь догадываться. Возможно, что при нарушении поступления афферентных сигналов возрастает тонус симпатических нервов, что может приводить к возбуждению или повышению возбудимости рецепторов толстых и тонких афферентных волокон. Это в свою очередь может сопровождаться аномальными реакциями таких волокон на обычные неболевые воздействия. В результате обработка информации в спинном мозге может нарушаться, что и приводит, возможно, к возникновению патологических болевых ощущений и расстройствам вегетативной регуляции [1, 18, 21, 46].

Вегетативные рефлексy после перерыва спинного мозга. Перерыв спинного мозга приводит к параличу в тех областях тела, которые находятся ниже места травмы (см. разд. 5.2). При этом у человека вегетативные рефлексy в соответствующих отделах исчезают на 1–6 месяцев. В течение первых одного-двух месяцев кожа в этих областях сухая и покрасневшая, поскольку тонус симпатических волокон, иннервирующих потовые железы и сосуды, сильно снижен. В дальнейшем в течение нескольких месяцев наблюдается постепенное усиление сосудосуживающих и потоотделительных соматосимпатических рефлексy в ответ на болевые или безболевые раздражения кожи; в конечном счете это усиление приводит к гиперрефлексии. На этой стадии раздражение кожи часто сопровождается обильной потливостью в областях, иннервируемых изолированным отделом спинного мозга. Сокращение мускулатуры мочевого пузыря или мышц-сгибателей (спазм сгибателей), а также растяжение прямой кишки может рефлекторно приводить к генерализованному сужению сосудов, сопровождающемуся опасным повышением артериального да-

вления, выбросу катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, пилоэрекции и потоотделению. Рефлексy эвакуации мочевого пузыря и толстого кишечника (см. разд. 6.3) также восстанавливаются лишь спустя длительное время после перерыва спинного мозга [1, 41]. Исчезновение вегетативных спинальных рефлексy является одним из проявлений спинального шока (см. разд. 5.2). Возможно, что оно связано с перерывом нисходящих путей от ствола мозга, оказывающих регуляторное влияние на эти рефлексy. Поскольку такие нисходящие влияния более выражены у приматов, чем у низших позвоночных (например, у лягушки), торможение спинальных рефлексy после перерыва спинного мозга у приматов глубже и длительнее. В механизмах спинального шока, возможно, играет роль развитие новых синаптических контактов в спинном мозге.

Регуляторная активность изолированного спинного мозга человека. После исчезновения явлений спинального шока спинной мозг, отделенный от головного на уровне ниже третьего шейного сегмента (C_3), может выполнять ряд регуляторных функций. Так, неболевое температурное раздражение кожи или спинного мозга сопровождается рефлекторным усилением теплоотдачи путем повышения потоотделения и расширения кожных сосудов. При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное или при кровопотере тонус сосудосуживающих волокон в результате спинальных рефлексy повышается, что приводит к генерализованной вазоконстрикции, особенно выраженной в венозном отделе, и в какой-то мере препятствует опасному падению артериального давления. Спинномозговая регуляция деятельности мочевого пузыря рассматривается в разд. 6.1. Таким образом, у человека изолированный спинной мозг способен выполнять те же основные регуляторные вегетативные функции, что и спинной мозг низших млекопитающих. Это представляет теоретический интерес, по-

скольку свидетельствует о том, что нервные механизмы вегетативной регуляции в спинном мозге человека и низших млекопитающих одинаковы. Однако эти данные имеют и большое практическое значение: при правильном лечении и соответствующей тренировке спинномозговые механизмы могут играть важную роль в регуляции вегетативных функций у больных с пара- и тетраплегией [1, 18].

Регуляция вегетативных функций на уровне ствола головного мозга

Расположение в стволе головного мозга (продолговатом мозге, мосту и среднем мозге; см. рис. 5-13) вегетативных «центров», управляющих через периферический отдел вегетативной нервной системы деятельностью внутренних органов и систем (сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, а также эвакуаторными рефлексам; см. соответствующие главы), до сих пор установлено лишь весьма приближенно. Данные о локализации этих центров были получены в опытах с изучением деятельности различных органов до и после перерезки на уровне ствола мозга, разрушения некоторых ядер или путей, а также при электрическом раздражении определенных групп нервных клеток. Об организации вегетативных центров ствола мозга на клеточном уровне практически ничего не известно.

Ограниченность наших знаний о вегетативных центрах ствола мозга связана, с одной стороны, с чисто техническими трудностями, так как относящиеся к этим центрам нейроны или группы нейронов обычно очень невелики и различить их при нейрофизиологическом либо нейроанатомическом исследовании трудно. С другой стороны, возникают и методологические затруднения: по-видимому, представление о том, что вегетативная регуляция определенных органов связана с конкретными функциональными группами нейронов, объединенными морфологически («центрами»), справедливо лишь частично. Более

вероятной представляется такая организация, при которой одиночные нейроны и небольшие их группы отвечают за вегетативную регуляцию совокупности органов, функционально связанных друг с другом (например, рефлекторную регуляцию актов глотания и рвоты, деятельности слюнных желез и желудочно-кишечного тракта). Из этого вытекает, что все нейроны, управляющие деятельностью одного какого-либо органа, не обязательно должны быть расположены рядом. Следовательно, понятие «центр» можно употреблять лишь с некоторыми оговорками.

Роль продолговатого мозга в регуляции кровообращения.

Стволовые центры оказывают возбуждающие и тормозные нисходящие влияния на симпатические и парасимпатические рефлекторные дуги спинного мозга. Особенно велико значение нижних отделов ствола мозга для регуляции кровообращения. Центры, отвечающие за эту регуляцию, или так называемые «циркуляторные» центры (см. рис. 18-36), лежат в каудальном отделе продолговатого мозга. Полагают, что именно отсюда *исходят тонические влияния* симпатических волокон на сердце и сосуды. В пользу этого свидетельствуют два факта. Во-первых, полное отделение головного мозга путем перерезки, нанесенной выше каудальных отделов продолговатого мозга (децеребрация), практически не влияет на уровень артериального давления и его регуляцию. Во-вторых, артериальное давление не изменяется даже после выключения практически всех афферентных сигналов, поступающих в сердечно-сосудистый центр от барорецепторов, хеморецепторов, внутренних органов, кожи и мышц.

Значение продолговатого мозга в регуляции артериального давления особенно четко выявляется при сравнении спинальных животных с высокой перерезкой (на уровне верхних шейных позвонков) и децеребрированных животных с интактным продолговатым мозгом. У децеребрированных животных регуляция кровообращения

ния почти не нарушается: в ответ на изменение положения тела в пространстве возникают координированные реакции сосудов различных областей, в результате которых перфузионное давление в этих сосудах не изменяется. У спинальных животных симпатический тонус в покое снижен и приспособительные реакции просвета вен и артерий утрачиваются. Не изменяется лишь регуляция сердца, сохраняющего связи с продолговатым мозгом посредством блуждающих нервов. Кроме того, у таких животных симпатическая система реагирует на болевые стимулы и кровопотерю, а при изменении положения тела в пространстве благодаря спинальным рефлексам в периферических сосудистых областях возникает слабая компенсаторная вазоконстрикция, препятствующая чрезмерному падению артериального давления.

6.3 Мочеиспускание и дефекация

Нервная регуляция опорожнения мочевого пузыря

Моча, постоянно вырабатываемая в почках, накапливается в мочевом пузыре, который периодически полностью опорожняется. Эта функция, имеющая для человека огромное значение, опосредована как деятельностью гладких мышц мочевого пузыря, так и влияниями вегетативных и соматических нервов. Нервная регуляция функции мочевого пузыря заключается в чередовании длительных периодов наполнения и коротких периодов опорожнения. Благодаря нервным влияниям опорожнение мочевого пузыря во время периода наполнения невозможно или затруднено. Скорость наполнения мочевого пузыря составляет примерно 50 мл в 1 ч. Вследствие пластичности гладких мышц пузыря (см. разд. 2.5) давление в нем лишь незначительно повышается при увеличении его объема (рис. 6-13). При накоплении в пузыре приблизительно 150–250 мл мочи появляются первые корот-

кие позывы к мочеиспусканию, обусловленные кратковременным повышением внутрипузырного давления. Период опорожнения обычно начинается, когда в мочевом пузыре накапливается порядка 250–500 мл мочи. Способность пузыря накапливать мочу называется удержанием мочи, а его опорожнение – актом мочеиспускания (рис. 6-13).

Строение и иннервация мочевого пузыря (рис. 6-14). Мочевой пузырь представляет собой полый орган, образованный мышечными слоями; эти слои в совокупности называются изгоняющей мышцей (*детрузор*). Стенка пузыря состоит из сети длинных гладкомышечных волокон. В области основания пузыря находится треугольный участок, образованный тонкими гладкомышечными волокнами (*пузырный треугольник*). В углах основания этого треугольника расположены устья мочеточников. Мочеточники открываются в пузырь в косом направлении, и поэтому при повышении внутрипузырного давления обратного заброса мочи в них не происходит. В области вершины треугольника отходит мочеиспускательный канал. Благодаря особому расположению мышц здесь образуется как бы функциональный сфинктер (*внутренний сфинктер мочевого пузыря*). При акте мочеиспускания внутренний сфинктер может расслабиться только в результате сокращения детрузора; вследствие сокращения этой мышцы мочеиспускательный канал под действием вплетающихся в него радиальных волокон укорачивается, что автоматически приводит к пассивному раскрытию внутреннего сфинктера. Мочеиспускательный канал замыкается, кроме того, *наружным сфинктером*, образованным поперечнополосатой мускулатурой промежности; у женщин этот сфинктер выражен слабо.

Иннервация мочевого пузыря и сфинктеров схематически представлена на рис. 6-14. Парасимпатические волокна тазовых нервов, отходящие от второго и четвертого крестцовых сегментов, возбуждают мускулатуру пузыря. Влияние

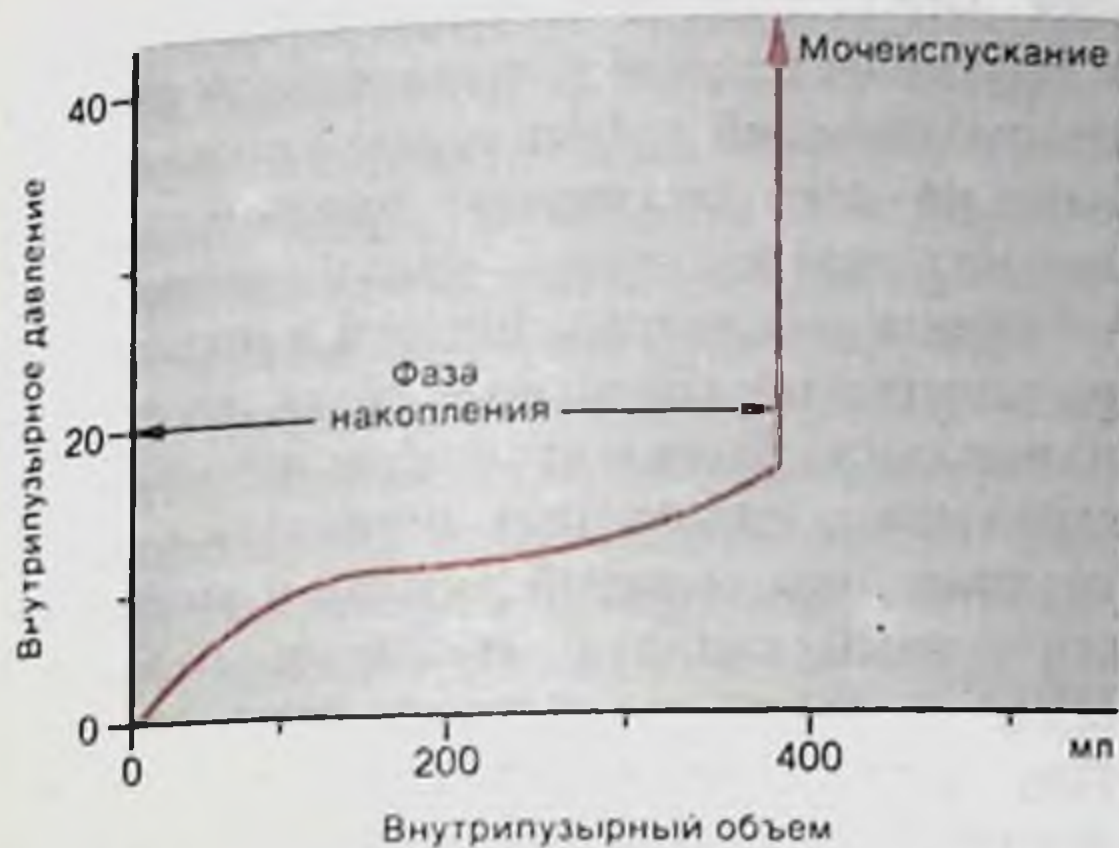


Рис. 6-13. Кривая давление-объем (цистометрограмма) мочевого пузыря человека. Стадия накопления мочи соответствует пологой части кривой. Резкое повышение внутрипузырного давления совпадает с началом мочеиспускания.

этих нервов необходимо для нормальной регуляции акта мочеиспускания. Под действием симпатических нервов, отходящих от верхних поясничных сегментов, мышца, изгоняющая мочу, расслабляется, а мышцы пузыря треугольника сокращаются. Значение этих влияний неясно. Соматическая иннервация наружного сфинктера осуществляется двигательными волокнами срамного нерва, тела нейронов которых лежат в средних крестцовых сегментах. Информация о степени наполнения мочевого пузыря воспринимается рецепторами растяжения, расположенными в его стенке, и передается в центральную нервную систему по чувствительным волокнам тазовых нервов. Аfferентные волокна, идущие в составе симпатических нервов, возможно, отвечают за восприятие болевых раздражений области пузыря треугольника (например, при воспалении мочевого пузыря — цистите); импульсы по ним передаются в грудные и поясничные сегменты спинного мозга.

Рефлекторный акт мочеиспускания. Из почечных лоханок моча поступает в мочевой пузырь благодаря перистальтическим со-

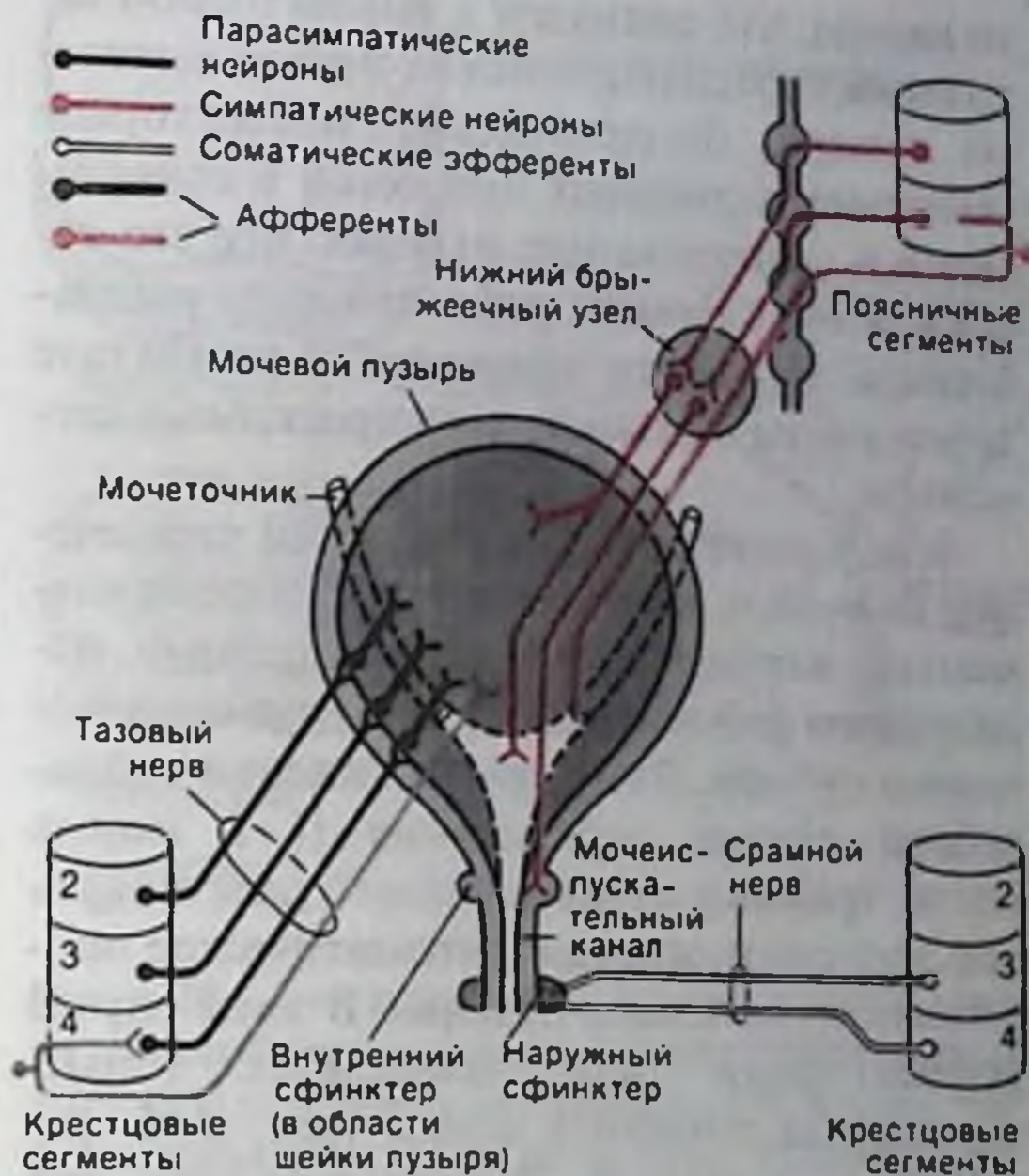


Рис. 6-14. Иннервация мочевого пузыря.

кращениям мочеточников. Чем более растянута стенка мочевого пузыря, тем сильнее возбуждаются расположенные в ней рецепторы растяжения. Возбуждение этих рецепторов приводит к активации парасимпатических нейронов, иннервирующих детрузор (рефлекторная дуга 1 на рис. 6-15). В результате мочевой пузырь опорожняется. Как указано на рис. 6-15, дуга этого рефлекса замыкается на уровне передней области моста. Электрическое раздражение этой области приводит к опорожнению мочевого пузыря.

Начало опорожнения пузыря запускает цепь лавинообразно нарастающих реакций, заканчивающихся полным изгнанием мочи. Этот процесс, протекающий по принципу *положительной обратной связи* (т.е. усиливающий сам себя), возможен, обусловлен следующими основными рефлексами: 1) сокращения мышцы, изгоняющей мочу, усиливают возбуждение афферентных волокон от рецепторов пузыря; 2) под влиянием струи мочи возбуждаются чувствительные волокна от рецепторов мочеиспускательно-

го канала, что приводит к рефлекторной активации парасимпатических нервов мочевого пузыря; 3) происходит рефлекторное угнетение тормозных процессов в спинном мозге и вышележащих отделах. Все это сопровождается также рефлекторным расслаблением наружного сфинктера в результате торможения мотонейронов крестцовых сегментов.

Как у животных, так и у людей пересечение спинного мозга выше крестцовых сегментов вначале приводит к полному подавлению рефлекторного опорожнения мочевого пузыря. Лишь по достижении хронической стадии заболевания (1–5 недель после травмы) вновь начинает действовать рефлекс опорожнения (автоматическое опорожнение мочевого пузыря). В этом случае рефлекторная дуга замыкается только в пределах спинного мозга (рис. 6-15 – рефлекторная дуга 2). Вполне вероятно, что эта же дуга регулирует мочеиспускание у грудных детей; с возрастом же, по-видимому, этот рефлекс подавляется в результате тормозных влияний как от афферентных спинномозговых пузырных волокон, так и от супраспинальных отделов.

В течение первых дней или недель после возникновения параплегии мочевой пузырь вял и атоничен. Если благодаря правильному уходу за больным не присоединится инфекция мочевых путей, то постепенно наступает период автоматического опорожнения мочевого пузыря. В этот период незначительное наполнение пузыря приводит к рефлекторному сокращению детрузора; мочеиспускание при этом учащено. В результате соответствующей тренировки такие больные могут управлять опорожнением пузыря. Они обучаются вызывать рефлекторные сокращения мышцы, изгоняющей мочу; для этого больной в определенное время, приуроченное к автоматическому ритму мочеиспускания, поколачивает по нижнему отделу живота и надавливает на брюшную стенку, способствуя тем самым опорожнению пузыря.

Регуляция функций мочевого пузыря со стороны отделов, лежащих выше моста. Регуля-

ция мочеиспускания и удержания мочи представляет собой в значительной степени автоматический рефлекторный процесс, однако на него оказывают влияние центры высших отделов *ствола мозга, гипоталамус и большие полушария*. Все эти влияния преимущественно тормозные, хотя некоторые из них могут быть и возбуждающими. О восходящих и нисходящих спинальных путях, соединяющих мочевой пузырь и мочеиспускательный канал с высшими отделами ЦНС, а также о расположении соответствующих нейронов в стволе мозга, гипоталамусе и коре больших полушарий известно мало. Деятельность высших отделов заключается, во-первых, в удержании мочи даже при сильном наполнении мочевого пузыря (это необходимо для того, чтобы мочеиспускание происходило только в надлежащих условиях) и, во-вторых, в произвольном мочеиспускании при наличии соответствующих позывов и условий [7, 37, 42].

Нарушения мочеиспускания весьма разнообразны и широко распространены. Непроизвольная задержка мочи может наступать при параличе или повреждении детрузора (например, при воспалительных заболеваниях или травматических повреждениях нервов), смещении мочеиспускательного канала (например, опухолью предстательной железы) или спазмах сфинктеров. Неспособность удерживать мочу называется **недержанием**. Она особенно часто встречается у рожавших женщин (например, в результате опущения матки из-за слабости мышц дна таза), а также при органических поражениях мозга (например, при рассеянном склерозе или артериосклерозе сосудов мозга у пожилых людей). Встречается также психогенное недержание мочи [1, 18].

Нервная регуляция опорожнения кишечника

Опорожнение кишечника (дефекация) и удержание каловых масс представляют собой важнейшие функции прямой кишки и ануса. Эти функции регулируются внутрикишечной нервной системой, парасимпатическими нервами из крестцовых сегментов

и соматомоторными нервными влияниями. О роли симпатических нервов в функции низших отделов кишечника известно мало. Удержание кала. В области дистального конца прямой кишки имеются два сфинктера. Внутренний анальный сфинктер, образованный гладкими мышцами, управляется непроизвольно. Наружный анальный сфинктер состоит из поперечнополосатых мышечных волокон, иннервируемых мотонейронами крестцового отдела — $S_2 - S_4$, отростки которых идут в составе тазовых нервов. В покое оба этих сфинктера замкнуты. Тоническое сокращение наружного сфинктера поддерживается в результате спинальных рефлексов, афферентное звено которых включает импульсы от мышечных волокон сфинктера и окружающих тканей, и особенно кожи области анального отверстия.

Когда в результате перистальтических сокращений нисходящей толстой кишки каловые массы поступают в прямую кишку, стенки ее растягиваются, что приводит к расслаблению внутреннего анального сфинктера и усилению сокращения наружного сфинктера. Расслабление внутреннего сфинктера связано главным образом с рефлексом, замыкающимся в пределах энтеральной нервной системы. Сокращение наружного сфинктера также возникает рефлекторно под влиянием сигналов, поступающих в крестцовые отделы спинного мозга по афферентным волокнам тазовых нервов (рис. 6-16). Эти процессы сопровождаются появлением позывов к дефекации — осознанных ощущений, связанных с возбуждением рецепторов стенок толстой и прямой кишки. Через несколько секунд внутренний сфинктер вновь постепенно сокращается и наступает адаптация стенок прямой кишки к ее увеличенному объему. Эта адаптация обусловлена пластичностью ректальной мускулатуры. Напряжение в стенке прямой кишки снижается, и позыв к дефекации стихает. Благодаря всем этим процессам, находящимся под контролем

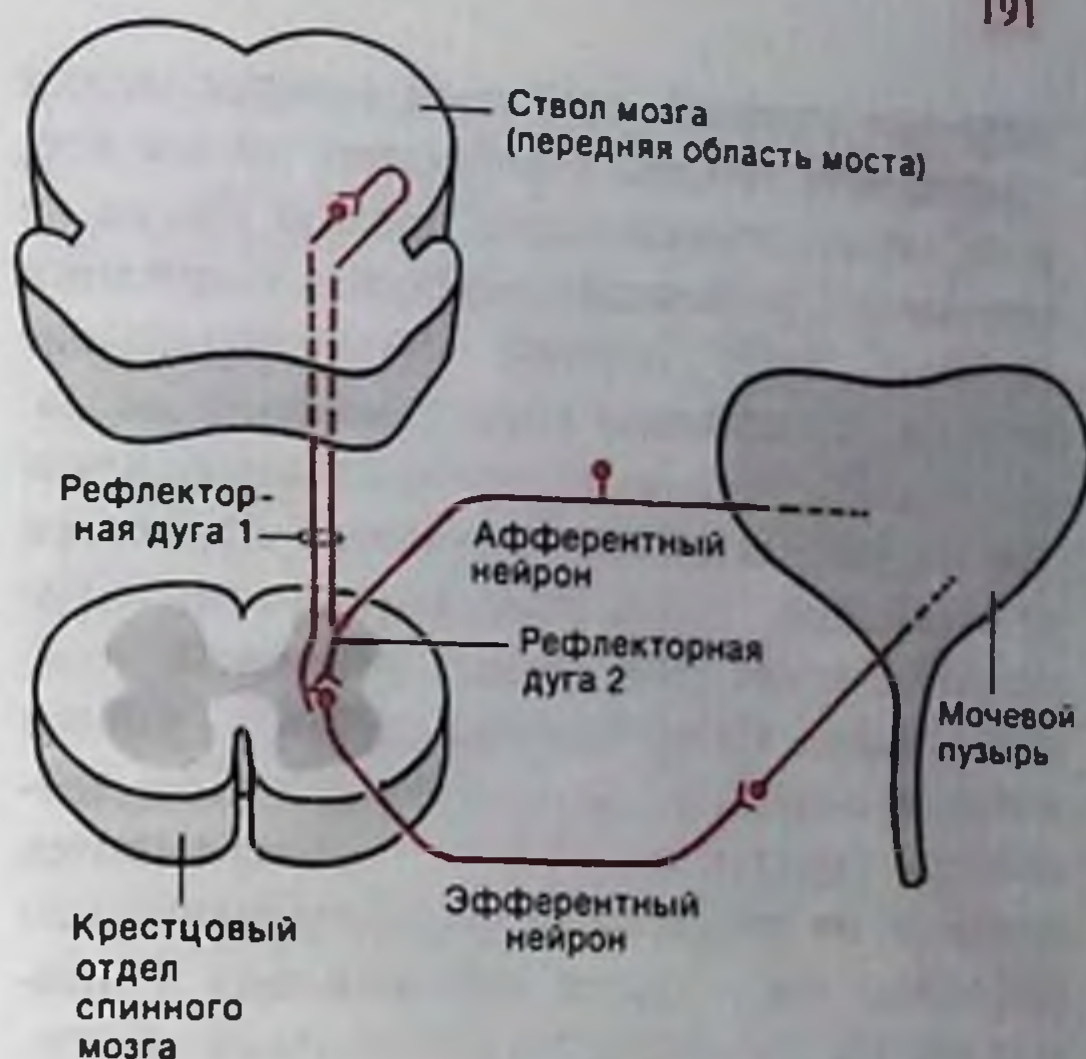


Рис. 6-15. Дуга рефлекса мочеиспускания у кошки с интактным головным мозгом (рефлекторная дуга 1) и у хронической спинальной кошки (рефлекторная дуга 2). У интактных животных рефлекторная дуга 2 не действует. Вставочные нейроны спинного мозга и ствола мозга не изображены [37].

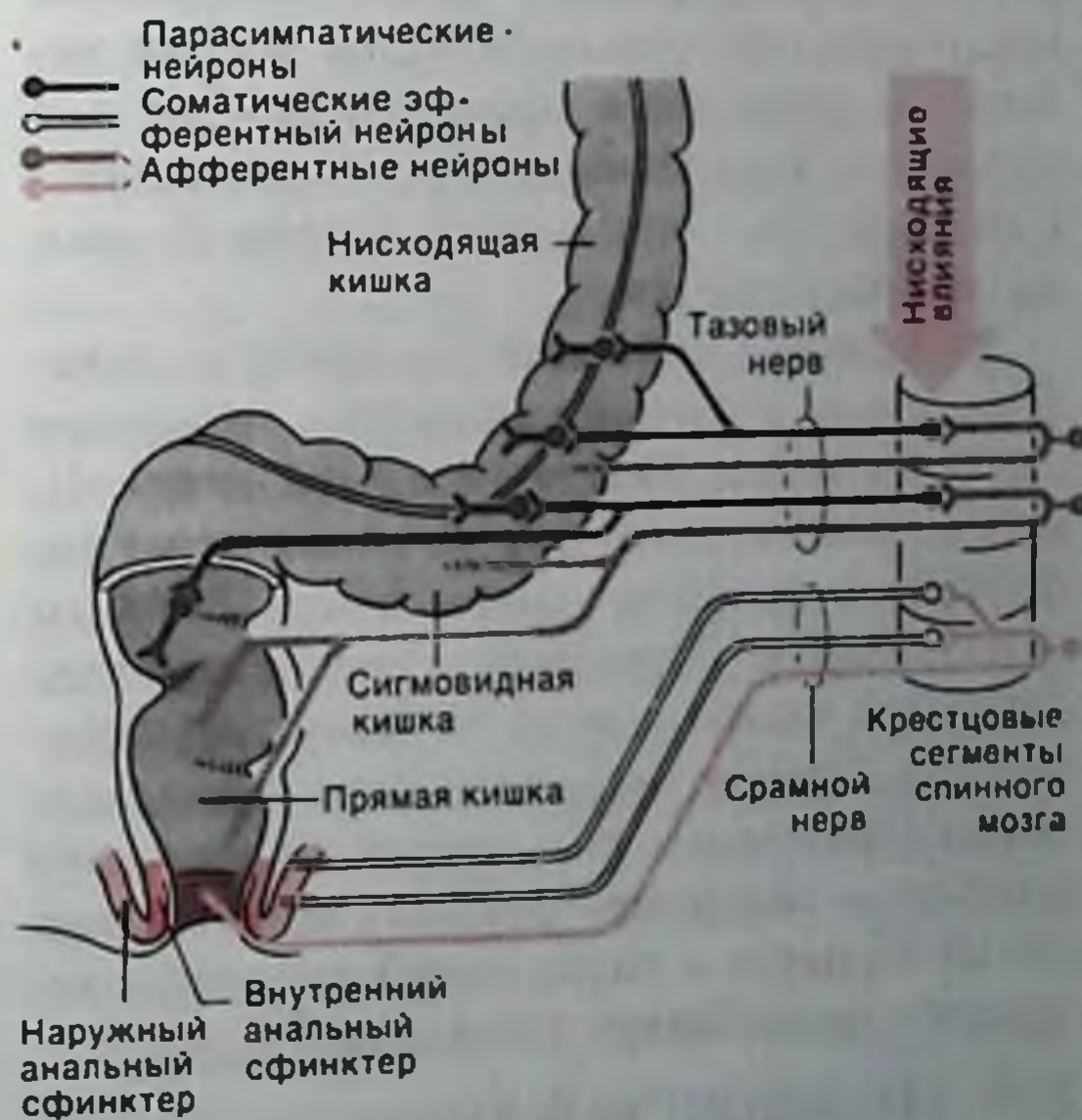


Рис. 6-16. Афферентные и эфферентные пути спинального рефлекса дефекации. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны.

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

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

Рефлексy дефекации полностью исчезают при разрушении крестцовых сегментов спинного мозга. После перерыва спинного мозга выше этих сегментов спинальные рефлексy дефекации сохраняются, однако произвольные движения, способствующие изгнанию каловых масс, не могут осуществляться. Правда, они могут быть компенсированы (например, расширением наружного анального сфинктера руками), и благодаря этому больные с параплегией способны регулярно опорожнять кишечник [7, 55].

6.4 Половые рефлексy

Половые рефлексy млекопитающих, и особенно человека, представляют собой сложнейшие пространственно-временные

комплексы отдельных рефлекторных реакций, опосредованных парасимпатическими, симпатическими и соматическими эфферентами, а также соматическими и висцеральными афферентами. У мужчин эти рефлексy изучены плохо, а у женщин — еще хуже. Данные, которыми мы располагаем в настоящее время, получены в опытах на животных, при наблюдениях над здоровыми людьми и над больными с повреждениями спинного мозга, крестцового отдела парасимпатической системы или тораколюмбального отдела симпатической системы [22, 29-31].

Половые рефлексy у мужчин

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

Эрекция. Эрекция полового члена связана с расширением артерий пещеристых тел пениса и губчатого тела уретры. Венозные синусы, из которых состоит пещеристая ткань, наполняются кровью, давление в них повышается, и они максимально расширяются. При этом венозный отток от пещеристой ткани прекращается; это происходит главным образом пассивно, в результате сдавления вен в области их прохождения через белочную оболочку полового члена. Расширение артерий вызывается возбуждением парасимпатических нейронов крестцового отдела спинного мозга, отростки которых идут в составе тазовых нервов (рис. 6-17). Эти нейроны возбуждаются как рефлекторным путем вследствие притока сигналов по чувствительным волокнам от наружных половых органов и окружающих тканей, так и в результате психогенных влияний, опосредованных супраспинальными (по всей вероятности, корковыми) цен-

трами. Поступление сигналов от половых органов одновременно приводит к возникновению половых ощущений. Наибольшее число механорецепторов расположено в области головки полового члена. Чувствительные волокна от этих механорецепторов идут в составе тазового нерва полового члена. Адекватное раздражение механорецепторов головки возникает при скользящих движениях полового члена во время коитуса. Важную роль в поддержании возбуждения рецепторов головки играет увлажнение поверхности влагалища и полового члена, обусловленное рефлекторной трансудацией из стенок влагалища (у женщин) и секрецией бульбоуретральных желез (у мужчин).

Рефлексы, приводящие к эрекции, замыкаются только на уровне крестцовых сегментов спинного мозга S_2 и S_4 (и поэтому при перерыве спинного мозга выше сакрального отдела эрекция у мужчин сохраняется). Более того, психогенная эрекция может возникать примерно у 25% больных с разрушенными крестцовыми сегментами. В этом случае она бывает связана с активностью симпатических нейронов, расположенных в нижних грудных и верхних поясничных сегментах (рис. 6-17). Отростки этих нейронов переключаются на постганглионарных симпатических нервных клетках в области нижнего брыжеечного ганглия или в непосредственной близости от половых органов. Неизвестно, имеют ли эти постганглионарные нейроны, снабжающие артерии кавернозной ткани, холинергическую природу, а также участвует ли симпатическая система (и если участвует, то в какой степени) в механизме эрекции у здорового мужчины (табл. 6-2).

Эмиссия и эякуляция. Эмиссия и эякуляция являются кульминацией полового акта у мужчины. По мере того как во время коитуса возбуждение чувствительных волокон возрастает, наступает активация симпатических эфферентных нервов нижних грудных и верхних поясничных сегментов. Аффе-

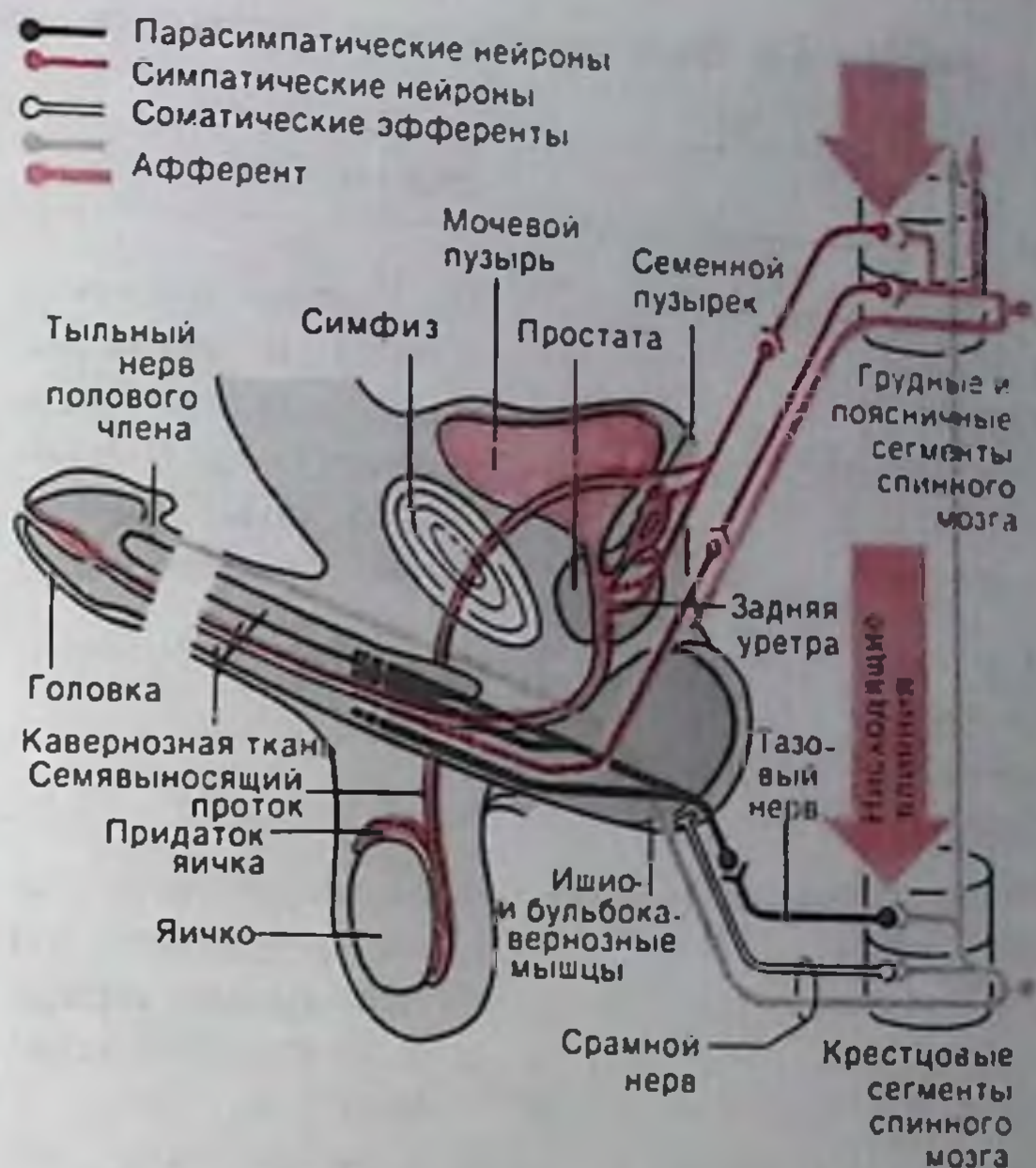


Рис. 6-17. Иннервация мужских половых органов. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны.

рентные волокна, возбуждение которых приводит к эмиссии, идут в составе срамного и тазового нервов к сакральным (крестцовым) отделам спинного мозга и в составе симпатических нервов — к тораколюмбальным отделам (рис. 6-17). Активация симпатических нейронов приводит к сокращениям придатка яичка, семявыносящего потока, семенных пузырьков и простаты; в результате семенная жидкость выбрасывается в задние отделы мочеиспускательного канала. Одновременно вследствие рефлекторного возбуждения симпатических волокон сокращается внутренний сфинктер мочевого пузыря (см. рис. 6-14), что препятствует забрасыванию семенной жидкости в мочевой пузырь.

После эмиссии начинается эякуляция. Она возникает в результате возбуждения афферентных волокон от предстательной железы и заднего отдела уретры, идущих в составе тазовых нервов, а также волокон от придатков яичек, семявыносящих прото-

Таблица 6-2. Нервная регуляция половых рефлексов у мужчин

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

ков и семенных пузырьков, поступающих к тораколюмбальным сегментам спинного мозга. Раздражение всех этих волокон во время эмиссии рефлекторно (через крестцовые отделы спинного мозга) приводит к *тоническим и клоническим сокращениям* бульбокавернозных и ишиокавернозных мышц, окружающих проксимальные отделы пещеристых и губчатого тел

(рис. 6-17), а также к сокращениям мышц тазового дна. В результате этих ритмических мышечных сокращений семенная жидкость выбрасывается из заднего отдела мочеиспускательного канала в передний и далее. Одновременно с этим происходят *ритмические сокращения* мышц туловища и резкие толчкообразные движения таза, способствующие попаданию семенной жидкости

в проксимальные отделы влагалища и шейки матки. Во время эякуляции возбуждение парасимпатических и симпатических волокон, иннервирующих половые органы, достигает максимума. Это частично обусловлено постоянным притоком обратной афферентации от скелетных мышц во время их ритмичных сокращений. После эякуляции возбуждение парасимпатических сосудов расширяющих нейронов спадает и кровь оттекает по венам от кавернозной ткани. В результате эрекция постепенно исчезает.

У больных с поражениями крестцового отдела спинного мозга часто сохраняется способность к эмиссии и эякуляции (если предварительно наступает эрекция), а также к оргазму. В этом случае центробежные и центростремительные связи половых органов обеспечиваются симпатическими нервами и афферентными волокнами тораколюмбальных сегментов (рис. 6-17; табл. 6-2). У больных с параплегией или тетраплегией, наступившей в результате перерыва спинного мозга *выше средних грудных сегментов*, в большинстве случаев полностью утрачивается способность к эмиссии, эякуляции и оргазму (табл. 6-2). Полагают, что в этом случае симпатические нейроны нижних грудных и верхних поясничных сегментов испытывают постоянные тормозные влияния со стороны центров крестцового отдела [18, 31].

Половые рефлексы у женщин

За последние годы функция женских половых органов во время полового цикла была довольно подробно изучена [22], однако о значении парасимпатических и симпатических нервов в регуляции их функции мы пока можем лишь строить догадки [31].

Наружные половые органы. Половое возбуждение рефлекторным и(или) психогенным путем приводит к изменениям в наружных женских половых органах. Большие половые губы, которые в покое смыкаются в области срединной линии, при-

крывая малые губы и отверстия влагалища и уретры, при половом возбуждении расходятся в стороны, утончаются и сдвигаются в переднебоковом направлении. При длительном возбуждении они переполняются венозной кровью. Кровенаполнение малых половых губ достигает такой степени, что их толщина удваивается или утраивается, и они выдвигаются за пределы больших губ, удлиняя тем самым влагалищный канал. При набухании малых половых губ их окраска изменяется от розовой в состоянии покоя до характерной ярко-красной при половом возбуждении. Клитор и его головка также набухают и увеличиваются как в длину, так и в толщину. По мере нарастания возбуждения клитор подтягивается к лонному сочленению.

Все эти изменения наружных половых органов при половом возбуждении опосредованы двумя механизмами. С одной стороны, при возбуждении рецепторов половых органов, волокна от которых идут в составе срамного нерва к крестцовым сегментам спинного мозга ($S_2 - S_4$), возникают **рефлекторные реакции** (рис. 6-18). С другой стороны, изменения наружных половых органов могут быть связаны с чисто психогенными воздействиями, за которые отвечает головной мозг. Особую роль в этих процессах играет *клитор*, обладающий чрезвычайно обильной иннервацией. Механорецепторы клитора могут возбуждаться либо в результате прямого тактильного раздражения, либо — особенно после того, как происходит ретракция (подтягивание клитора к лонному сочленению), — косвенным путем, вследствие надавливания на крайнюю плоть клитора, раздражения других наружных половых органов и движений полового члена. При половом возбуждении активность в волокнах от лобка, преддверия влагалища, промежности и особенно малых половых губ может оказывать столь же выраженный эффект, что и раздражение клитора. Половое возбуждение усиливается в результате набухания половых органов. По-

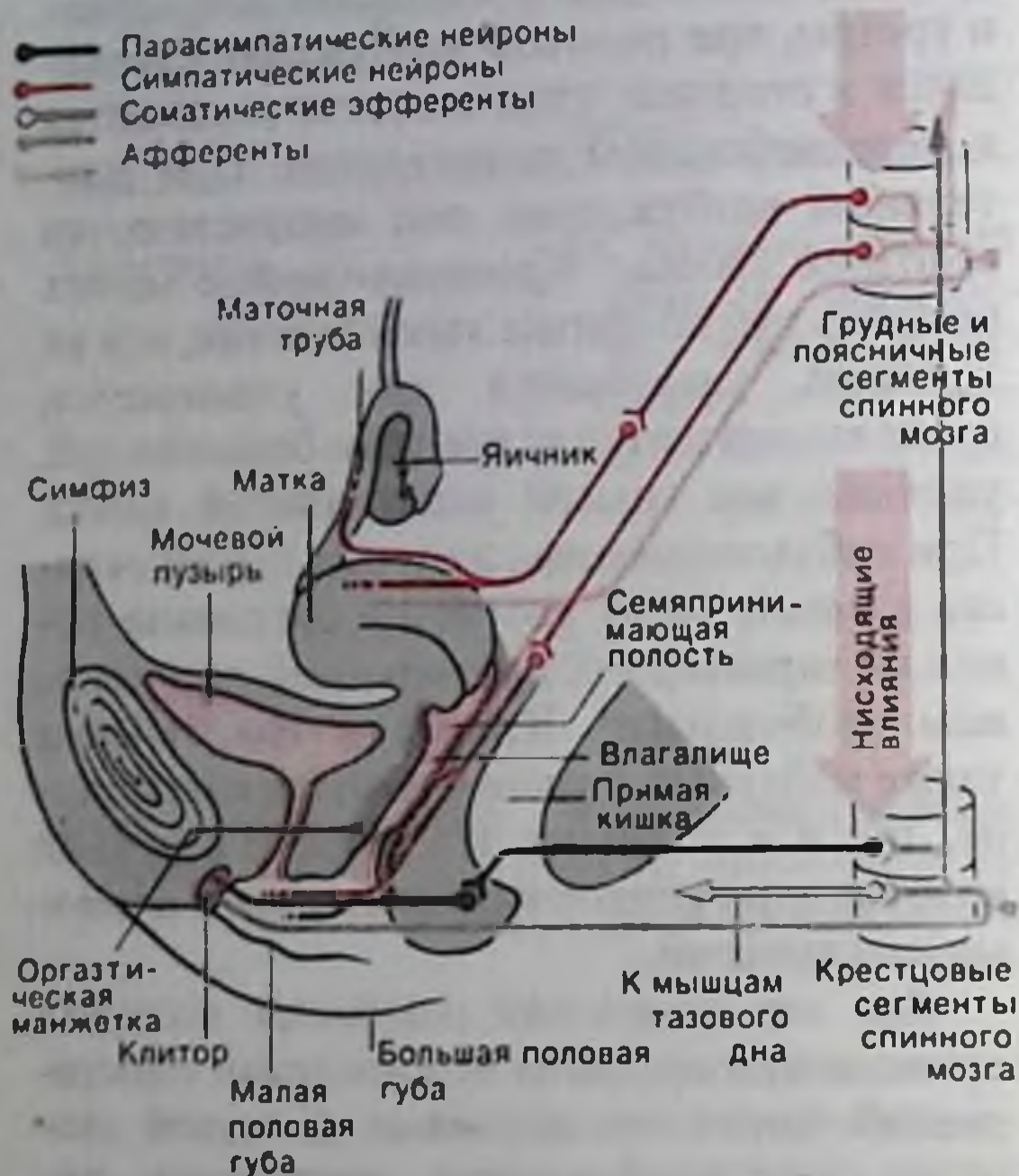


Рис. 6-18. Иннервация женских половых органов. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны.

видимому, во всех этих рефлекторных реакциях участвуют также афферентные волокна, идущие в составе симпатических нервов, хотя окончательно это неизвестно.

Увеличение размеров наружных половых органов связано с усиленным кровенаполнением. Возможно, этот усиленный приток крови обусловлен возбуждением сосудорасширяющих парасимпатических нейронов крестцового отдела спинного мозга, отростки которых идут в составе тазовых нервов (рис. 6-18). Эрекция клитора, как и полового члена, связана с переполнением кровью кавернозной ткани. По аналогии с механизмами, действующими у мужчин, можно предположить, что в усилении притока крови к пещеристому телу клитора участвуют также симпатические волокна от грудных и поясничных сегментов спинного мозга.

Внутренние половые органы. Во время полового цикла внутренние женские половые органы претерпевают значительные изменения. Через 10–30 с после сенсорного или психогенного возбуждения начинается *транссудация* слизистой жидкости через плоский эпителий влагалища. Благодаря этой жидкости влагалище увлажняется, что способствует адекватному возбуждению рецепторов полового члена при коитусе. Крупные железы преддверия влагалища (бартолиниевы железы), по-видимому, не играют какой-либо роли в его увлажнении. Транссудация влагалищной жидкости связана с общим переполнением венозной кровью стенки влагалища, обусловленным, по-видимому, влияниями парасимпатических нейронов крестцового и симпатических нейронов грудного и поясничного отделов спинного мозга. Подробно механизм транссудации еще не раскрыт.

Транссудация сопровождается расширением и удлинением влагалища. По мере нарастания возбуждения в нижней трети влагалища в результате местного застоя крови возникает сужение, или так называемая *оргастическая манжетка* (рис. 6-18). Благодаря этому сужению, а также набуханию малых половых губ во влагалище образуется длинный канал, анатомическое строение которого создает оптимальные условия для возникновения оргазма у обоих партнеров. Во время оргазма в зависимости от его интенсивности наблюдаются 3–15 сокращений оргастической манжетки. Возможно, эти сокращения обусловлены нервными влияниями симпатической системы и представляют собой аналог эмиссии и эякуляции у мужчин.

Во время полового возбуждения расположение матки в тазовой полости изменяется. В покое она находится в типичном положении *anteversio* и *anteflexio*. При возбуждении она поднимается, и в момент кульминации шейка матки отклоняется от задней стенки влагалища, в результате чего в его внутренней трети образуется полость для

приема семени. Размеры матки при этом увеличиваются на 50%. Эрекция, приподня-
тие и увеличение матки связаны с уси-
ленным кровенаполнением области малого
таза; возможно, в этих процессах участвует
также сокращение гладких мышц связок,
поддерживающих матку. Во время оргазма
наблюдаются регулярные сокращения мат-
ки. Эти сокращения начинаются от ее дна
и охватывают все ее тело, вплоть до нижних
отделов. По-видимому, такие сокращения
обусловлены нервными влияниями со сто-
роны симпатической системы.

После оргазма наружные и внутренние
половые органы обычно возвращаются
к исходному состоянию. Влагиалищная часть
матки в течение примерно 20–30 мин
остается открытой и выдвинутой в полость
для приема семени. Стадия спада более дли-
тельна в том случае, если после интенсивно-
го полового возбуждения оргазм не насту-
пает (рис. 6-19, Б).

Изменения других органов во время полового цикла

Для удобства рассмотрения половой
цикл принято делить на четыре стадии
(рис. 6-19): *возбуждение*, *плато*, *оргазм*
и *спад* [22]. Временные характеристики этих
фаз подвержены значительным индиви-
дуальным колебаниям. Наиболее дли-
тельны фазы возбуждения и спада; стадии
плато и оргазма обычно значительно коро-
че. У мужчин половой цикл обычно проте-
кает *стереотипно*, без существенных инди-
видуальных отклонений (рис. 6-19, А). По-
сле кульминации оргазма и частично во
время фазы спада у них наблюдается *ре-*
фрактерный период, в течение которого по-
ловые стимулы не могут привести к повтор-
ному оргазму. У женщин как длительность,
так и интенсивность полового цикла значи-
тельно более разнообразны (рис. 6-19, Б).
Женщины способны многократно испыты-
вать оргазм. Если оргазм не наступает, то
стадия спада у них длится дольше.

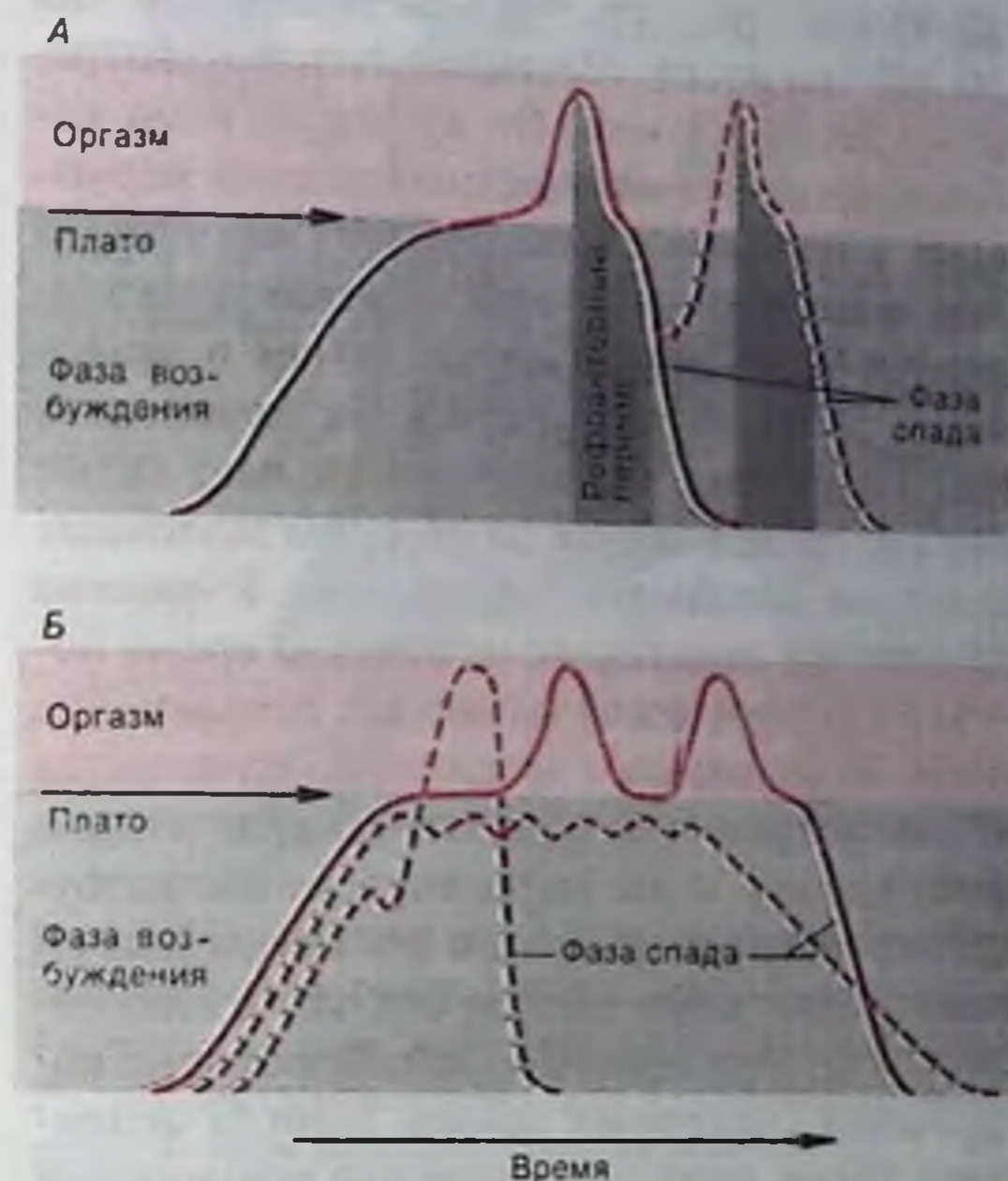


Рис. 6-19. Половой цикл мужчины (А) и жен-
щины (Б). Длительность (по горизонтали) и ин-
тенсивность (по вертикали) различных стадий
цикла широко варьируют [22].

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

Во время полового цикла наблюдается
целый ряд реакций со стороны других орга-
нов [22]. Частота сокращений сердца и ар-
териальное давление возрастают пропор-
ционально степени возбуждения. При этом
ритм сердца может достигать примерно
100–180 сокращений в 1 мин; диастоличе-
ское артериальное давление повышается на

20–40 мм рт. ст., а систолическое – на 30–100 мм рт. ст. Частота дыханий возрастает до 40 в 1 мин. Во время оргазма наблюдаются ритмичные сокращения наружного анального сфинктера. У женщин за счет усиленного кровенаполнения увеличиваются размеры молочных желез и становится более явным рисунок их подкожных вен. Подобные, однако значительно менее выраженные, реакции со стороны молочных желез наблюдаются и у мужчин. У многих женщин и у некоторых мужчин во время полового возбуждения возникает покраснение кожи. В типичных случаях оно начинается от эпигастральной области в конце стадии возбуждения и по мере нарастания возбуждения распространяется на грудь, плечи, живот, охватывая иногда все тело. Наблюдаются произвольные и непроизвольные сокращения скелетных мышц. Иногда возникают также почти судорожные сокращения лицевых, брюшных и межреберных мышц. Во время оргазма контроль над скелетной мускулатурой со стороны сознания часто в значительной степени утрачивается.

6.5 Функции гипоталамуса

У позвоночных *гипоталамус* представляет собой главный нервный центр, отвечающий за регуляцию внутренней среды организма. *Филогенетически* это довольно старый отдел головного мозга, и поэтому у наземных млекопитающих строение его относительно одинаково в отличие от организации таких более молодых структур, как новая кора и лимбическая система [13]. Гипоталамус управляет всеми основными гомеостатическими процессами. В то время как децеребрированному животному можно достаточно легко сохранить жизнь, для поддержания жизнедеятельности животного с удаленным гипоталамусом требуются особые интенсивные меры, так как у такого животного уничтожены основные гомеостатические механизмы. *Интегративные функции* гипоталамуса обеспечиваются вегета-

тивными, соматическими и гормональными механизмами. Подробно все эти механизмы рассматриваются в главах, посвященных конкретным функциям – терморегуляции (разд. 23.4), поддержанию водно-электролитного баланса (разд. 29.3), регуляции активности эндокринных желез (разд. 29.2), регуляции полового созревания (разд. 29.3) и регуляции цикла сон – бодрствование (разд. 7.2).

Принцип гомеостаза заключается в том, что при самых разнообразных состояниях организма, связанных с его приспособлением к резко изменяющимся условиям окружающей среды (например, при тепловых или холодовых воздействиях, при интенсивной физической нагрузке и т. д.), внутренняя среда остается постоянной и параметры ее колеблются лишь в очень узких пределах. Наличие и высокая эффективность механизмов гомеостаза у млекопитающих, и в частности у человека, обеспечивают возможность их жизнедеятельности при значительных изменениях окружающей среды. Животные, неспособные поддерживать некоторые параметры внутренней среды, вынуждены жить в более узком диапазоне параметров окружающей среды (в частности, при более постоянных климатических условиях). В связи с этим они менее свободны в своей жизнедеятельности, чем животные с высокоэффективными механизмами гомеостаза. Так, способность лягушек к терморегуляции настолько ограничена, что для того, чтобы выжить в условиях зимних холодов, им приходится опускаться на дно водоемов, где вода не замерзает. Напротив, многие млекопитающие зимой могут вести столь же свободное существование, что и летом, несмотря на значительные колебания температуры окружающей среды.

Функциональная анатомия гипоталамуса

Расположение и строение гипоталамуса. Гипоталамус представляет собой небольшой отдел головного мозга весом около 5 г. Гипоталамус не обладает четкими границами, и поэтому его можно рассматривать как часть *сети нейронов*, протягивающейся от среднего мозга через гипоталамус к глу-

бинным отделам переднего мозга, тесно связанным с филогенетически старой обонятельной системой. Гипоталамус является вентральным отделом промежуточного мозга: он лежит ниже (вентральнее) таламуса, образуя нижнюю половину стенки третьего желудочка. Нижней границей гипоталамуса служит средний мозг, а верхней — конечная пластинка, передняя спайка и зрительный перекрест (рис. 6-20). Латеральнее гипоталамуса расположены зрительный тракт, внутренняя капсула и субталамические структуры.

В поперечном направлении гипоталамус можно разделить на три зоны — перивентрикулярную, медиальную и латеральную [24]. Перивентрикулярная зона представляет собой тонкую полосу, прилежащую к третьему желудочку. В медиальной зоне различают несколько ядерных областей, расположенных в переднезаднем направлении (рис. 6-20 — закрашено красным). Преоптическая область филогенетически принадлежит к переднему мозгу, однако ее обычно относят к гипоталамусу. От вентромедиальной области гипоталамуса начинается ножка гипофиза, соединяющаяся с адено- и нейрогипофизом. Передняя часть этой ножки носит название срединного возвышения. В срединном возвышении оканчиваются отростки многих нейронов преоптической и передней областей гипоталамуса, а также вентромедиального и инфундибулярного ядер (рис. 6-20, 1, 4, 5 и 6); здесь из этих отростков высвобождаются гормоны, поступающие через систему порталных сосудов к передней доле гипофиза (аденогипофизу). Совокупность ядерных зон, в которых содержатся подобные гормонпродуцирующие нейроны, носит название *гипофизотропной области* (рис. 6-20 — участок, обозначенный прерывистой линией). Отростки нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер (рис. 6-20, 2 и 3) идут к задней доле гипофиза (эти нейроны регулируют образование и высвобождение окситоцина и АДГ, или вазопрессина; см. разд. 29.1). Связать конкретные функции гипоталамуса с его отдельными ядрами, за исключением супраоптического и паравентрикулярного ядер (см. разд. 29.2), невозможно.

В латеральном гипоталамусе (рис. 6-20) не существует отдельных ядерных областей. Нейроны



Рис. 6-20. Ядерные зоны гипоталамуса на схеме сагиттального разреза через третий желудочек. 1 — преоптическое ядро (преоптическая область); 2 — паравентрикулярное ядро; 3 — супраоптическое ядро; 4 — переднее ядро (передняя область); 5 — инфундибулярное ядро; 6 — вентромедиальное ядро; 7 — дорсомедиальное ядро; 8 — заднее ядро (задняя область) (Benninghoff-Goertler, Lehrbuch der Anatomie des Menschen, III, Urban und Schwarzenberg, 1977).

этой зоны диффузно располагаются вокруг *медиального пучка переднего мозга*, идущего в роstralно-каудальном направлении от латеральных образований основания лимбической системы к передним центрам промежуточного мозга. Этот пучок состоит из длинных и коротких восходящих и нисходящих волокон (см. рис. 6-27, Б).

Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса [24]. Организация афферентных и эфферентных связей гипоталамуса свидетельствует о том, что он служит важным интегративным центром для соматических, вегетативных и эндокринных функций (рис. 6-21). Латеральный гипоталамус образует двусторонние связи с верхними отделами ствола мозга, центральным серым веществом среднего мозга («лимбической областью среднего мозга» по Наута [51]) и с лимбической системой. Чувствительные сигналы от поверхности тела и внутренних



Рис. 6-21. Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса (упрощенная схема).

органов поступают в гипоталамус по восходящим спинобульборетикулярным путям. Эти пути идут в гипоталамус либо через таламус, либо через лимбическую область среднего мозга. Остальные афферентные сигналы поступают в гипоталамус по полисинаптическим путям, которые пока еще не все идентифицированы. Эфферентные связи гипоталамуса с вегетативными и соматическими ядрами ствола мозга и спинного мозга образованы полисинаптическими путями, идущими в составе ретикулярной формации.

Медиальный гипоталамус обладает двусторонними связями с латеральным, и, кроме того, он непосредственно получает сигналы от некоторых остальных отделов головного мозга. В медиальной области гипоталамуса существуют особые нейроны, воспринимающие важнейшие параметры крови и спинномозговой жидкости (рис. 6-21; красные стрелки); иными слова-

ми, эти нейроны следят за состоянием внутренней среды организма. Они могут воспринимать, например, температуру крови («тепловые» нейроны; см. разд. 23.4), водно-электролитный состав плазмы (см. разд. 14.1) или содержание гормонов в крови. Через нервные механизмы медиальная область гипоталамуса управляет деятельностью нейрогипофиза, а через гормональные — аденогипофиза. Таким образом, эта область служит промежуточным звеном между нервной и эндокринной системой.

Гипоталамо-гипофизарная система

Функция большинства желез внутренней секреции регулируется гормонами передней доли гипофиза (аденогипофиза). На высвобождение этих гормонов в свою очередь влияют гормоны нейронов гипофизотропной зоны медиальной области гипоталамуса (рис. 6-20); они оказывают либо *стимулирующее*, либо *тормозное* действие на гипофиз; это соответственно так называемые *рилизинг-факторы* (РФ; либерины) и *ингибирующие факторы* (ИФ; статины). Рилизинг-факторы высвобождаются из нервных отростков в области срединного возвышения и через гипоталамо-гипофизарную портальную систему с кровью поступают к аденогипофизу.

Секреция гормонов нейронами гипофизотропной зоны гипоталамуса в портальную систему регулируется содержанием в плазме крови гормонов периферических эндокринных желез (рис. 6-22 — длинные красные стрелки). Так, при повышении уровня кортизола в плазме в срединном возвышении высвобождается меньше АКТГ-РФ (рилизинг-фактора адренокортикотропного гормона), и в результате снижается секреция АКТГ аденогипофизом (см. рис. 29-2). Общий принцип такой регуляции заключается в том, что при повышении содержания в плазме гормонов периферических эндокринных желез уменьшается выброс соответствующего рилизинг-фактора в крове-

носные сосуды медиальной области гипоталамуса. Обратная связь в этой системе регуляции может быть опосредована также гормонами гипоталамуса и аденогипофиза (рис. 6-22; прерывистые красные стрелки).

Регуляция по принципу *отрицательной обратной связи* (рис. 6-22), в которой участвуют медиальный гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы, действует даже в отсутствие влияний со стороны ЦНС. Так, эта регуляция сохраняется после полного отделения медиальной области гипоталамуса от остальных отделов ЦНС. Роль ЦНС заключается в приспособлении этой регуляции к внутренним и внешним потребностям организма. Так, при чрезвычайных требованиях к организму – стресс (см. разд. 24.5) – секреция кортизола корой надпочечников возрастает в результате того, что активность нейронов медиальной области гипоталамуса, секретирующих АКТГ-РФ, увеличивается, что ведет к усиленному выделению этого рилизинг-фактора в срединном возвышении. Центральная регуляция гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы осуществляется преимущественно центрами преоптической области, лимбической системы (например, гиппокампом и миндалиной) и среднего мозга. Влияние всех этих центров, как правило, переключается через латеральную область гипоталамуса. Полагают, что сигналы от этих центров передаются моноаминергическим нейронам, медиаторами которых служат норадреналин, дофамин или серотонин. Возможно, к этим центрам также поступает информация о содержании эндокринных гормонов в плазме крови по принципу обратной связи (рис. 6-22). Нейроны, входящие в состав этих регуляторных систем, способны специфически реагировать на гормоны эндокринных желез и накапливать их. Примером влияния ЦНС на эндокринную систему служат циркадианные ритмы высвобождения АКТГ, регуляция выброса гормонов яични-

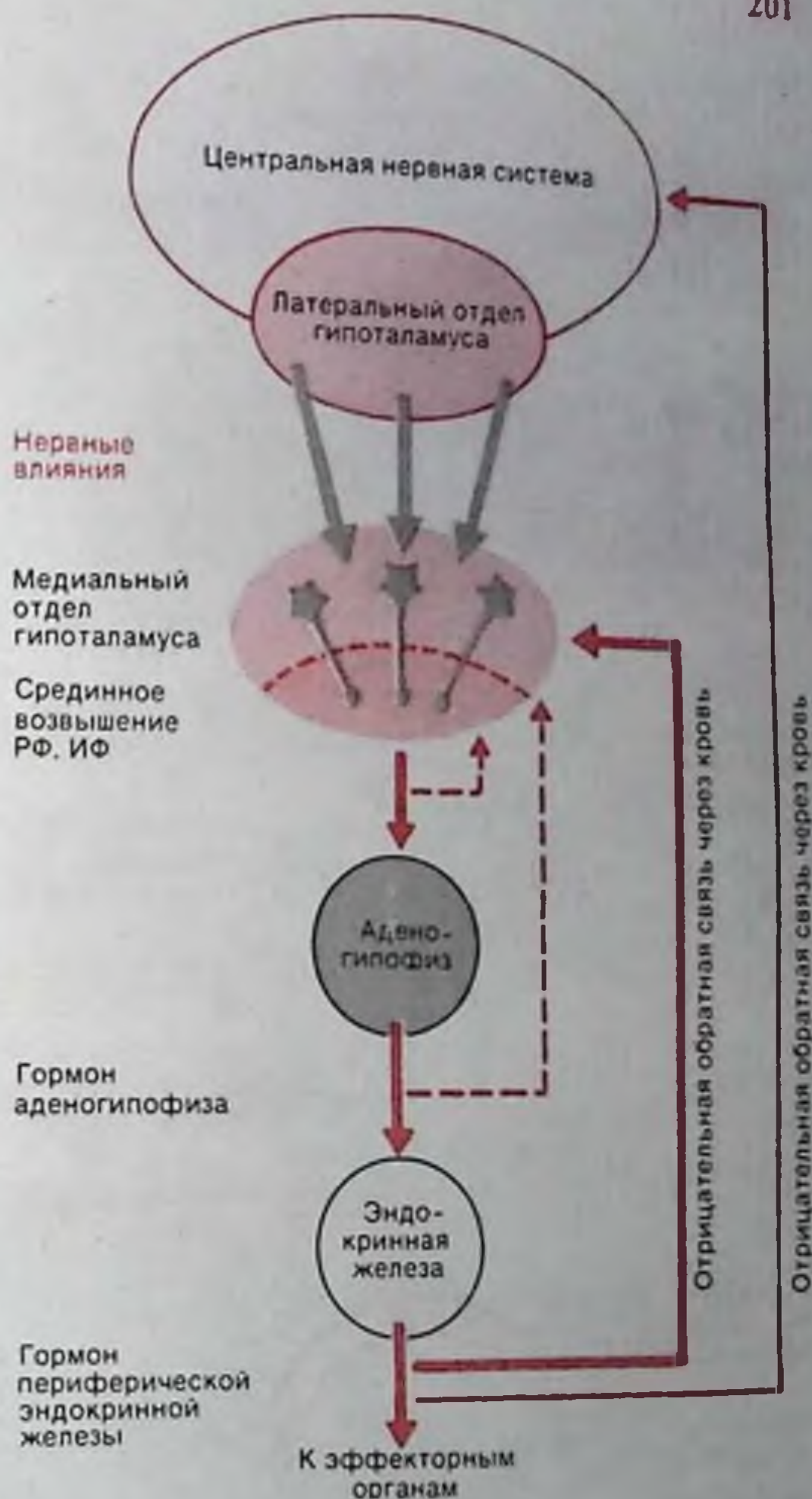


Рис. 6-22. Связь между нервными и эндокринными механизмами в гипоталамо-гипофизарной системе. РФ – рилизинг-фактор; ИФ – ингибирующий фактор.

ков в ходе менструального цикла (разд. 29.3), изменение секреции кортизола при стрессе (разд. 24.5) и увеличение скорости обменных процессов при длительных холодовых воздействиях, наступающее в результате повышенного выделения тироксина (разд. 29.3).

В тесном взаимодействии нервных и эндокринных структур гипоталамуса можно убедиться на примере связей нейронов гипотрофной зоны. На нейрон, секретирую-



Рис. 6-23. Нейрон гипофизотропной зоны гипоталамуса, образующий релизинг-фактор (РФ). Такие нейроны служат главным элементом нейроэндокринного сопряжения в гипоталамусе [26].

ций какой-либо релизинг-фактор, могут оказывать влияние афферентные нейроны лимбической системы (миндалины и гиппокамп; см. разд. 6.6), преоптической области и передней части гипоталамуса (рис. 6-23). Двигательные отростки этого нейрона идут к самым различным отделам головного мозга (рис. 6-23, справа). Такие нейроны обладают свойством саморегуляции по принципу возвратного торможения

(рис. 6-23, слева). Во всех двигательных отростках подобных нейронов медиатором, очевидно, служит релизинг-фактор. Таким образом, эти клетки гипофизотропной зоны являются, с одной стороны, конечными интегрирующими нейронами, а с другой – эндокринными клетками [26], образующими гормон.

Гипоталамус и сердечно-сосудистая система

При электрическом раздражении почти любого отдела гипоталамуса могут возникать реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти реакции, опосредованные в первую очередь симпатической системой, а также ветвями блуждающего нерва, идущими к сердцу, свидетельствуют о важном значении гипоталамуса для регуляции гемодинамики со стороны высших нервных центров. Раздражение какого-либо отдела гипоталамуса может сопровождаться противоположными изменениями кровотока в разных органах (например, увеличением кровотока в скелетных мышцах и одновременным снижением в сосудах кожи). С другой стороны, противоположные реакции сосудов какого-либо органа могут возникать при раздражении разных зон гипоталамуса. Биологическое значение подобных гемодинамических сдвигов можно понять лишь в том случае, если рассматривать их в связи с другими физиологическими реакциями, сопровождающими раздражение этих же гипоталамических зон. Иными словами, гемодинамические эффекты раздражения гипоталамуса входят в состав общих поведенческих или гомеостатических реакций, за которые отвечает этот центр.

В качестве примера можно привести пищевые и защитные поведенческие реакции, возникающие при электрическом раздражении ограниченных участков гипоталамуса (рис. 6-24; см. также разд. 6.2). Во время защитного поведения артериальное давление и кровотоки в скелетных мышцах повышают-

ся, а кровоток в сосудах кишечника снижается. При пищевом поведении возрастает артериальное давление и кровоток в кишечнике, а кровоток в скелетных мышцах уменьшается. Аналогичные изменения гемодинамических параметров наблюдаются и во время других реакций, возникающих в ответ на раздражение гипоталамуса, например при терморегуляторных реакциях или половом поведении.

За механизмы регуляции гемодинамики в целом (т.е. артериального давления в большом кругу кровообращения, сердечного выброса и распределения крови), действующие по принципу следящих систем, отвечают нижние отделы ствола мозга (циркуляторный центр; см. разд. 18.9). Эти отделы получают информацию от артериальных баро- и хеморецепторов и механорецепторов предсердий и желудочков сердца (см. разд. 18.9) и посылают сигналы к различным структурам сердечно-сосудистой системы по симпатическим и парасимпатическим эфферентным волокнам. Такая бульбарная саморегуляция гемодинамики в свою очередь управляется высшими отделами ствола мозга, и в особенности гипоталамуса. Эта регуляция осуществляется благодаря нервным связям между гипоталамусом и циркуляторным центром продолговатого мозга, а также благодаря прямым связям между гипоталамусом и преганглионарными вегетативными нейронами. Высшая нервная регуляция сердечно-сосудистой системы со стороны гипоталамуса участвует во всех сложных вегетативных реакциях, для управления которыми простой саморегуляции недостаточно. К таким реакциям можно отнести, например, терморегуляцию, регуляцию приема пищи, защитное поведение, физическую деятельность (см. ниже) и так далее.

Приспособительные реакции сердечно-сосудистой системы во время работы. Механизмы приспособления гемодинамики при физической работе представляют значительный теоретический и практический ин-



Рис. 6-24. Вегетативные реакции, сопровождающие пищевое и оборонительное поведение при электрическом раздражении медиальной области гипоталамуса у кошки (Folkow, Rubinstein, Acta physiol. scand., 65, 292-299, 1966).

терес. При физической нагрузке повышается сердечный выброс (главным образом в результате увеличения частоты сокращений сердца) и одновременно возрастает кровоток в скелетных мышцах. В то же время кровоток через кожу и органы брюшной полости снижается (см. рис. 6-24). Эти приспособительные циркуляторные реакции возникают практически одновременно с началом работы. Они осуществляются центральной нервной системой через гипоталамус. У собак при электрическом раздражении латеральной области гипоталамуса на уровне мамиллярных тел возникают точно такие же вегетативные реакции, как и при беге на тредбане. У животных в состоянии наркоза электрическое раздражение гипоталамуса может сопровождаться локомоторными актами и учащением дыхания. Путем небольших изменений положения раздражающего электрода можно добиться не зависящих друг от друга вегетативных и соматических реакций. Все эти эффекты устраняются при двусторонних поражениях соответствующих зон; у собак с такими поражениями исчезают приспособительные реакции сердечно-

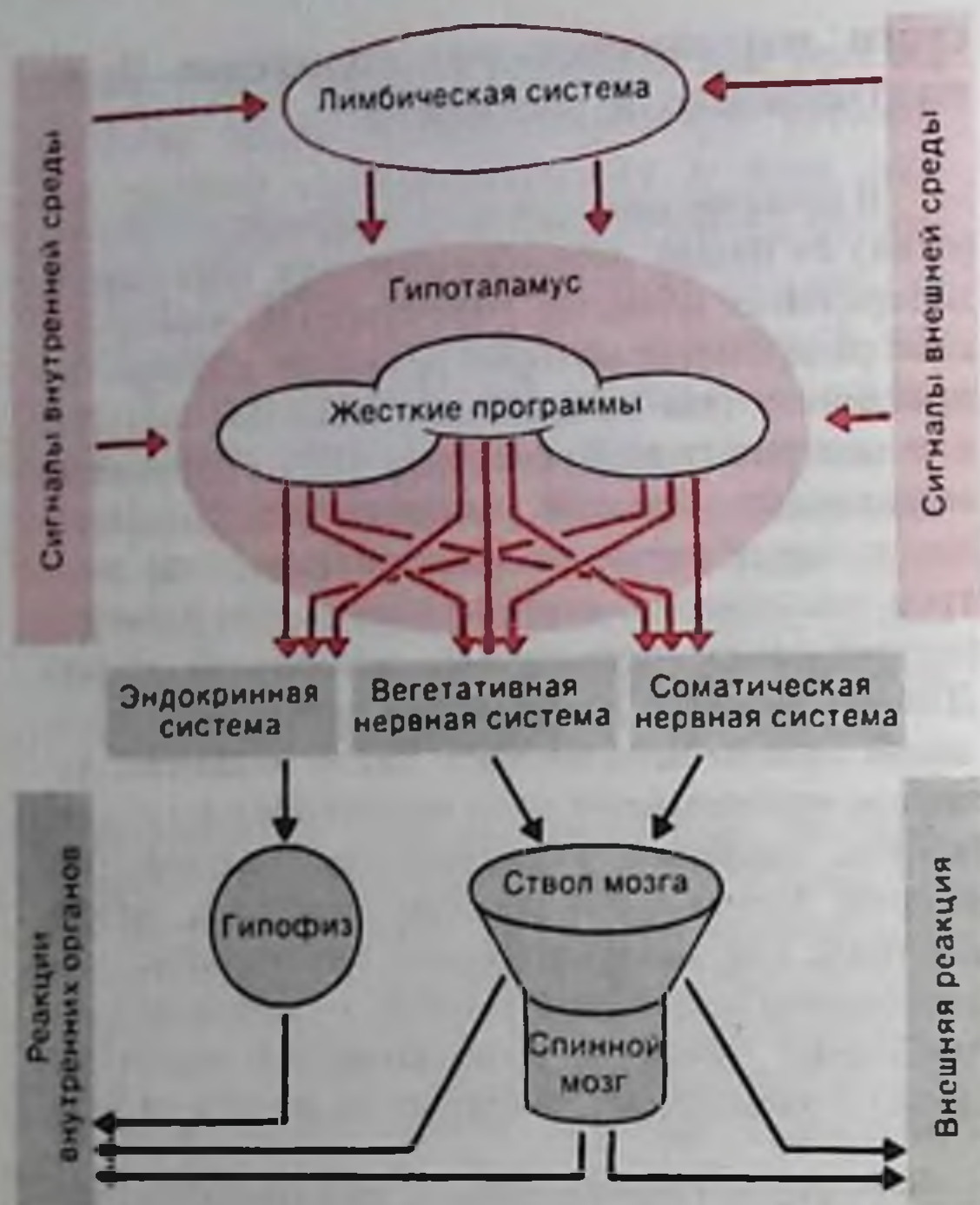


Рис. 6-25. Схема функциональной организации поведенческих программ, заложенных в гипоталамусе.

нение какой-либо функции, отличаются друг от друга афферентными и эфферентными связями, медиаторами, расположением дендритов и так далее. Можно предположить, что в малоизученных нами нервных цепях гипоталамуса заложены многочисленные программы. Активация этих программ под влиянием нервных сигналов от вышележащих отделов мозга (например, лимбической системы) и (или) сигналов от рецепторов и внутренней среды организма может приводить к различным поведенческим и нейрогуморальным регуляторным реакциям (рис. 6-25).

В течение длительного времени полагали, что краниальные отделы гипоталамуса заведуют соматическими вегетативными и эндокринными реакциями, способствующими восстановлению и сохранению резервов организма, а также пищеварению и выделению. Эти функции приписывались возбуждению парасимпатической системы

и в совокупности назывались трофотропной реакцией. Считалось также, что возбуждение каудального отдела гипоталамуса приводит к активации адренергической симпатической системы, мобилизации энергии организма и увеличению его способности к физической нагрузке. Такие эффекты получили название эрготропных реакций. Согласно подобным представлениям, развитым Гессом [14], гипоталамус состоит из двух различных морфофункциональных отделов, и их взаимодействие отражает антагонизм между симпатическим и парасимпатическим отделами периферической вегетативной нервной системы. Многочисленные эксперименты, приведенные с целью подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, внесли большой вклад в понимание функциональной роли гипоталамуса. Однако сама эта гипотеза, по-видимому, чересчур обща и не может объяснить различные функции этого центра.

Функциональные расстройства у людей с повреждениями гипоталамуса. У человека нарушения деятельности гипоталамуса бывают связаны главным образом с неопластическими (опухолевыми), травматическими или воспалительными поражениями. Подобные поражения могут быть весьма ограниченными, захватывая передний, промежуточный или задний отдел гипоталамуса. У таких больных наблюдаются сложные функциональные расстройства (за исключением несахарного диабета; см. разд. 14.1; 29.2). Характер этих расстройств определяется, кроме всего прочего, остротой (например, при травмах) или длительностью (например, при медленно растущих опухолях) процесса. При ограниченных острых поражениях могут возникать значительные функциональные нарушения, в то время как при медленно растущих опухолях эти нарушения начинают проявляться лишь при далеко зашедшем процессе. В табл. 6-3 перечислены сложные функции гипоталамуса и нарушения этих функций. Расстройства восприятия, памяти и цикла сон/бодрствование частично связаны с повреждением восходящих и нисходящих путей, соединяющих гипоталамус с лимбической системой (см. рис. 6-21 и 6-27, Б) [26].

Таблица 6.3. Функциональные расстройства при повреждениях гипоталамуса у человека [26]

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

6.6 Лимбическая система и поведение

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

которое она имеет для каждого человека, и тем самым определяет его целенаправленную деятельность.

Лимбическая система состоит из филогенетически старых отделов переднего мозга и их производных – подкорковых структур. Впервые термин «большая лимбическая доля» был предложен Брока (см. [47]). Вначале под этим названием понимали лишь зоны коры, расположенные в виде двустороннего кольца на границе неокортекса (*limbus* означает «край») и отделяющие его от ствола мозга и гипоталамуса. К лимбической системе относили поясную и гиппокампову извилины, а также другие участки коры, простирающиеся рядом с волокнами от обонятельной луковицы (рис. 6-27, А). Поскольку всем этим структурам приписывали обонятельную функцию, их называли также *обонятельным мозгом* (*риненцефалон*). В дальнейшем Мак-Лин [47, 48] дал

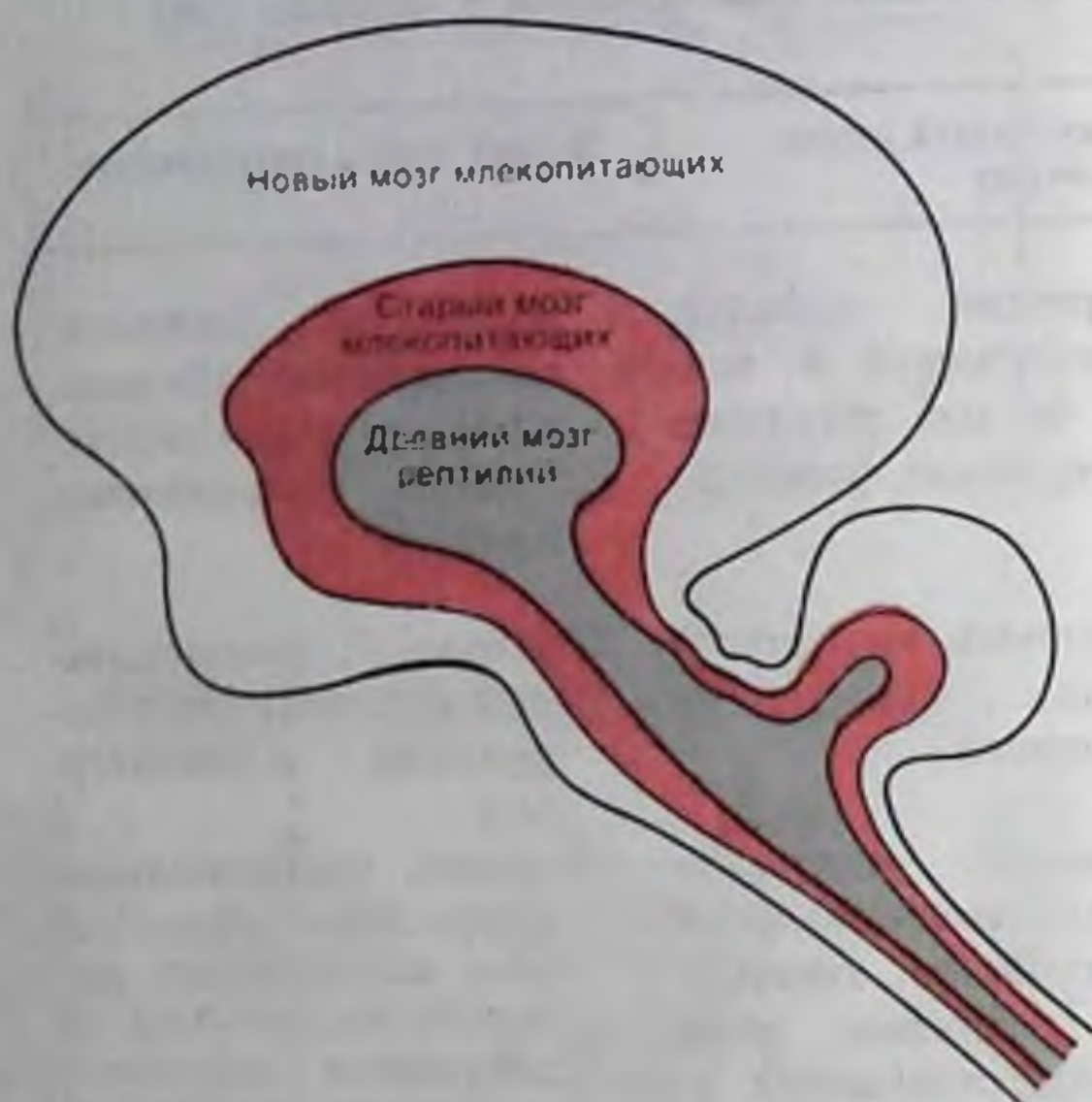


Рис. 6-26. Схема Мак-Лина [48].

корковым и подкорковым образованиям переднего мозга, изученным Брока, чисто описательное название – «лимбическая система». Он считал, что все эти образования представляют собой функционально единый комплекс нервных структур, ответственный за механизмы возникновения и проявления эмоционального поведения млекопитающих [48].

На основании функциональных, нейроанатомических, этологических и филогенетических признаков Мак-Лин [48] предложил разделить мозг млекопитающих на три отдела: древний мозг рептилий (protoreptilian), древний мозг млекопитающих (paleomammalian) и новый мозг млекопитающих (neomammalian) (рис. 6-26). Древний мозг рептилий состоит из ствола мозга, промежуточного мозга и базальных ганглиев. Он контролирует стереотипные, преимущественно врожденные поведенческие акты (инстинкты), имеющие большое значение для выживания. Этому отделу не свойственна функциональная пластичность, и поэтому он может обеспечивать жизнедеятельность лишь в условиях постоянства окружающей среды. К древнему мозгу млекопитающих относятся структуры лимбической системы. Согласно Мак-Лину, этот отдел послужил

первым этапом на пути к возникновению сознания. Мак-Лин назвал этот мозг «висцеральным мозгом», поскольку к нему поступает большое количество информации от внутренних органов; информация эта имеет большое значение для формирования и эмоциональной окраски памяти. Древний мозг млекопитающих способен изменять и преодолевать жесткие генетически детерминированные программы поведения; в нем содержатся структуры, отвечающие за видоспецифичное поведение млекопитающих. Новый мозг млекопитающих образован неокортексом. В этом отделе, преимущественно на подсознательном уровне, обрабатываются сигналы от внутренних органов. Кроме того, в неокортексе происходит пространственно-временной анализ информации от окружающей среды и построение концепций и схем поведенческих актов. Именно этот отдел отвечает за прогнозирование и вносит изменения в «консервативные», «традиционные», программы поведения, заложенные в древнем мозге млекопитающих.

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

Элементы лимбической системы

В лимбической системе встречается трехслойная кора (аллокортекс) и пятислойная кора (переходная кора, мезокортекс), занимающая промежуточное положение между аллокортексом и шестислойным неокортексом (изокортексом; см. разд. 7.1). К корковым областям лимбической системы относятся *гиппокамп* (аммонов рог, зубчатая извилина и основание гиппокампа, или субикулум), *парагиппокампова извилина*

(энторинальная область и предоснование гиппокампа, или пресубикулум), поясная извилина (вместе с подмозолистой извилиной) и филогенетически старые структуры обонятельного мозга (обонятельные луковицы, обонятельные бугорки и области коры, расположенные над миндалинами). Многие авторы относят к лимбической системе также орбитофронтальную, островковую, и частично височную кору. К подкорковым структурам в лимбической системе относятся миндалины, септальные ядра (с прилежащим ядром и диагональным пучком Брока) и переднее таламическое ядро. Многие исследователи причисляют к лимбической системе преоптическую область, гипоталамус и мамиллярные тела (рис. 6-27).

Афферентные и эфферентные связи структур лимбической системы как между собой, так и с другими отделами головного мозга чрезвычайно разнообразны (рис. 6-27, Б). Некоторые из этих связей еще не известны. Наиболее выражены мощные реципрокные связи между гипоталамусом и лимбической системой. Гипоталамус и мамиллярные тела соединяются с гиппокампом и септальной областью посредством свода, с миндалиной — посредством терминальной полоски и амигдалофугального пучка (на рис. 6-27, Б — не изображены), а с фронтобазальными частями обонятельного мозга — посредством медиального пучка переднего мозга. Через гипоталамус и мамиллярные тела лимбическая система соединена со средним мозгом (лимбической областью среднего мозга) [15, 24].

Для лимбической системы очень характерны многочисленные цепи возбуждения. Возможно, что замкнутый путь, состоящий из парагиппокамповой извилины, гиппокампа, свода, перегородки, мамиллярного тела, переднего отдела таламуса, поясной извилины и пояса (рис. 6-27, Б), служит важным нервным образованием, отвечающим за эмоции [48] и формирование следов памяти (разд. 7.4) [15, 16].

Лимбическая система сообщается с но-



Рис. 6-27. Лимбическая система. А. Расположение лимбической системы в виде кольца по краю неокортекса. Б. Афферентные и эфферентные связи лимбической системы. ЛСМ — лимбическая область среднего мозга.

вой корой в области лобной и височной долей (рис. 6-27, Б). Височные области отвечают главным образом за передачу информации от зрительной, слуховой и соматосенсорной коры к миндалине и гиппокампу. Лобные области, возможно, служат основным отделом новой коры, регулирующей деятельность лимбической системы. Кроме того, из всей новой коры только эти области непосредственно связаны с гипоталамусом [51].

Функции лимбической системы

Лимбическая система контролирует эмоциональное поведение, управляя тем самым всей совокупностью внутренних факторов, мотивирующих деятельность животного и человека. Она обеспечивает *общее* улучшение приспособления организма к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Если в результате поражения лимбической системы патологическим процессом или экспериментальных воздействий на нее это приспособление нарушается, поведение становится неадекватным: нарушается пищевое поведение, страдает деятельность, направленная на сохранение особи и вида, нарушается социально-половое поведение. Все эти поведенческие акты, нервный субстрат которых заложен в гипоталамусе и верхних отделах среднего мозга, управляются лимбической системой. У животного они составляют видоспецифическое поведение. Эмоциональное поведение человека, возможно, служит аналогом видоспецифического поведения животного; при повреждениях лимбической системы эмоциональное поведение нарушается. В последующих разделах мы рассмотрим функции некоторых отделов лимбической системы на основании клинических и экспериментальных данных.

Миндалины. У человека миндалина (амигдала, миндалевидное тело) представляет собой крупное высокодифференцированное подкорковое ядерное образование, расположенное в глубине височной доли (рис. 6-27). У кошки или обезьяны электрическое раздражение различных отделов миндалины приводит к возникновению или подавлению тех же эффектов, которые наблюдаются при электрической стимуляции гипоталамуса (см. разд. 6.3). К этим эффектам относятся как простейшие гомеостатические, так и поведенческие реакции, в которых принимают участие вегетативная, эндокринная и соматическая системы.

Двустороннее разрушение миндалины у животного не сопровождается серьезными

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

При содержании в клетке у тех же самых обезьян возникают классические симптомы синдрома Клювера–Бьюси. Этот синдром был впервые описан Клювером и Бьюси [39] в результате наблюдений над макаками-резусами, у которых были удалены обе височные доли, включая крючок, миндалину и гиппокамп (рис. 6-27). У таких обезьян резко нарушалось аффективное поведение, что сопровождалось следующими симптомами: психической слепотой (неспособностью отличить съедобные предметы от несъедобных); выраженными оральными рефлексам (обезьяны хватают губами и берут в рот все предметы без разбора); нарушением пищевых привычек; гиперсексуальностью; любопытством по отношению к любому предмету, попадающему в поле зрения; резкими нарушениями реакций страха и аффективного поведения. Проявления синдрома Клювера–Бьюси у обезьян, содержащихся в клетке, на первый взгляд противоречат изменениям поведения у амигдалэктомизированных обезьян, находящихся в стаде. Однако общим для них является то, что такие животные утрачивают способность, во-первых, оценить значение информации, поступающей от окружающей среды (у приматов это в основном зрительная и слуховая информация), и, во-вторых, связывать эту информацию со своим собственным аффективным состоянием. Это приво-

дит к нарушению нормального взаимодействия особи с окружающей средой, и в частности *социальных отношений* с членами стада и чужаками [20].

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

1. В электрофизиологическом эксперименте можно показать, что раздражение первичных сенсорных областей новой коры приводит через височные доли к возбуждению нейронов миндалины.

2. У человека эпилептические припадки при очаге в височной доле сопровождаются сложными нарушениями сенсомоторных и вегетативных функций. В этих случаях патологическое возбуждение возникает в височной доле и распространяется на миндалину. В начале приступа, до того как возбуждается миндалина, у таких больных возникают сложные галлюцинации, касающиеся событий из прошлого. Такие же галлюцинации у этих больных можно вызывать путем точечного электрического раздражения височной доли [20, 23, 36].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в височно-амигдаллярной системе содержатся важные нервные образования, отвечающие за приобретенное мотивационное поведение и эмоции. Возможно, что в этой системе происходит сопоставление сложной поступающей сенсорной информации с информацией, накопленной в процессе жизненного опыта (т.е. с памятью). В результате этого поступающая информация приобретает значимость для организма и в дальнейшем че-

рез миндалину приводит к запуску тех эмоциональных поведенческих реакций, которые в прошлом оказались полезными в аналогичных условиях. В таком случае миндалина возбуждает или тормозит соответствующие гипоталамические механизмы [20, 36].

Неизвестно, каким образом в новую кору поступает информация об аффективном состоянии, т.е. как мы осознаем эмоции. Возможно, сигналы от гипоталамуса, мамиллярных тел и лимбических областей среднего мозга поступают через передние отделы таламуса к поясной извилине (рис. 6-27, Б), а через медиодорсальные отделы таламуса — к лобным долям. Возможно, что информация поступает непосредственно от миндалины к новой коре [24]. Мы не знаем также, каким образом организм научается связывать биологически значимые (и особенно социально значимые) сигналы из внешней среды со своим аффективным состоянием. Была предложена гипотеза, согласно которой информация об *окружающей среде* (из височных областей коры) и о состоянии *внутренней среды* организма (от гипоталамуса) конвергирует на нейронах миндалины, изменяя их синаптические связи. В этом случае должно происходить формирование очень стабильных и длительно сохраняющихся следов памяти, и в результате могут образовываться постоянные связи между сигналами от окружающей среды и мотивационными поведенческими реакциями [20, 36].

Лимбическая система и эмоции

Несмотря на то что каждый из нас знает, что такое эмоции, дать этому состоянию точное научное определение невозможно [19]. Обычно под эмоциями понимают наши *чувства и настроения*, проявляющиеся в поведении и реакциях со стороны вегетативной и эндокринной систем. Так, если человек смотрит увлекательный фильм, у него повышается артериальное давление, частота сокращений сердца, потоотделение и содержание катехоламинов в крови. К эмоциям относятся все отрицательные и положительные аффективные состояния от тре-

воги и страха до чувства любви и счастья. Эмоции можно прочувствовать только интроспективно. Мы можем осознавать их и благодаря тому, что владеем речью, делиться ими друг с другом. Кроме того, проявления эмоций в поведении и вегетативных и эндокринных реакциях доступны объективному научному анализу, и выраженность этих проявлений при различных эмоциональных состояниях может быть оценена.

До настоящего времени все попытки объективно описать и классифицировать эмоции в зависимости от наблюдающихся при них двигательных, вегетативных и эндокринных реакций оказались неудачными. Опираясь на эти проявления, можно лишь очень грубо описывать эмоциональные состояния. В связи с этим пришлось отказаться от двух подходов к проблеме эмоций, которые могли бы иметь важное теоретическое и практическое значение.

1. Оказалось невозможным создать рабочую классификацию эмоций на основе одних лишь вегетативных реакций без учета интроспективных данных и применения метода аналогии.

2. Попытки использовать вегетативные и эндокринные расстройства в качестве объективных диагностических критериев при аффективных нарушениях, сопровождающих так называемые психосоматические заболевания, оказались неудачными.

Проявления эмоций, очевидно, обусловлены главным образом наследственными врожденными механизмами [6]. Эти проявления, несомненно, имеют большое биологическое значение с эволюционной точки зрения, являясь сигналами при общении между особями одного и того же, а также разных видов. Например, когда у разъяренной обезьяны шерсть становится дыбом, то это служит явным сигналом как для других обезьян, так и для прочих животных. Следовательно, эмоциональное поведение следует рассматривать, по всей видимости, как один из типов видоспецифического поведения. Эмоции имеют также значение интравертиро-

ванных сигналов, так как благодаря им особь приспосабливается к изменениям окружающей среды, вырабатывая новые реакции.

Возникновение эмоций у млекопитающих связано с их познавательными способностями, т.е. с восприятием и оценкой сенсорных сигналов, а также с механизмами памяти. Двигательные, вегетативные и эндокринные компоненты эмоционального состояния служат, с одной стороны, проявлением познавательных процессов; с другой же стороны, все эти реакции могут в свою очередь влиять на эмоции по принципу обратной афферентации. В настоящее время не существует единой общепризнанной научной теории эмоций, а также точных данных о том, в каких центрах и каким образом эти эмоции возникают и каков их нервный субстрат. Возможно, в развитии и дифференцировке эмоций участвуют все структуры лимбической системы, гипоталамус, лимбическая область среднего мозга и лобные области коры. В пользу этого свидетельствует, например, тот факт, что при органических заболеваниях мозга (опухолях, воспалительных и системных заболеваниях), поражающих вышеописанные структуры, а также при внешних повреждениях этих структур эмоциональное поведение больного часто изменяется. С другой стороны, стереотаксическое разрушение небольших участков этих структур может приводить к улучшению состояния или излечению больных, страдающих такими невыносимыми и не поддающимися консервативному лечению психическими расстройствами, как обсессивный невроз, ненасытное половое влечение, состояние тревоги, депрессия и т.п. При стереотаксических операциях удаляют или изолируют такие образования, как передняя часть поясной извилины, пояс, свод, пути от лобных долей коры и ядра таламуса, гипоталамуса или миндалин. Само собой разумеется, что к подобным оперативным вмешательствам следует относиться с осторожностью, так как они при-

водят к необратимым а иногда нежелательным и непредсказуемым изменениям личности (см. разд. 7.5).

Довольно частым эмоциональным нарушением, с которым приходится сталкиваться практическому врачу, является состояние тревоги. Для этого состояния характерно беспокойство и возбуждение больного, считающего, что ему угрожает реальная или вымышленная опасность, бороться с которой он бессилён. Состояние тревоги проявляется в таких *двигательных нарушениях*, как чрезмерная жестикуляция и мимика, а также в *вегетативных расстройствах* — потливость, тахикардия, экстрасистолы, гипертония, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (понос), бессонница, сухость во рту и расширение зрачков. Состояние тревоги может быть также нечетко выраженным, проявляясь лишь нарушением какой-либо одной вегетативной функции; в этом случае обычно ставят диагноз вегетативной дисфункции или психосоматического заболевания [19, 23].

Моноаминергические системы и поведение

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

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

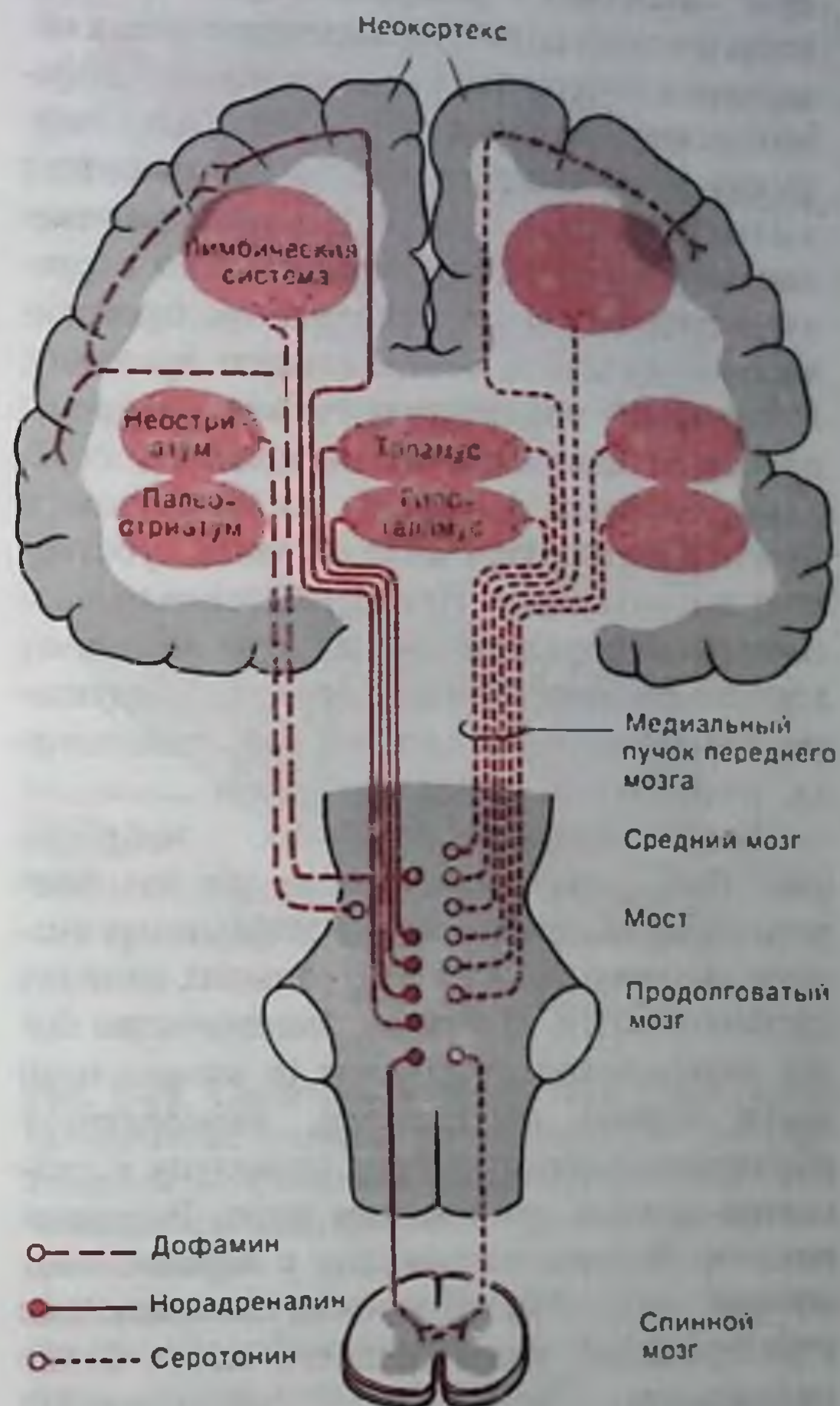


Рис. 6-28. Схема центральных моноаминергических систем (Anden et al., Acta physiol. scand., 67, 313, 1966).

Тела *норадренергических нейронов* (рис. 6-28, слева) расположены отдельными группами в продолговатом мозге и мосту, и особенно в *голубом пятне (locus coeruleus)*; восходящие аксоны направляются главным образом в составе *медиального пучка переднего мозга*. Аксоны, проходящие в дорсальных отделах ствола мозга, исходят преимущественно из *голубого пятна*. Они иннервируют различные структуры среднего мозга, таламуса и переднего мозга, и прежде всего миндалину, гиппокамп, пояс-

ную извилину, энторинальную область коры и новую кору. Норадренергическая иннервация неокортекса по сравнению с дофаминергической (см. ниже) значительно диффузнее и равномернее. Аксоны, занимающие в стволе мозга более вентральное положение, иннервируют преимущественно структуры среднего мозга, гипоталамус, преоптическую область и обонятельную луковицу. Некоторые норадренергические нейроны посылают двигательные окончания к передним, боковым и задним рогам спинного мозга (в частности, к желатинозной субстанции) и к мозжечку. Некоторые норадренергические нейроны голубого пятна обладают хорошо развитыми коллатеральными, идущими одновременно к неокортексу, гиппокампу, мозжечку и спинному мозгу.

Тела дофаминергических нейронов (рис. 6-28, слева), образующих так называемую мезо-теленцефальную дофаминергическую систему, лежат в вентральных отделах среднего мозга. Нейроны, занимающие более латеральное положение (в компактной части *черной субстанции*), иннервируют образования неостриатума (скорлупу и хвостатое ядро) и прилежащее ядро. Разрушение этих нейронов приводит к *паркинсонизму* (см. разд. 5.6). Нейроны, занимающие в вентральной части среднего мозга более медиальное положение, иннервируют главным образом ядра лимбической системы (миндалину, перегородку и обонятельный бугорок), а также области алло- и неокортекса (в основном лобные доли, поясную извилину и энторинальную кору). Большая часть дофаминергических аксонов идет вместе с отростками норадренергических нейронов в составе *медиального пучка переднего мозга*. Дофаминергические нейроны обнаружены также в гипоталамусе; короткие аксоны этих нейронов направляются к срединному возвышению и, возможно, участвуют в высвобождении рилинг-факторов. Кроме того, дофаминергические нейроны располагаются в перивентрикулярных отделах продолговатого моз-

га, посылая отростки главным образом к образованиям ствола мозга и промежуточного мозга.

Тела серотонинергических нейронов (рис. 6-28, справа) располагаются в срединных и околосрединных ядрах (*ядрах срединного шва*) продолговатого мозга, в мосту и нижних отделах среднего мозга. Их отростки частично идут в составе медиального пучка переднего мозга и, так же как и аксоны норадренергических нейронов, иннервируют практически все отделы промежуточного мозга и переднего мозга. Отростки некоторых серотонинергических нейронов поступают к спинному мозгу и мозжечку [24, 49, 50, 58].

Моноаминергические системы и внутримозговое самораздражение. Если крысе вживить раздражающий электрод в *медиальный пучок переднего мозга* в области латеральных отделов гипоталамуса, поместить ее в ящик Скиннера и предоставить возможность осуществлять самораздражение, нажимая на рычаг (см. рис. 8-8), то это самораздражение можно использовать как подкрепление при выработке оперантных условных рефлексов. При этом *внутримозговая* стимуляция усиливает исследуемую поведенческую реакцию. Это раздражение обладает столь выраженным подкрепляющим действием, что животные обычно предпочитают его всем другим видам поощрения, включая пищу. Крысы и обезьяны с электродами в области срединного пучка переднего мозга осуществляют постоянное самораздражение столь интенсивно, что возникает опасность гибели животного от истощения. Частота нажатий на рычажок достигает 7000 в 1 ч.

Подробное исследование всех структур мозга с применением метода самораздражения показало, что стимуляция практически всей лимбической системы, лобных долей, латеральных областей гипоталамуса и путей от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга обладает подкрепляющим эффектом. Однако наиболее выражен этот эффект при раздражении ме-

днального пучка переднего мозга, который связывает верхние отделы среднего мозга, гипоталамус и лимбическую систему (рис. 6-29, А). Существуют также области мозга, раздражение которых приводит не к подкрепляющему эффекту, а к реакции избегания. Таких областей значительно меньше; они располагаются в перивентрикулярных отделах промежуточного и среднего мозга (рис. 6-29, А). Области положительного и отрицательного подкрепления частично перекрываются.

Многочисленные экспериментальные данные, а также теоретические соображения позволяют предположить, что нервные структуры, раздражение которых обладает положительным или отрицательным подкрепляющим эффектом, не идентичны известным образованиям, отвечающим за те или иные гомеостатические реакции (см. разд. 6.5) [11, 25]. Области, раздражение которых приводит к подкреплению или избеганию, получили название «центры» удовольствия и неудовольствия, или приближения и избегания, или вознаграждения и наказания. Существование подобных центров свидетельствует в пользу гипотезы о том, что положительные и отрицательные эмоции возникают при возбуждении определенных структур головного мозга.

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

В первых же опытах, посвященных поискам нервных образований, ответственных за положительное подкрепление, было обнаружено, что участки мозга, с которых можно получить самораздражение, почти полностью совпадают с зонами иннервации

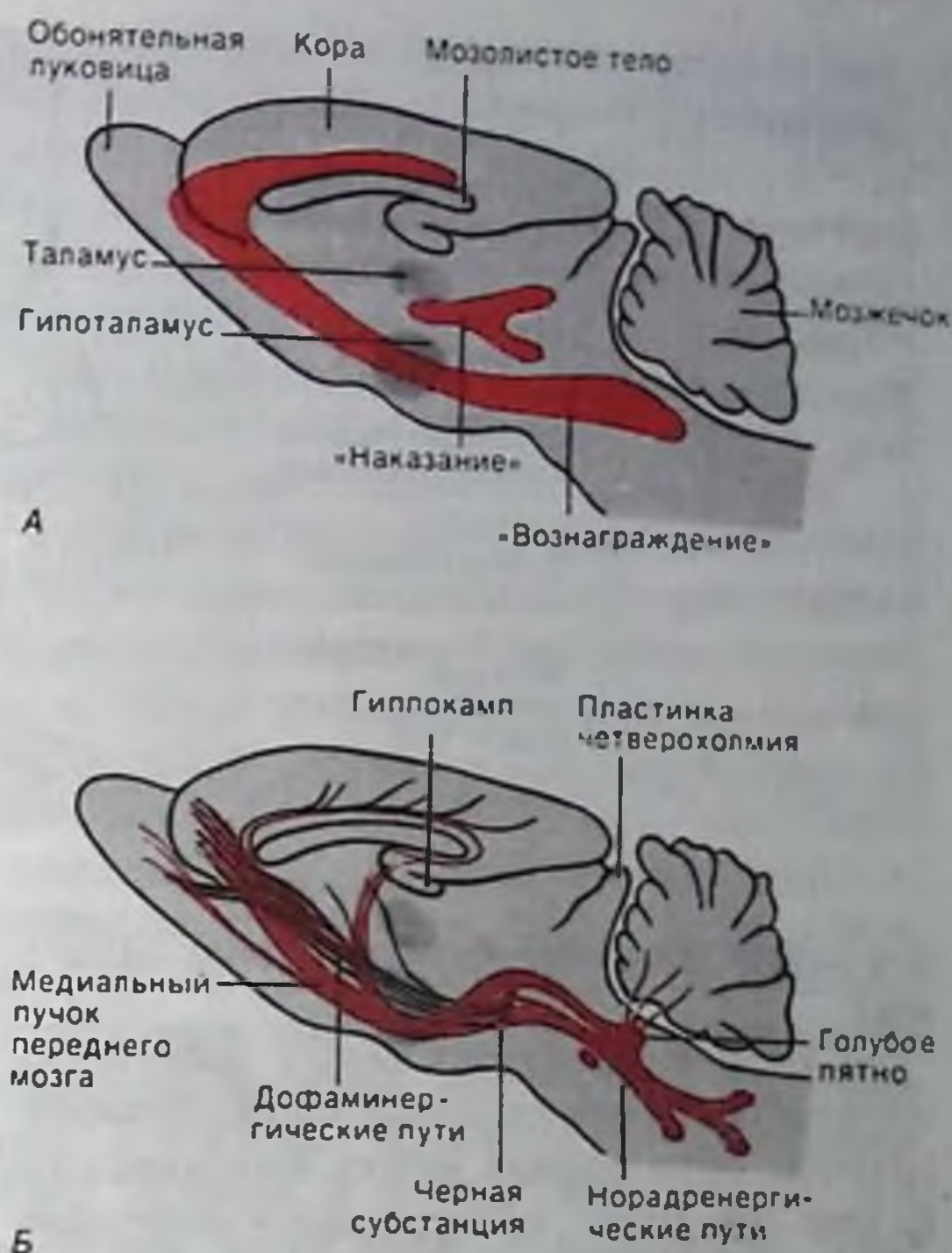


Рис. 6-29. Сопоставление участков мозга, самораздражение которых сопровождается положительным и отрицательным подкреплением, с расположением центральных катехоламинергических систем. А. Области самораздражения. Б. Норадренергические системы (изображены красным) и дофаминергические системы (изображены серым) мозга крысы [25].

катехоламинергических нейронов (см. рис. 6-29, А и Б). Выраженность подкрепляющего эффекта приблизительно соответствует плотности этой иннервации. Совпадение областей «вознаграждения» и расположения моноаминергических нейронов свидетельствует о том, что катехоламинергические системы либо сами по себе являются зонами, отвечающими за положительное подкрепление, либо синаптически связаны с этими зонами. В пользу подобной гипотезы свидетельствуют следующие данные:

1. После перерезки медиального пучка переднего мозга самораздражение через электроды, вживленные краниальнее обла-



Рис. 6-30. Влияние различных препаратов на процессы в центральном дофаминергическом синапсе и на эффекты самораздражения (см. также рис. 6-29).

сти перерезки, либо исчезает, либо ослабевает.

2. Если в желудочки мозга либо непосредственно в центральные катехоламинергические образования ввести 6-гидроксидофамин – вещество, избирательно разрушающее катехоламинергические нейроны, – самораздражение исчезает.

3. На выраженность самораздражения влияют вещества, действующие на метаболизм, депонирование, выброс или обратный захват катехоламинов либо на постсинаптические катехоламинергические рецепторы (рис. 6-30) [11, 25].

Неизвестно, какая из двух систем – дофаминергическая или норадренергическая – в большей степени отвечает за самораздражение и положительное подкрепление. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что при этом возбуждаются обе эти системы. Нервные механизмы, опосредующие изменения поведения при активации катехоламинергических систем, изучены плохо. Не исключено, что во многих областях головного мозга катехоламины играют роль не медиаторов, а нейромодуляторов (см. разд. 3.4) [50].

В электрофизиологических экспериментах было показано, что норадренергические ней-

роны голубого пятна (рис. 6-28, 6-29, Б) оказывают тормозное действие почти на все иннервируемые ими образования ЦНС. Поскольку эти нейроны возбуждаются во время различных стрессовых воздействий, считают, что их тормозный эффект играет двойную роль: 1) степень возбуждения ЦНС при стрессе уменьшается, и тем самым нервная система предохраняется от перевозбуждения; 2) возбудимость клеток нервной системы поддерживается на постоянном уровне с целью оптимальной передачи сигналов. В связи с этим представляет интерес тот факт, что афферентные волокна к голубому пятну поступают от тех отделов головного мозга, которые отвечают за аффективное поведение, и в частности от структур лимбической системы, гипоталамуса и среднего мозга. Норадренергические нейроны голубого пятна по своим морфологическим, биохимическим и электрофизиологическим свойствам весьма сходны с периферическими норадренергическими нервными клетками. Есть данные о том, что многие норадренергические волокна, исходящие от нижних частей ствола мозга, иннервируют артериолы и капилляры коры больших полушарий. Подобные нейроны могут участвовать в регуляции кровотока через кору, и их можно рассматривать как центральный отдел симпатической нервной системы [24, 27].

Моноаминергические системы и психотропные препараты. У людей различные психические расстройства встречаются довольно часто. Примерно 1% всего населения зем-

ного шара страдает шизофренией, а у 15–30% в тот или иной период жизни наблюдаются различные формы депрессии [23]. О механизмах развития этих, а также многих других психических заболеваний и о лежащих в их основе нарушениях функции ЦНС известно очень мало. Возможно, все эти патологические состояния связаны с нарушениями деятельности высших нервных центров, и главным образом *лимбической системы*. В последние три десятилетия для лечения таких заболеваний было разработано множество *лекарственных препаратов*. Изучение влияния этих психотропных препаратов на поведение человека и животных (психофармакология) и на различные нервные центры (нейрофармакология) показало, что большинство таких веществ прямо или косвенно влияет на функцию центральных моноаминергических систем. В связи с этим моноаминергическим системам отводят важную роль в развитии многих психических заболеваний. Возможно, что в основе таких заболеваний лежат нарушения активности моноаминергических систем или что эти системы играют какую-то, пока еще неизвестную роль в возникновении и характере проявления психических расстройств. Роль моноаминергических систем в психических заболеваниях может заключаться в том, что эти системы опосредуют действие психотропных препаратов.

Состояния тревоги, напряженности и раздражительности, сопровождающие как невроты, так и органические поражения мозга, часто лечат *транквилизаторами бензодиазепинового ряда* – седуксеном, элениумом и т.д. Эти препараты снижают интенсивность обменных процессов в моноаминергических системах. Полагают, что их действие обусловлено главным образом снижением метаболизма серотонина (см. рис. 6-30), в результате чего при некоторых условиях может подавляться деятельность центров отрицательного подкрепления (рис. 6-29, А).

Общим механизмом в развитии депрессий различного происхождения может быть

недостаточная возбудимость центральных норадренергических систем. Трициклические *антидепрессанты* типа имизина потенцируют синаптическое действие норадреналина и серотонина, блокируя их пресинаптический обратный захват. Напротив, вещества, опустошающие депо катехоламинов в нейронах ЦНС (например, резерпин; см. рис. 6-30), часто приводят к депрессии.

Одним из наиболее загадочных, тяжелых и разнообразных психических заболеваний является *шизофрения*. Эта болезнь относится к группе эндогенных психозов. Для нее характерны следующие основные проявления: нарушение ассоциативного мышления, неадекватность аффектов, отчужденность от окружающего мира и утрата связей с ним, аутизм; к второстепенным (вторичным) симптомам, имеющим важное значение для дифференциальной диагностики шизофрении относятся: слуховые галлюцинации, бред величия и другие виды бреда. Неизвестно, какие нервные нарушения лежат в основе шизофрении, однако полагают, что эти нарушения связаны главным образом с расстройствами синтеза *восприятия, памяти и поступления информации от внутренней среды*. В таком случае шизофрения может быть обусловлена нарушением связей между новой корой и лимбической системой. Особую роль в развитии этого заболевания отводят центральной дофаминергической системе (рис. 6-28 и 6-29, Б). *Нейролептики* – производные фенотиазина (например, аминазин, или *chlorpromazine*) и бутирофенона (например, галоперидол), широко используемые во всем мире для лечения шизофрении, блокируют центральные дофаминовые рецепторы (рис. 6-30). Вещества, стимулирующие высвобождение дофамина (например, производные амфетамина, рис. 6-30), могут вызывать психоз, проявления которого практически не отличается от симптомов шизофрении, либо обострять латентную или уже начавшуюся шизофрению [5, 17, 23, 56].

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. *Appenzeller O.* The Autonomic Nervous System, 2nd Ed., Amsterdam-Oxford, North Holland Publishing Co., New York, American Elsevier Publishing Co., 1976.
2. *Bülbring E., Brading A. F., Jones A. W., Tomita T.* (eds.), Smooth Muscle Baltimore, Williams and Wilkins, 1970.
3. *Burnstock G., Costa A.* Adrenergic Neurons, London, Chapman and Hall, 1975.
4. *Cannon W. B.* The Wisdom of the Body, 2nd Ed., New York, W. W. Norton and Co., Inc., 1939.
5. *Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H.* The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 3rd Ed., Oxford University Press, 1978.
6. *Darwin C.* The Expression of the Emotions in Man and Animal, London, John Murray, 1872.
7. *Davson H., Segal M. B.* Introduction to Physiology, vol. 3, Chapter 4, Control mechanisms in the alimentary process», pp. 276-403, London, Academic Press, New York, Grune and Stratton, 1976.
8. *Folkow B., Neil E.* Circulation, New York-London-Toronto-Oxford, University Press, 1971.
9. *Gabella G.* Structure of the Autonomic Nervous System, London, Chapman and Hall, 1976.
10. *Gilman A. G., Goodman L. S., Gilman A.* Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed., New York, Macmillan, 1980.
11. *Hall R. D., Bloom F. E., Olds J.* Neuronal and Neurochemical Substrates of Reinforcement. Neuroscience Research Program Bulletin, Cambridge, Mass., MIT Press, 1977.
12. Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology, vol. VI, Adrenal Gland, American Physiological Society, Washington, D. C., 1975.
13. *Haymaker W., Anderson E., Nauta W. J. H.* (eds.). The Hypothalamus, Springfield, Ill, Ch. C. Thomas, 1969.
14. *Hess W. R.* Diencephalon. Autonomic and Extrapyramidal Functions, New York, Grune and Stratton, 1954.
15. *Isaacson R. L.* The Limbic System, New York-London, Plenum Press, 1974.
16. *Isaacson R. L., Pribram K. H.* The Hippocampus, vol. 1, Structure and Development, vol. 2, Neurophysiology and Behavior, New York-London, Plenum Press, 1975.
17. *Iversen S. D., Iversen L. L.* Behavioral Pharmacology, New York-Oxford, Oxford University Press, 1977.
18. *Johnson R. H., Spalding J. M. K.* Disorders of the Autonomic Nervous System, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, Blackwell Scientific Publications, 1974.
19. *Levi L. (ed.).* Emotions. Their Parameters and Measurement, New York, Raven Press, 1975.
20. *Livingston K. E., Hornykiewicz O. (eds.).* Limbic Mechanisms, New York-London, Plenum Press, 1978.
21. *Livingston W. K.* Pain Mechanisms, New York-London, Plenum Press, 1976.
22. *Masters W. H., Johnson V. E.* Human Sexual Response, Boston, Little, Brown and Co., 1966.
23. *Nicholi A. M., Jr. (ed.).* The Harvard Guide to Modern Psychiatry, Cambridge, Mass.-London, The Belknap Press of Harvard University Press, 1978.
24. *Nieuwenhuys R., Voogd J., van Huijzen Chr.* The Human Central Nervous System, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1978.
25. *Olds J.* Drives and Reinforcements. Behavioral Studies of Hypothalamic Functions, New York, Raven Press, 1977.
26. *Reichlin S., Baldessarini R. J., Martin J. B.* The Hypothalamus. Research Publication: Association for Research in Nervous and Mental Disease, vol. 56, New York, Raven Press, 1978.

Статьи и обзоры

27. *Amaral D. G., Sinnamon H. M.* The locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus, Progr. in Neurobiology, 9, 147-196 (1977).
28. *Bard P.* Control of systemic blood vessels. In: Mountcastle V. B. (ed.), Medical Physiology, 12th Ed., St. Louis, C. V. Mosby Co., pp. 169-171 (1968).
29. *Beach F. A.* Cerebral and hormonal control of reflexive mechanism involved in copulatory behavior, Physiol. Rev., 47, 289-316 (1967).
30. *Bell C.* Autonomic nervous control of reproduction: circulatory and other factors, Pharmacol. Rev., 24, 657-736 (1972).
31. *Bors E., Comarr A. E.* Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury, Urol. Survey, 10, 191-222 (1960).
32. *Burnstock G.* Purinergic nerves, Pharmacol. Rev. 24, 509-581 (1972).
33. *Fleming W. W., McPhillips J. J., Westfall D. P.*

- Postjunctional supersensitivity and subsensitivity of excitable tissues to drugs, *Rev. Physiol. Biochem. and Pharmacol.*, **68**, 55-119 (1973).
34. *Funchgott R. F.* The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. In: Blaschko H., Muscholl E. (eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 33 «Catecholamines», pp. 283-335, Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1972.
 35. *Furness J. B., Costa M.* The adrenergic innervation of the gastrointestinal tract, *Ergeb. Physiol.*, **69**, 1-51 (1974).
 36. *Gloor P.* Temporal lobe epilepsy: its possible contribution to the understanding of the functional significance of the amygdala and of its interaction with neocortical-temporal mechanisms. In: Eleftheriou B. E. (ed.), *The Neurobiology of the Amygdala*, pp. 423-457, New York, Plenum Press, 1972.
 37. *Groat W. C. de*, Nervous control of the urinary bladder of the cat, *Brain Res.*, **87**, 201-211 (1975).
 38. *Hayward J. N.* Functional and morphological aspects of hypothalamic neurons, *Physiol. Rev.*, **57**, 574-568 (1977).
 39. *Klüver H., Bucy P. C.* Preliminary analysis of functions of the temporal lobe in monkeys, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **42**, 979-1000 (1939).
 40. *Koizumi K., Brooks C. M.* The integration of autonomic reactions: a discussion of autonomic reflexes, their control and their association with somatic reactions, *Ergebn. Physiol.*, **67**, 1-68 (1972).
 41. *Kuhn R. A.* Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain*, **73**, 1-51 (1950).
 42. *Kuru M.* Nervous control of micturition, *Physiol. Rev.*, **45**, 425-495 (1965).
 43. *Langer S. Z.* Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release, *Br. J. Pharmacol.*, **60**, 481-497 (1977).
 44. *Levitzki A.* Catecholamine receptors, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **82**, 1-26 (1978).
 45. *Lisander B.* Factors influencing the autonomic component of the defence reaction, *Acta physiol. scand. Suppl.*, **351**, 1-42 (1970).
 46. *Loh L., Nathan P. W.* Painful peripheral states and sympathetic blocks, *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*, **41**, 664-671 (1978).
 47. *MacLean P. D.* Psychosomatic disease and the "visceral brain". Recent developments bearing on the Papez theory of emotion, *Psychosom. Med.*, **11**, 338-353 (1949).
 48. *MacLean P. D.* The triune brain, emotion and scientific bias. In: *Intensive Study Program in the Neurosciences, Neurosciences Research Program*. Chapter 23, p. 336-349, New York, Rockefeller University Press, 1970.
 49. *Moore R. Y., Bloom F. E.* Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems, *Ann. Rev. Neurosci.*, **1**, 129-169 (1978).
 50. *Moore R. Y., Bloom F. E.* Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems, *Ann. Rev. Neurosci.*, **2**, 113-168 (1979).
 51. *Nauta J.* The problem of the frontal lobe: a reinterpretation, *J. Psychiat. Res.*, **8**, 167-181 (1971).
 52. *Nishi S.* Cellular pharmacology of ganglionic transmission. In: *Narahashi T., Bianchi C. P.* (eds.), *Advances in General and Cellular Pharmacology*, pp. 179-245, New York-London, Plenum Press, 1976.
 53. *Rushmer R. F.* *Structure and Function of the Cardiovascular System*, Philadelphia-London-Toronto, Saunders, 1972.
 54. *Sato A., Schmidt R. F.* Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics, *Physiol. Rev.*, **53**, 916-947 (1973).
 55. *Schuster M. M., Mendeloff A. I.* Motor action of rectum and anal sphincters in continence and defecation. In: *Handbook of Physiology Section 6: Alimentary Canal, Vol. IV, Motility*, American Physiological Society, Washington, D.C., pp. 2121-2145 (1968).
 56. *Snyder S. H.* Catecholamines as mediators of drug effects in schizophrenia. In: *Schmitt F. O., Worden F. G.* (eds.), *The Neuroscience, Third Study Program*, pp. 721-732, Cambridge, Mass. London, MIT Press, 1974.
 57. *Starke K.* Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **77**, 1-124 (1977).
 58. *Ungerstedt U.* Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain, *Acta physiol. scand. Suppl.*, **367**, 1-48 (1971).

7 Интегративные функции нервной системы

Р. Шмидт

7.1 Основы физиологии коры головного мозга

Функциональная гистология коры головного мозга

Нейроны и слои коры головного мозга. Кора головного мозга представляет собой тонкий слой нервной ткани, образующий множество складок. *Общая площадь поверхности коры составляет примерно 2200 см² (что соответствует квадрату со сторонами 47 см × 27 см). Толщина коры в различных частях больших полушарий колеблется от 1,3 до 4,5 мм. Общий объем коры равен 600 см³. В состав коры головного мозга входит 10⁹–10¹⁰ нейронов и еще большее число глиальных клеток (общее число последних пока не известно) [5, 6, 18, 47]. В пределах коры наблюдается чередование слоев, содержащих преимущественно тела нервных клеток, со слоями, образованными в основном их аксонами, и поэтому на свежем срезе кора головного мозга выглядит полосатой. На основании формы и расположения нервных клеток в коре с типичным строением можно выделить 6 слоев; некоторые из них можно подразделить на два или более вторичных слоев (рис. 7-1; 7-3).*

Более чем 90% всех областей коры головного мозга имеет *типичное шестислойное строение*. В процессе филогенеза подобная кора впервые появляется у млекопитающих, и поэтому она носит название *неокортекса* (новой коры). Кроме того, в связи с типичным строением ее называют также *изокортексом*. Более древний вид коры — *аллокортекс* — обладает иной структурой. В состав аллокортекса входит *архипаллиум* (зубчатая фасция, аммонов рог и основание гиппокампа), *палеопаллиум* (пренириформная, периамигдаляр-

ная и энторинальная области) и *производные коры* — ограда и миндалины [5, 6, 9, 16].

В составе изокортекса имеются следующие слои (с поверхности вглубь; рис. 7-1, 7-3):

I. Молекулярный (плексиформный) слой. В этом слое имеется множество волокон, образующих густое тангенциальное поверхностное сплетение, однако в нем мало клеток.

II. Наружный зернистый слой. Этот слой характеризуется густым расположением мелких нейронов самой различной формы. В глубине располагаются малые пирамидные клетки (название этих клеток связано с их формой). Волокна во втором слое располагаются преимущественно тангенциально по отношению к поверхности коры.

III. Наружный пирамидный слой. Этот слой состоит в основном из пирамидальных нейронов средней величины; более крупные клетки лежат более глубоко.

IV. Внутренний зернистый слой. Характеризуется рыхлым расположением мелких нейронов различной величины, мимо которых проходят плотные пучки тангенциальных (по отношению к поверхности коры) волокон.

V. Внутренний пирамидный слой. Этот слой состоит в основном из средних и больших пирамидальных клеток, причем особенно крупные клетки (гигантские пирамиды, клетки Беца) встречаются в прецентральной извилине. Эти нейроны, как и все пирамидальные нейроны, обладают длинными апикальными дендритами, простирающимися вплоть до молекулярного слоя, а также базальными дендритами, распространяющимися более или менее тангенциально по отношению к поверхности.

VI. Слой веретеновидных (фузиформных) клеток. В этом слое расположены преимущественно веретеновидные нейроны. Глубинная часть этого слоя (VIb) переходит в белое вещество.

В изокортексе можно выделить три типа нейронов, различающихся по расположению

их клеточных тел в том или ином слое. Это пирамидные клетки, клетки-зерна, или звездчатые клетки, и веретеновидные клетки. Первые два типа подразделяются еще на несколько видов. Ниже (см. также рис. 7-4) будут рассматриваться важнейшие связи этих нейронов друг с другом и с другими нервными клетками.

Карты коры. Несмотря на то что в общих чертах структура изокортекса однотипна, она может достаточно широко варьировать в отдельных областях. На основании цитоархитектонических признаков — плотности, расположения и формы нейронов — Бродман разделил кору головного мозга примерно на 50 полей (рис. 7-2). Существуют и еще более подробные карты коры больших полушарий (Экономо и Фогт [5, 6]). Эти поля, выделенные в соответствии с гистологическими признаками, в известной степени совпадают с зонами, которым на основании физиологических и клинических данных приписывают определенные функции. Примеры будут приведены ниже (см. также рис. 7-3).

Существуют также карты коры, построенные на основании различий в расположении нервных волокон, т.е. миелоархитектоники. Такие карты в основном совпадают с цитоархитектоническими. Есть и другие особенности, на основании которых можно подразделить кору головного мозга на несколько областей; к таким особенностям относятся строение сосудистого ложа (ангиоархитектоника), расположение, типы и форма глиальных клеток (глиоархитектоника), а также природа содержащихся в нейронах химических веществ типа ферментов и медиаторов (хемиархитектоника) [5, 6, 9].

Гомотипический и гетеротипический изокортекс. Экономо подразделил все цитоархитектонические области коры на пять основных видов (рис. 7-3). Виды коры, соответствующие столбцам 2, 3, 4 в нижней части рис. 7-3, содержат все шесть слоев, выраженных в различной степени. Поэтому эти три вида относят к гомотипической коре. Напротив, в дифференцированной коре, со-

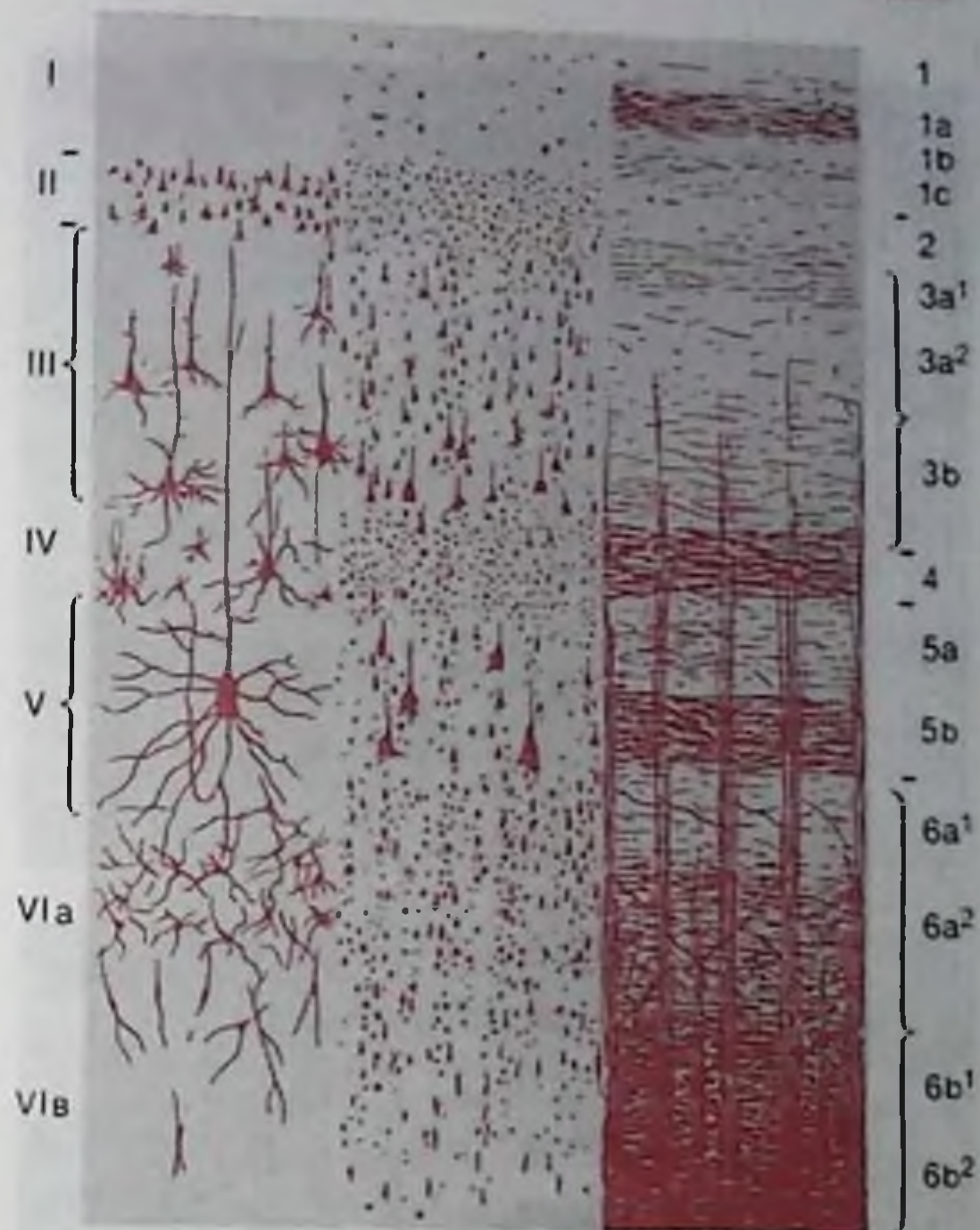


Рис. 7-1. Полусхематичное изображение слоев коры головного мозга. Слева — окрашивание по Гольджи, в центре — по Ниссию, справа — обработка, позволяющая выявить миелиновые оболочки. Слои пронумерованы от поверхности вглубь. Приведены две наиболее распространенные системы нумерации. Описание слоев см. в тексте. (По Бродману и Фогту.)

ответствующей столбцам 1 и 5, меньше шести слоев; такую кору называют гетеротипической. В гетеротипической коре типа 1 не выражены зернистые слои (II и IV); напротив, в коре типа 5 эти слои особенно хорошо развиты, но слои пирамидных клеток (III и IV) представлены слабо. В соответствии с этим кору типа 1 называют агранулярной корой, а кору типа 5 — гранулярной или кониококортесом.

Агранулярная кора наиболее распространена в тех областях, откуда исходят кортикальные эфференты — например, в прецентральной извилине и впереди от нее (рис. 7-3). Таким образом, агранулярную

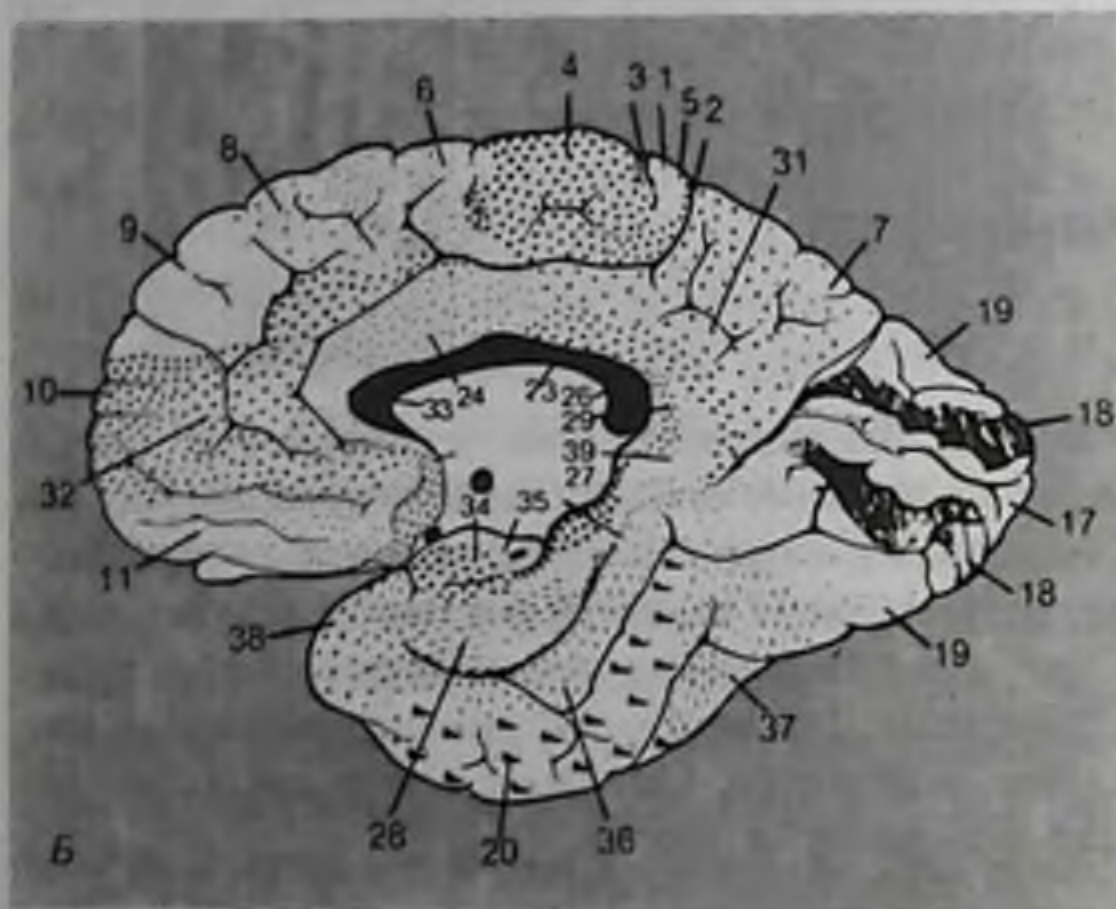
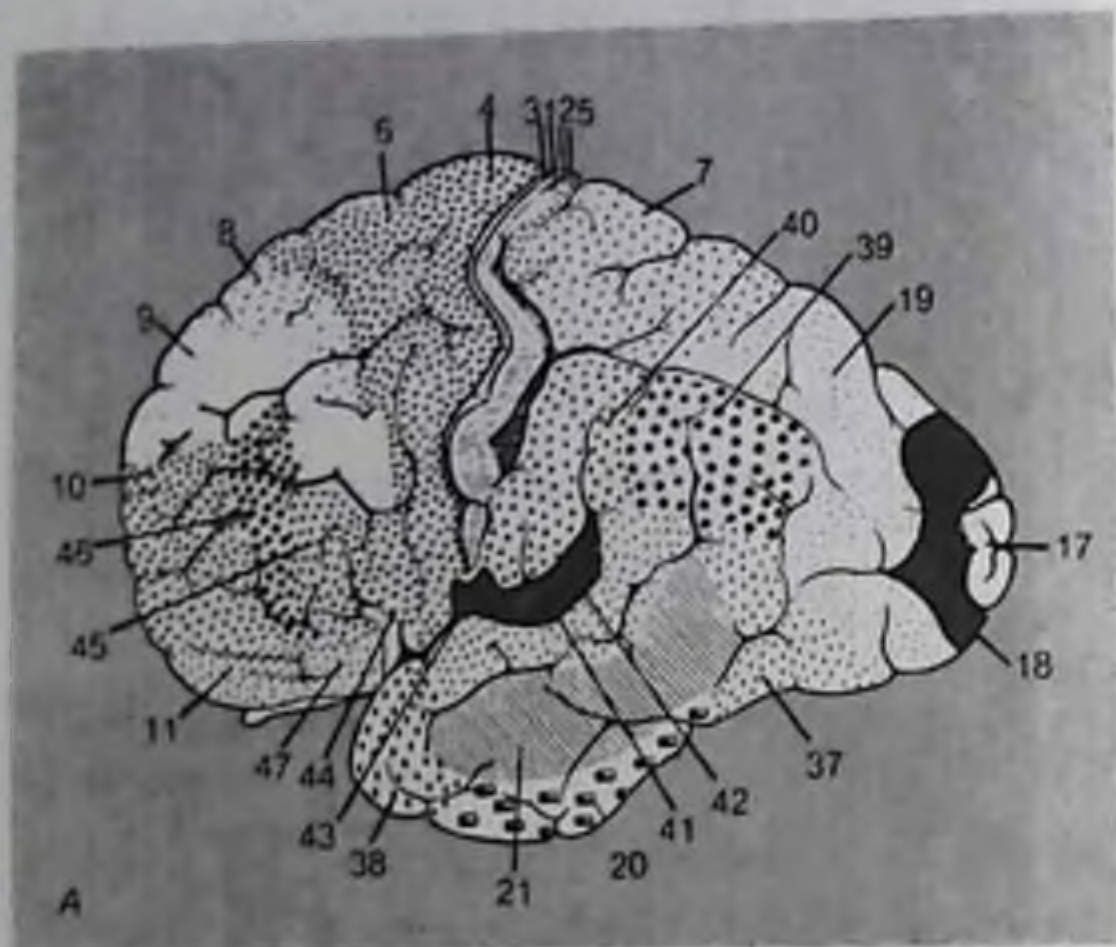


Рис. 7-2. Цитоархитектоническая карта коры головного мозга человека по Бродману.

кору можно считать характерной для двигательных областей. Напротив, гранулярная кора встречается в основном в тех зонах, где оканчиваются основные сенсорные пути, и поэтому ее можно рассматривать как типичную сенсорную кору. Гомотипическая кора у человека распространена значительно больше, чем оба вида гетеротипической коры, вместе взятые. Гомотипическая кора вместе с подкорковыми структурами осу-

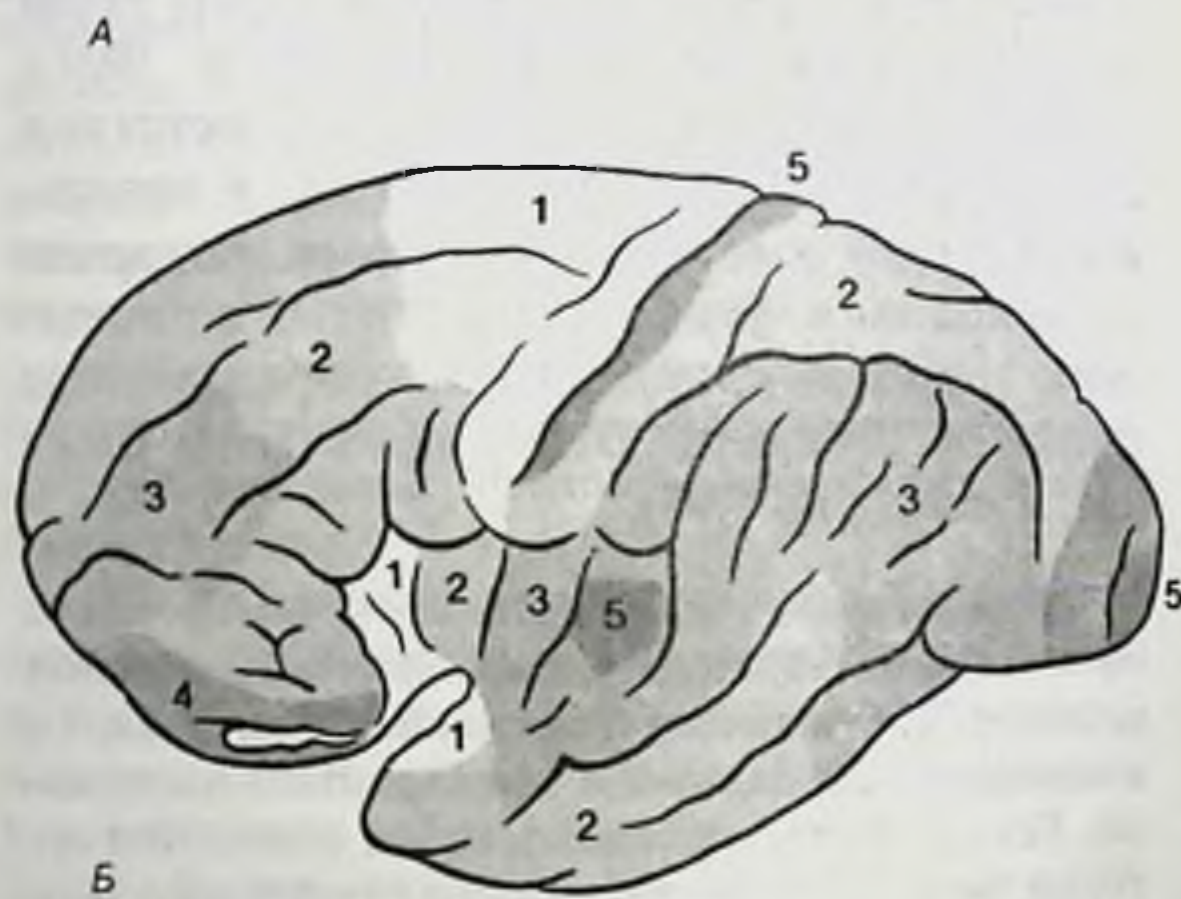
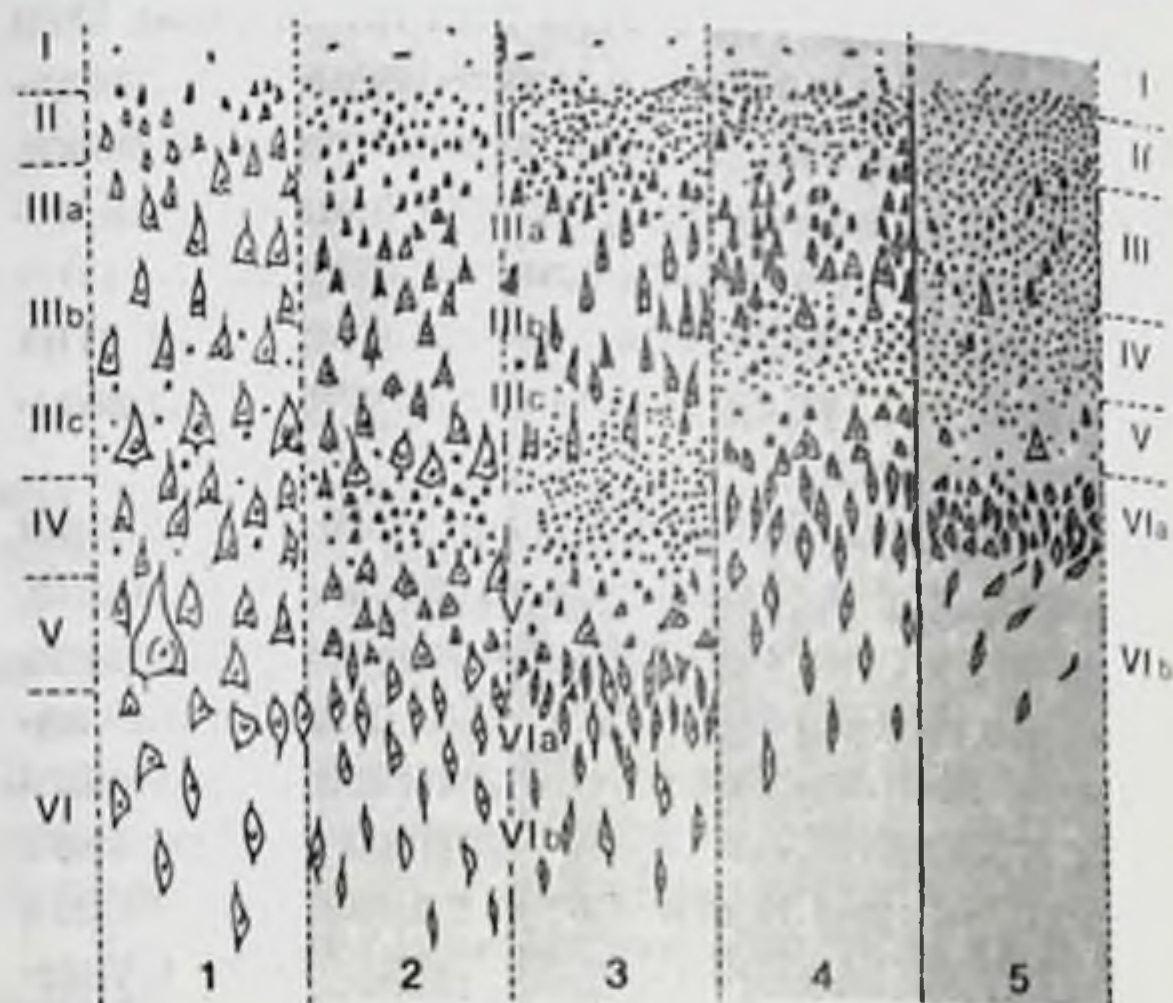


Рис. 7-3. Основные цитоархитектонические типы неокортекса (А) и их распределение в коре головного мозга (Б). 2, 3, 4 – гомотипическая кора; 1, 5 – гетеротипическая кора (1 – агранулярный тип, 5 – гранулярный тип). (По Экономо.)

ществляет главным образом сложные функции, лежащие в основе умственных и психических процессов. Такие процессы можно изучать только у человека (см. рис. 7-25).

Связи новой коры. Афферентные и эфферентные связи коры головного мозга также можно подразделить на несколько основных разновидностей (рис. 7-4). Эфферентными волокнами (кортикофугальными волокнами) могут быть: 1) проекционные волокна к подкорковым образованиям

(например, волокна кортикоспинального, кортикопонтинного и кортикоталамического путей); 2) ассоциативные волокна, идущие к соседним и отдаленным областям коры *одноименного полушария*; 3) комиссуральные волокна, соединяющие области коры *обоих полушарий*. Подавляющее большинство комиссуральных волокон идет в составе мозолистого тела (см. разд. 7.3). Они весьма многочисленны: так, у кошки на каждый квадратный миллиметр мозолистого тела приходится около 700 тысяч волокон.

К афферентным волокнам коры (кортикопетальным волокнам) относятся как упомянутые выше *ассоциативные и комиссуральные волокна* от других областей коры, так и *таламокортикальные волокна* — главные, если не единственные, афферентные пути от подкорковых структур. (Существуют данные о том, что кортикопетальные волокна от ретикулярной формации идут в кору головного мозга, не прерываясь в таламусе, однако такие данные весьма противоречивы.)

Нейронные цепи коры. При рассмотрении функции двигательной коры (см. разд. 5.5) мы впервые столкнулись с понятием о гистологических и функциональных *кортикальных колонках*. В соответствии с представлениями о колонках элементарные нейронные цепи, отвечающие за обработку информации коры головного мозга, располагаются перпендикулярно поверхности коры [48]. Необходимо помнить, что в изучении нейронных цепей коры больших полушарий мы еще не достигли таких успехов, как, например, в исследовании некоторых цепей спинного мозга (см. рис. 5-7, 5-8, 5-10 и 5-11) или коры мозжечка (см. рис. 5-18). В связи с этим мы можем дать лишь наиболее общие представления о нервных цепях коры (рис. 7-4).

На основании организации аксонов нервных клеток коры эти клетки можно весьма схематично разделить на *четыре группы*. К первой из них относятся нейроны, аксоны которых покидают кору в составе кортикофугальных путей (см. выше) (рис. 7-4; клетки 1–5). Аксоны нервных клеток второй группы заканчиваются в непосредственной близости от их тел (рис. 7-4; клетки 8–10). Аксоны клеток третьей группы направ-

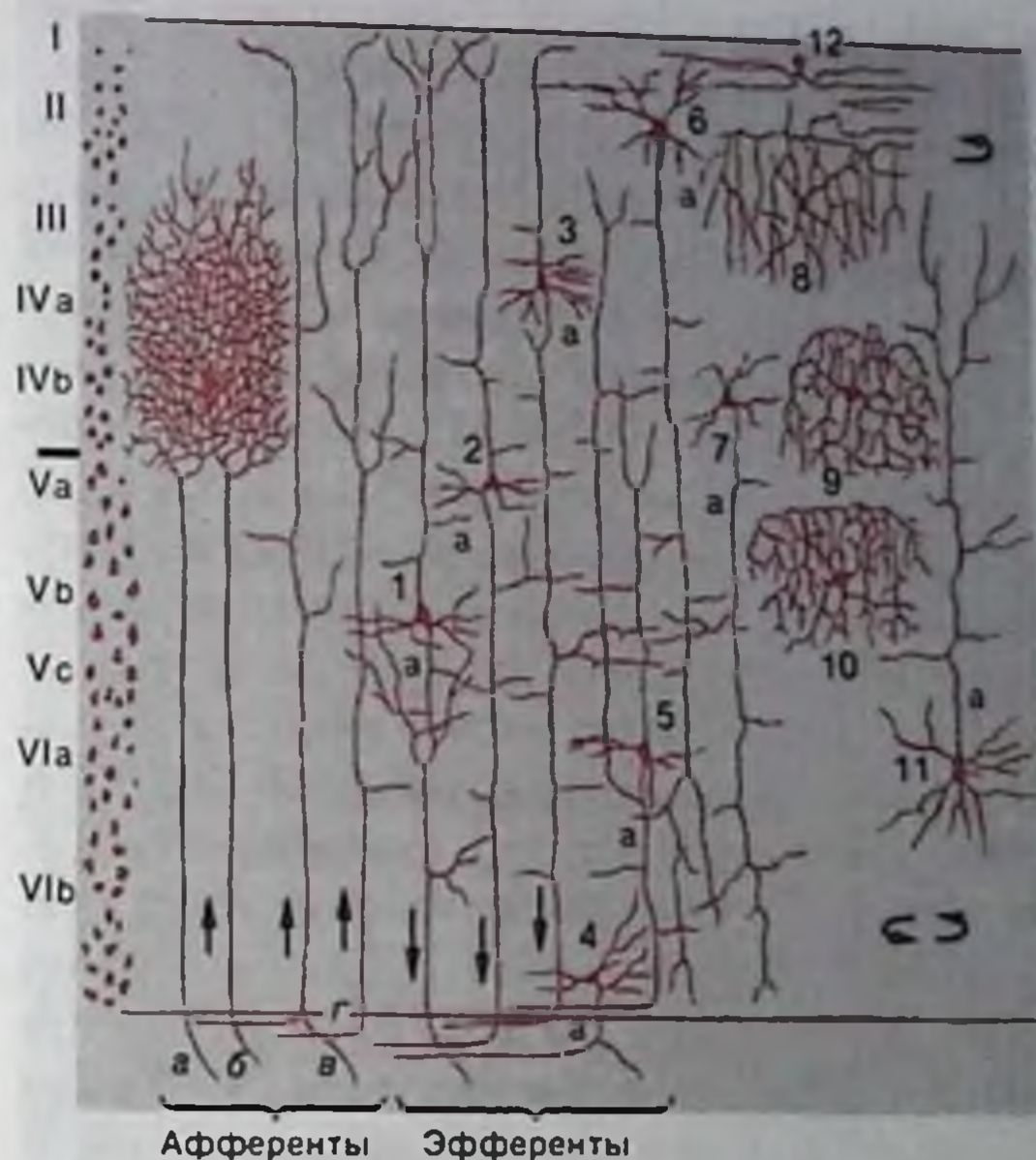


Рис. 7-4. Схема нервных клеток, входящих в состав нейронных цепей коры. Афферентные волокна в коре помечены буквами от *a* до *g*; о происхождении этих волокон см. в тексте. 1–5 — эфферентные нейроны, аксоны которых покидают кору; аксоны всех остальных нервных клеток заканчиваются в самой коре. Все аксоны помечены буквой «а». (Лоренте де Но [6].)

вляются к поверхности коры, отдавая по пути коллатерали к одному или нескольким кортикальным слоям (рис. 7-4; клетки 11). Наконец, аксоны нервных клеток четвертой группы (рис. 7-4; клетка 12) характеризуются почти исключительно горизонтальным расположением.

Слева на рис. 7-4 изображены кортикопетальные волокна. Окончания специфических таламокортикальных волокон, относящихся к прямым афферентным путям, широко разветвляются в слое IV (внутреннем зернистом слое). Такие волокна не посылают коллатералей к другим слоям коры (рис. 7-4; волокна *a* и *b*). Другие таламокортикальные волокна (рис. 7-4; волокно *c*) оканчиваются в слое I, образуя по пути множество коллатералей. Такие волокна часто называют «неспецифическими». Ассоциативные и комиссуральные волокна (рис. 7-4; волокно *d*) также проходят через все слои коры, однако их окончания располагаются преимущественно в верхних четырех слоях, и особенно в слоях II и III.

Учитывая характер расположения окончаний афферентных волокон (рис. 7-4; волокна *a-d*), можно приближенно считать, что в процессе обработки информации в коре головного мозга поверхностные слои от I до V ответственны главным образом за восприятие и обработку кортикопетальных сигналов. В этом отношении большого интереса заслуживает внутренний зернистый слой (IV), особенно хорошо выраженный в гранулярной коре первичных сенсорных областей (рис. 7-3). По-видимому, именно этот слой служит главным конечным пунктом назначения кортикопетальных сигналов (рис. 7-4, слева). Что касается тел важнейших афферентных нейронов коры, то они лежат преимущественно в более глубоких слоях (рис. 7-4; клетки 1, 2, 4 и 5). Примером могут быть пирамидные клетки слоя V. Таким образом, в общих чертах глубинные слои V и VI можно считать зоной начала афферентных путей коры. Следовательно, обработка поступающей в кору информации происходит преимущественно в вертикальных нейронных цепях, расположенных перпендикулярно поверхности коры. Это положение лежит в основе концепции функциональных колонок коры [48]. Поперечные связи, идущие вдоль поверхности коры (рис. 7-4; клетка 12), по-видимому, играют в ее деятельности незначительную роль. Очевидно, за передачу сигналов в горизонтальном направлении отвечают главным образом ассоциативные волокна.

Приведенное описание межнейронных связей коры оставляет открытым множество вопросов [4, 48]. Нет сомнений в том, что правильное чередование слоев коры (рис. 7-1) и местные различия в ее структуре, при которых в какой-либо области может значительно преобладать определенный слой (рис. 7-2, 7-3), имеют большое функциональное значение. В то же время о связи структуры коры с ее функцией известно недостаточно. Так, совершенно очевидно, что в чувствительных областях преобладает гранулярный тип коры, а в двигательных — агранулярный тип с развитыми слоями пирамидных клеток; однако эти различия

в настоящее время позволяют сделать лишь несколько самых общих выводов. Успехи в этой области связывают главным образом с дальнейшим развитием микроэлектрофизиологических методов (см. ниже) и их сочетанием с гистологическими исследованиями.

Электрофизиологические корреляты активности коры головного мозга

Свойства нейронов коры. Нейроны неокортекса и гиппокампа, как и мотонейроны спинного мозга, были исследованы с помощью внутриклеточной микроэлектродной регистрации. Оказалось, что по своим биофизическим свойствам нейроны коры совершенно идентичны мотонейронам. Так, потенциал покоя крупных и мелких пирамидных клеток двигательной области коры кошки колеблется в пределах от -60 до -80 мВ, а длительность и величина потенциала действия составляют $0,5-2$ мс и $60-100$ мВ соответственно. Потенциалы действия в нейронах коры возникают в области аксонного холмика и распространяются не только по аксону, но также по телу и дендритам клетки. Постоянная времени и сопротивление мембраны нейронов коры, по имеющимся данным, примерно такие же, как у мотонейронов. Сходство клеток коры с мотонейронами проявляется также в том, что и у тех, и у других при деполяризации мембраны (в результате либо синаптических воздействий, либо приложения тока) возникает ритмическая импульсация, частота которой зависит от степени деполяризации. Таким образом, можно полагать, что биоэлектрические свойства нейронов коры обусловлены такими же механизмами, что и в нервных клетках нижележащих отделов. Небольшие различия этих свойств, как правило, вполне объясняются разницей в геометрическом строении клеток [13, 18].

Синаптическая активность нейронов коры. Постсинаптические потенциалы нейронов коры длительнее, чем мотонейронов (подробнее о последних см. гл. 3, рис. 3-8 и 3-9). Восходящая фаза возбуждающих постсинап-

тических потенциалов часто длится более нескольких миллисекунд, а нисходящая — 10–30 мс. Тормозные постсинаптические потенциалы нейронов коры обычно бывают еще длительнее (70–150 мс). В клетках коры могут возникать спонтанные одиночные возбуждающие постсинаптические потенциалы, однако чаще одновременно генерируются несколько таких потенциалов, происходит их суммация и возникают значительные деполяризующие колебания. При записи активности одного и того же нейрона часто можно выявить возбуждающие постсинаптические потенциалы с различной крутизной переднего фронта; возможно, эти потенциалы возникают на различных расстояниях от регистрирующего электрода. В условиях спонтанной активности коры головного мозга тормозные постсинаптические потенциалы встречаются реже, чем возбуждающие, и имеют меньшую амплитуду. Напротив, после возбуждения кортикотальных чувствительных путей часто можно зарегистрировать длительные высокоамплитудные тормозные постсинаптические потенциалы, возникающие самостоятельно, или сопровождающие возбуждающие потенциалы. В нейронах коры даже у бодрствующих животных частота импульсации, вызванной постсинаптическими потенциалами, невелика. Обычно она бывает меньше 10 Гц и нередко даже ниже 1 Гц. Потенциалы покоя клеток коры колеблются обычно в пределах от 3 до 10 мВ ниже порогового уровня [31].

Электрокортикограмма. У человека (рис. 7-5) и других видов позвоночных при помощи двух электродов, лежащих на поверхности коры головного мозга, либо активного электрода, лежащего на поверхности коры и индифферентного, помещенного на некотором отдалении (например, на мочку уха), можно записать постоянные колебания потенциала. Полученная кривая носит название электрокортикограммы (ЭКоГ). Частота колебаний потенциалов на электрокортикограмме варьирует от 1 до 50 Гц,

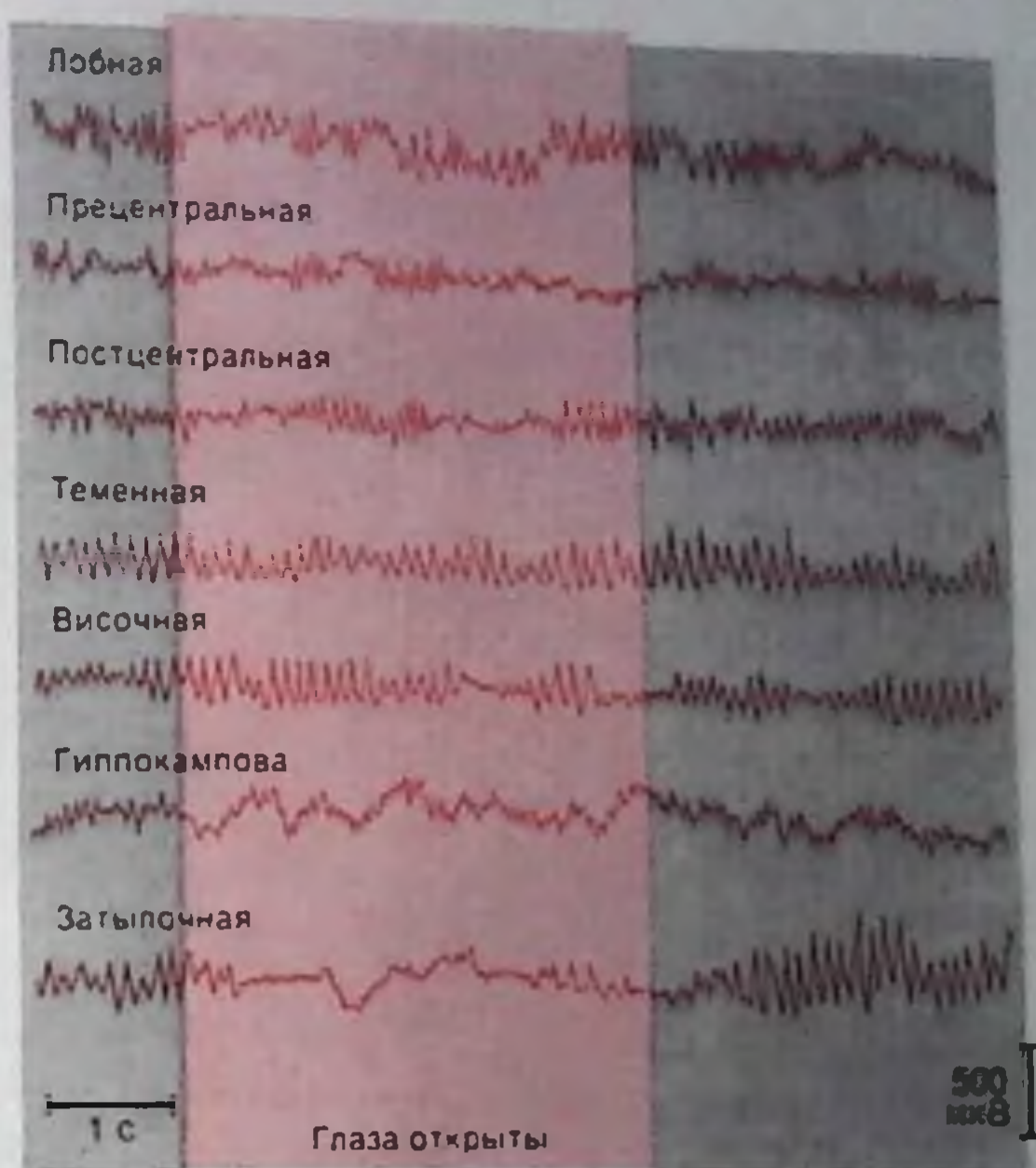


Рис. 7-5. Электрокортикограммы бодрствующего человека в покое, записанные от различных областей коры при помощи биполярных электродов из хлорированного серебра. В затылочной, височной и теменной (за исключением постцентральной извилины) областях преобладает α -ритм. В участках коры, расположенных фронтальнее, наблюдается более быстрая активность, в частности почти чистый β -ритм в прецентральной извилине. Когда испытуемый открывает глаза, α -ритм в затылочной извилине блокируется (см. также рис. 7-8). (По Пенфилду и Джасперу [20].)

а их амплитуда составляет примерно 100 мкВ или более (рис. 7-5).

В норме частота и амплитуда волн ЭКоГ зависит главным образом от вида животного, расположения электродов (рис. 7-5) и степени бодрствования. У бодрствующего человека в расслабленном состоянии преобладают волны частотой 8–13 Гц, более выраженные в затылочных долях коры. Такие волны называют α -волнами. Когда человек открывает глаза (рис. 7-5, нижняя кривая), α -волны исчезают (блокада α -ритма) и вместо них возникают β -волны, характеризующиеся большей частотой (14–30 Гц)

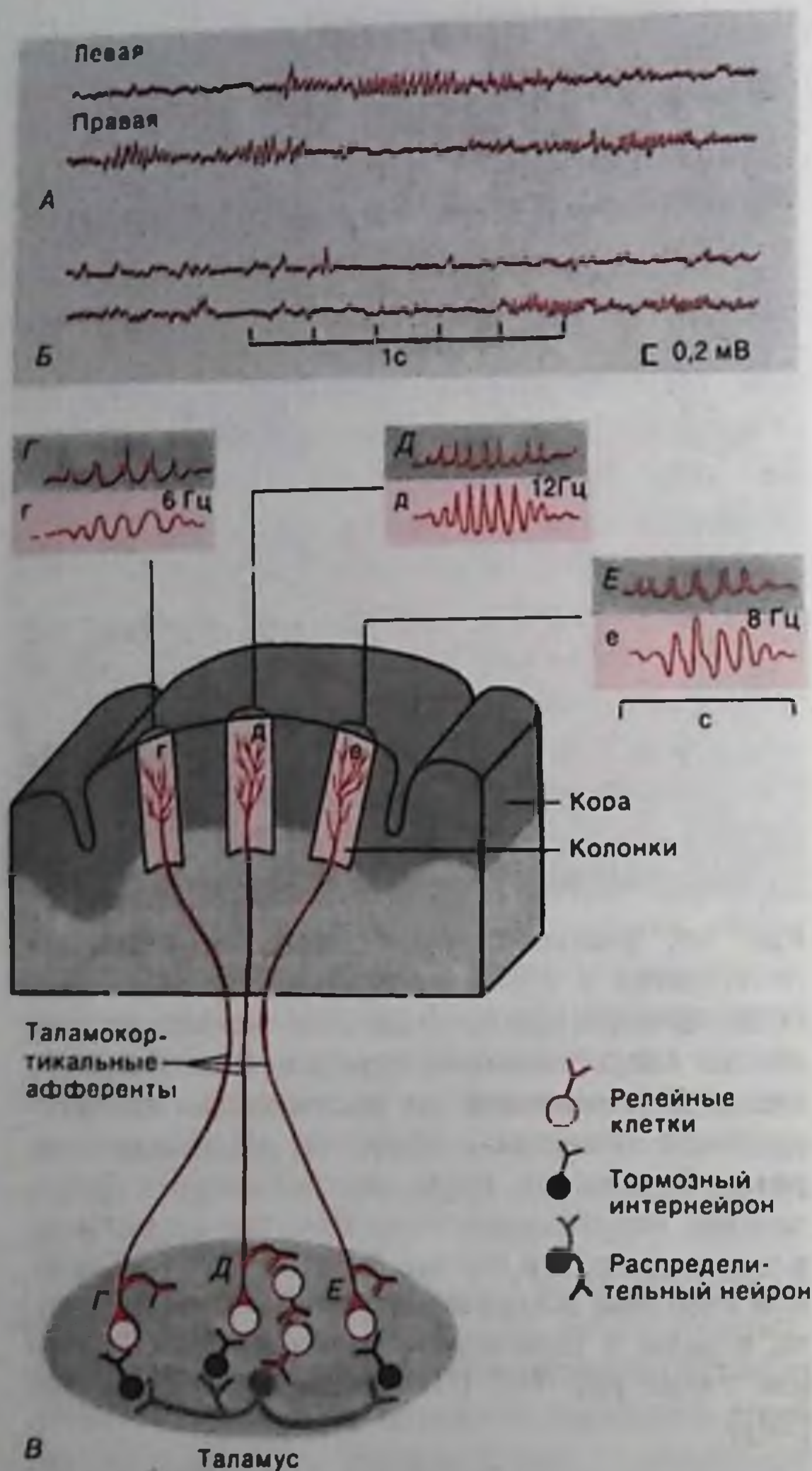


Рис. 7-6. Генерация α -ритма в таламусе. А. Электрокортикограммы левой и правой двигательных областей коры кошки. Б. Те же записи после удаления левого таламуса путем отсасывания. Преобладающий ритм (веретена α -ритма на фоне барбитуратного наркоза) с левой стороны исчез, а с правой не изменился. В. Схема связей пейсмекеров таламуса с корой (между Г, Д, Е и г, д, е) и друг с другом. Отдельные пейсмекеры таламуса соединены при помощи «распределительных нейронов». Длительность и интенсивность колебаний в цепях отрицательной обратной связи внутри отдельных групп пейсмекеров определяет ритм разрядов таламуса (Г, Д, Е) и возникающей под влиянием этих разрядов электрокортикограммы (г, д, е) [1, 31].

и меньшей амплитудой (подробнее см. ниже).

Происхождение ЭКоГ. ЭКоГ отражает главным образом постсинаптические потенциалы нейронов коры, но не их потенциалы действия и не активность корковых глиальных клеток. В пользу этого свидетельствуют данные многочисленных экспериментов с одновременной регистрацией ЭКоГ и внутриклеточной и внеклеточной записью активности нейронов коры.

Несколько упрощая истинное положение вещей, можно сказать, что *положительные колебания потенциала* на поверхности коры связаны либо с возбуждающими постсинаптическими потенциалами в ее глубоких слоях, либо с тормозными постсинаптическими потенциалами в поверхностных слоях. *Отрицательные колебания* на электрокортикограмме связаны с обратными процессами в этих слоях [31].

Ритмическая активность коры, и в частности α -ритм, обусловлена главным образом влияниями подкорковых структур, в том числе таламуса (рис. 7-6). Одностороннее удаление таламуса или деафферентация участка коры (т.е. его изоляция от остальных отделов) приводит к полному исчезновению α -ритма на ипсилатеральной стороне (рис. 7-6, А и Б). Напротив, при декорткации ритмическая активность таламуса практически не изменяется. При записи активности от глубоких структур зрительных бугров было обнаружено, что в них имеется множество так называемых *таламических пейсмекеров* (рис. 7-6, В). Эти пейсмекеры через соответствующие возбуждающие и тормозные связи способны генерировать и поддерживать ритмическую активность. На них в свою очередь оказывают влияние таламопетальные сигналы. Особенно выраженным *синхронизирующим* (способствующим генерации ритма) и *десинхронизирующим* (тормозящим ритмическую активность) действием на таламус обладает ретикулярная формация; подробнее см. разд. 7.2, посвященный циклу сон/бодрствование [4].

Вызванные потенциалы. Колебания электрического потенциала, возникающие в центральной нервной системе в результате раздражения рецепторов, периферических нервов, чувствительных путей или ядер либо других образований ЦНС (ядер, путей, областей коры), называются **вызванными потенциалами** (рис. 7-7). Так, после раздражения периферических структур в сенсомоторных областях коры (SI, SII; см. рис. 7-7, Б, Г) можно зарегистрировать медленные двухфазные (положительно-отрицательные) колебания. Это так называемые **первичные вызванные потенциалы**. Запись таких потенциалов можно использовать, например, для определения соматотопических взаимоотношений между корой и периферическими отделами тела или для исследования зависимости реакции коры от интенсивности периферического раздражения. Вызванные потенциалы позволяют также обнаружить связи между различными структурами ЦНС (например, ассоциативные и комиссуральные волокна коры) [8, 9, 30].

Что касается механизма возникновения, то, согласно общепринятому мнению, **вызванные потенциалы**, как и волны электрокортикограммы, отражают не столько импульсную, сколько *синаптическую активность* нервных клеток. Так, если продвигать регистрирующий микроэлектрод от поверхности коры к более глубинным слоям (рис. 7-7, Г), то форма вызванного потенциала будет меняться: первоначальное положительное колебание будет исчезать и вместо него появится первичная отрицательная волна с коротким латентным периодом. Это свидетельствует о том, что, как и следовало ожидать (см. выше), афферентные импульсы приводят прежде всего к деполяризации нейронов наружного зернистого слоя.

При помощи электродов, наложенных на кожу головы **бодрствующего человека**, одиночные вызванные потенциалы обычно зарегистрировать нельзя, так как они сливаются со спонтанной активностью на электроэнцефалограмме (см. ниже). Однако при многократном нанесении периферического раздражения с последующим ма-

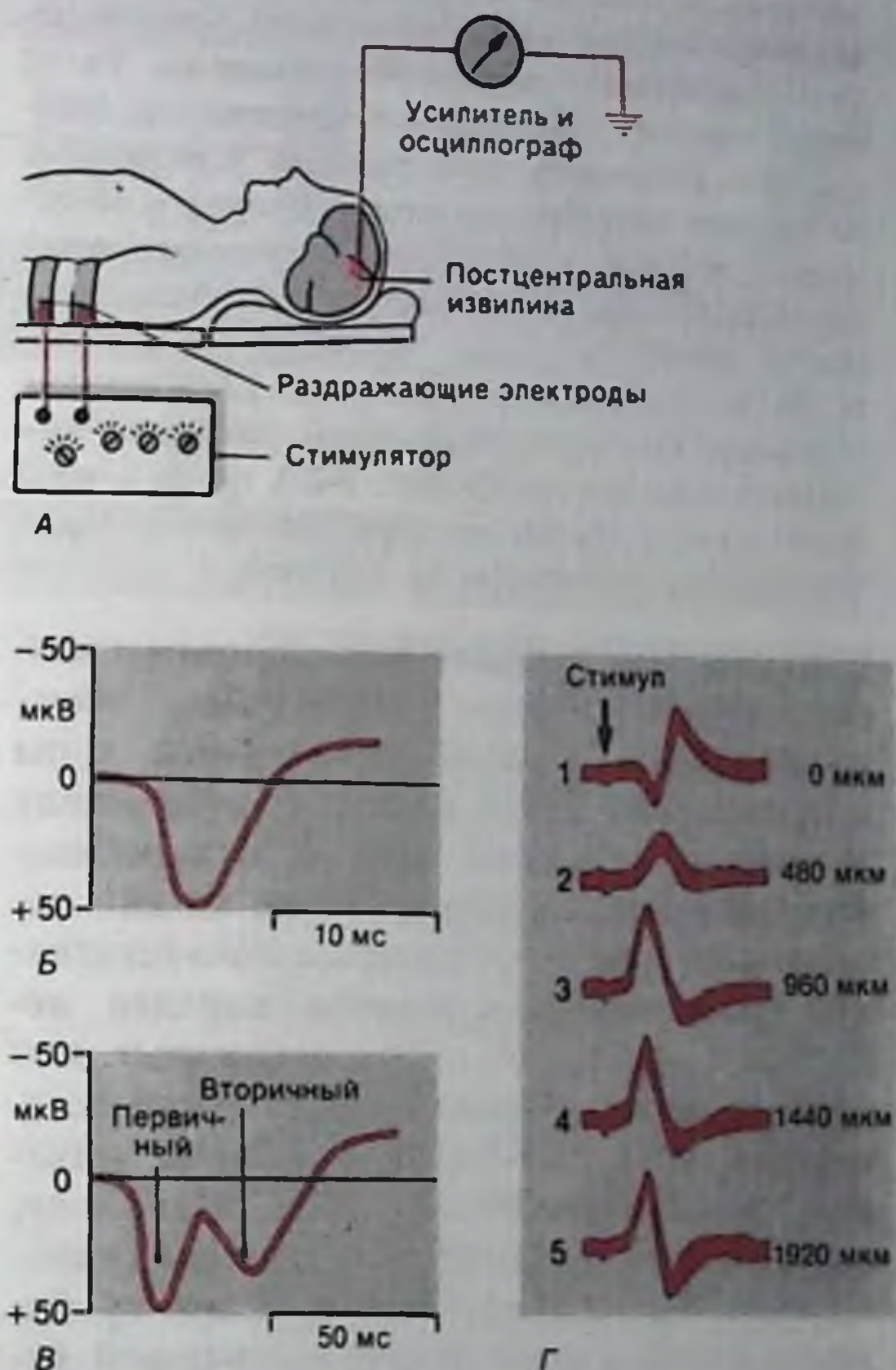


Рис. 7-7. Вызванные потенциалы коры головного мозга человека (А–В) и кошки (Г). А. Схема экспериментальной установки; кожу можно раздражать не только электрическим током, как в данном случае, но также другими стимулами — механическими, температурными и т.д. Запись осуществляется при помощи электроэнцефалографического электрода, помещенного на кожу головы. Б. Первичный вызванный потенциал области проекции раздражаемого участка в постцентральной извилине. В. Первичный и вторичный вызванные потенциалы; обратите внимание на разницу в масштабе времени на кривых Б и В. Г. Микроэлектродная запись вызванного потенциала коры. При погружении микроэлектрода в глубь коры (справа указана глубина погружения) по мере углубления электрода полярность и латентный период вызванного потенциала изменяются. (По Ruch et al., *Neurophysiology*, 1965.)

шинным усреднением колебаний электрической активности коры можно достаточно четко выделить усредненные вызванные потенциалы. Такой метод находит применение в клинической диагностике. Например, при помощи усредненных вызванных потенциалов можно получить объективные данные о характере и динамике некоторых видов нарушения слуха. Вызванные потенциалы, сопровождающие условные раздражители (потенциал ожидания; см. разд. 5.6) и предшествующие началу произвольных движений (потенциал готовности; см. рис. 5-27), также можно зарегистрировать только при помощи усреднения нескольких отдельных записей.

Постоянные потенциалы коры головного мозга. Обычно между электродами, помещенными на участок поверхности коры и прилежащее белое вещество либо между активным поверхностным и отдаленным индифферентным электродами, можно записать постоянную поверхностно-негативную разность потенциалов порядка нескольких милливольт. Эти постоянные, или стационарные, потенциалы коры также изменяются, хотя частота их колебаний значительно ниже, чем ритмов ЭКоГ. Например, во сне потенциал поверхности коры становится более положительным, а при пробуждении или увеличении поведенческой активности бодрствующего животного этот потенциал смещается в отрицательную сторону. В случае местных или генерализованных судорожных разрядов либо нарушений транспорта дыхательных газов (недостатке O_2 и избытке CO_2) также наблюдаются характерные изменения постоянных потенциалов, по длительности и полярности которых можно судить об обратимости поражений коры. К сожалению, использовать запись постоянных потенциалов коры как повседневную диагностическую процедуру практически невозможно, так как она сопряжена с многочисленными ошибками, и прежде всего электродными потенциалами неизвестного происхождения [13, 31, 43].

В настоящее время не существует общепринятого мнения о происхождении постоянных потенциалов коры. Вполне вероят-

но, что колебания этих потенциалов, связанные, например, с циклом сон/бодрствование, обусловлены изменением мембранных потенциалов корковых нейронов. Возможно, изменения тех или иных параметров активности нервных клеток лежат в основе других видов колебаний постоянных потенциалов (см. выше), однако эти колебания могут быть связаны также с разностью потенциалов по обе стороны гематоэнцефалического барьера, на мозговых оболочках или на мембранах глиальных клеток [13, 31, 43].

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

Определение и происхождение ЭЭГ. Постоянные колебания потенциала можно записать не только с поверхности обнаженной коры (электрокортикограмма; см. выше), но также с *интактной кожи головы*. В последнем случае получают так называемую электроэнцефалограмму, или ЭЭГ. Первым ученым, показавшим возможность регистрации электрической активности головного мозга человека с поверхности кожи, был Ганс Бергер. В его исследованиях, проведенных между 1929 и 1938 годами, были заложены основы клинического и экспериментального применения этого метода. Условия регистрации ЭЭГ в принципе те же, что и для записи электрокортикограммы. Однако в связи с электрическим сопротивлением тканей между поверхностью мозга и записывающими электродами амплитуда потенциалов ЭЭГ ниже, чем ЭКоГ. Частота колебаний ЭЭГ также несколько меньше, чем ЭКоГ, так как, в связи с тем что электроэнцефалографические электроды отдалены от источника потенциалов, они отражают деятельность больших площадей коры и быстрые колебания электрической активности «усредняются». Механизмы генерации ЭЭГ те же, что обсуждались в разделе об электрокортикограмме.

Запись и интерпретация ЭЭГ. Запись ЭЭГ представляет собой повседневную диагностическую процедуру, повсеместно исполь-

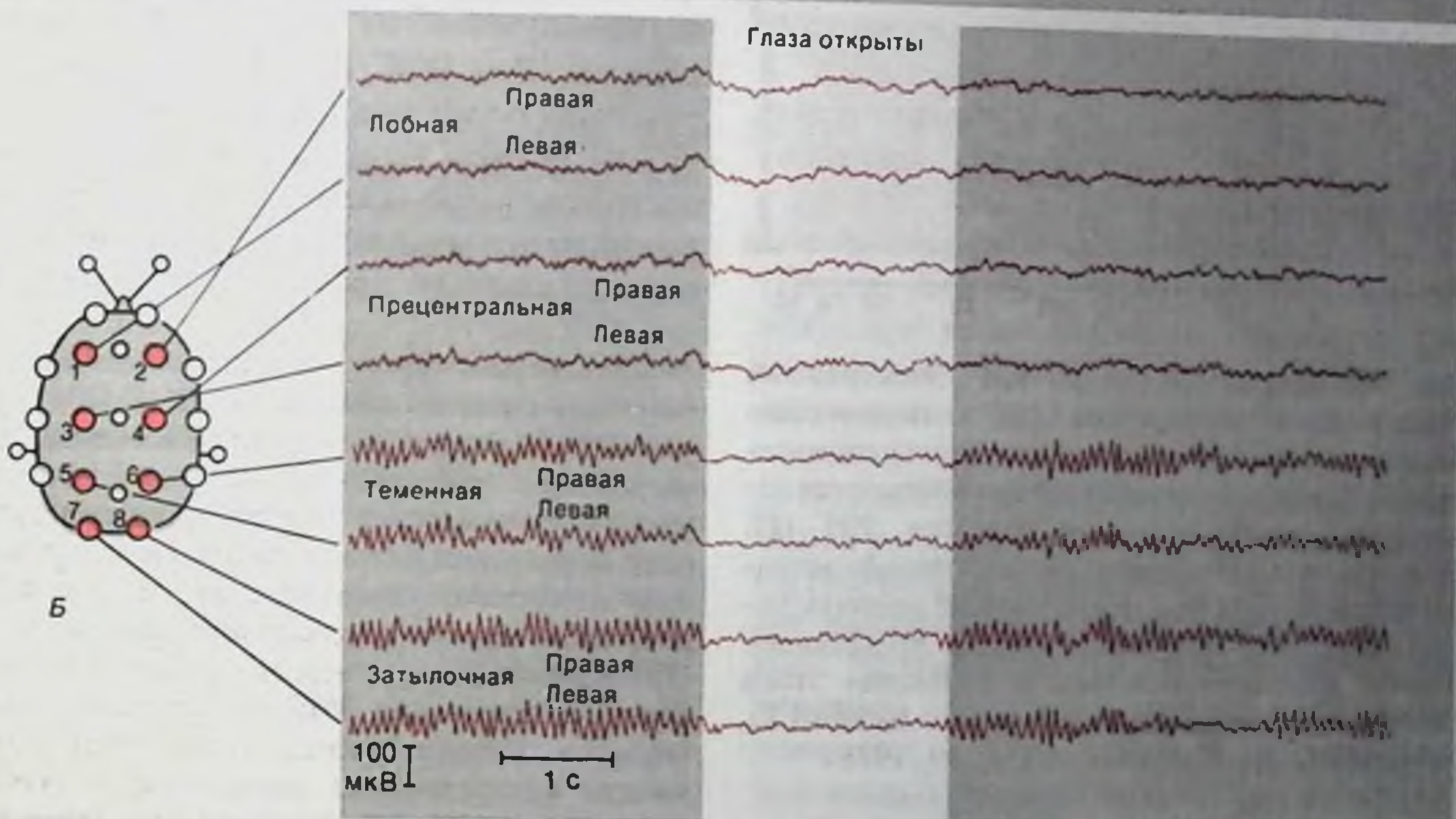
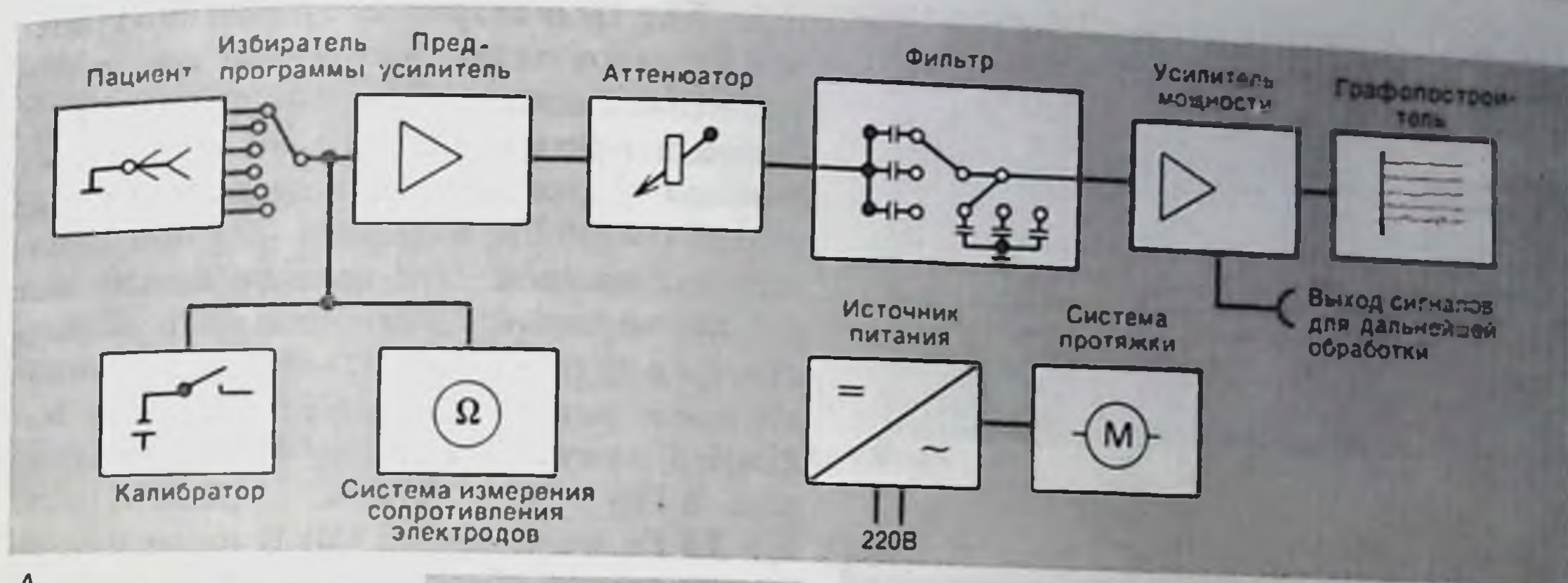


Рис. 7-8. Электроэнцефалограмма. А. Блок-схема установки для электроэнцефалографии. Приведен лишь один канал записи; у электроэнцефалографа бывает до 16 параллельных каналов. Б. ЭЭГ бодрствующего человека в норме. Представлена одновременная восьмиканальная запись

с монополярных электродов, помещенных на кожу головы (области расположения электродов указаны слева). Когда испытуемый открывает глаза, α -ритм блокируется (ср. с рис. 7-5). (По Р. Юнгу.)

зуюмую в неврологической практике. В связи с этим широкое распространение получила стандартизация размещения записывающих электродов (рис. 7-8, Б, слева) и условий регистрации (скорость протяжки бумаги, постоянные времени и характеристики фильтров усилителя и т.д.) [23]. Для получения ЭЭГ можно применять либо биполярную за-

пись от двух активных электродов, помещенных на кожу головы, либо монолярную запись, при которой регистрирующий электрод располагается на коже головы, а индифферентный – на некотором отдалении (например, на мочке уха; рис. 7-8). При интерпретации ЭЭГ учитывают прежде всего частоту, амплитуду, форму, длительность

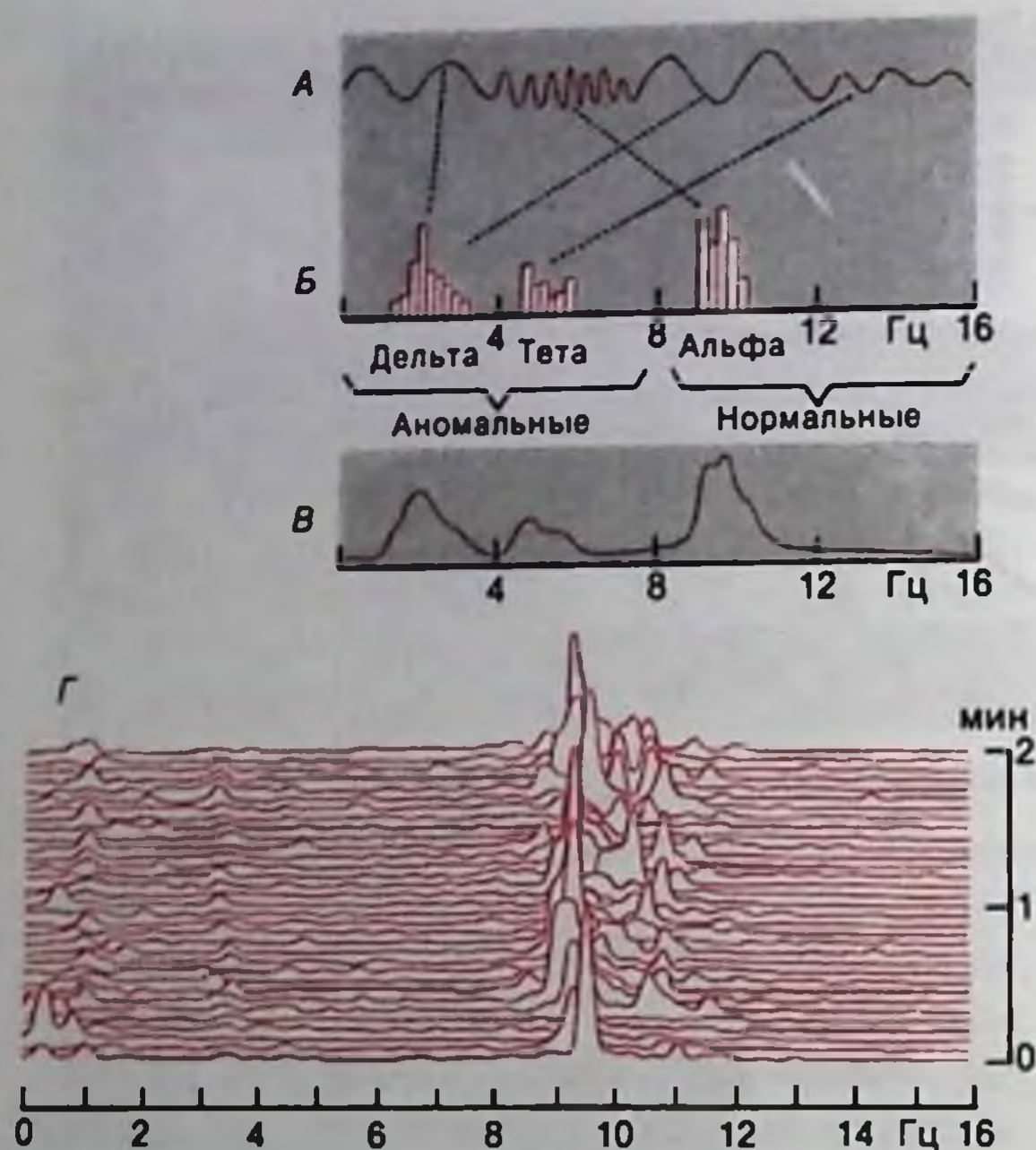


Рис. 7-9. Машинный анализ ЭЭГ. Электронный блок выделяет из отрезков ЭЭГ длительностью 4 с (А) их частотные составляющие (фурье-анализ, Б). После сглаживания (В) вычерчиваются частотные спектры исходных отрезков ЭЭГ (Г). В результате образуется «электроэнцефалографический ландшафт», позволяющий оценить частотный спектр ЭЭГ (слева направо представлен α -ритм здорового человека) и изменения этого спектра во времени (снизу вверх). (По Bickford R., J. Altered States Consciousness, 1, 49, 1973.)

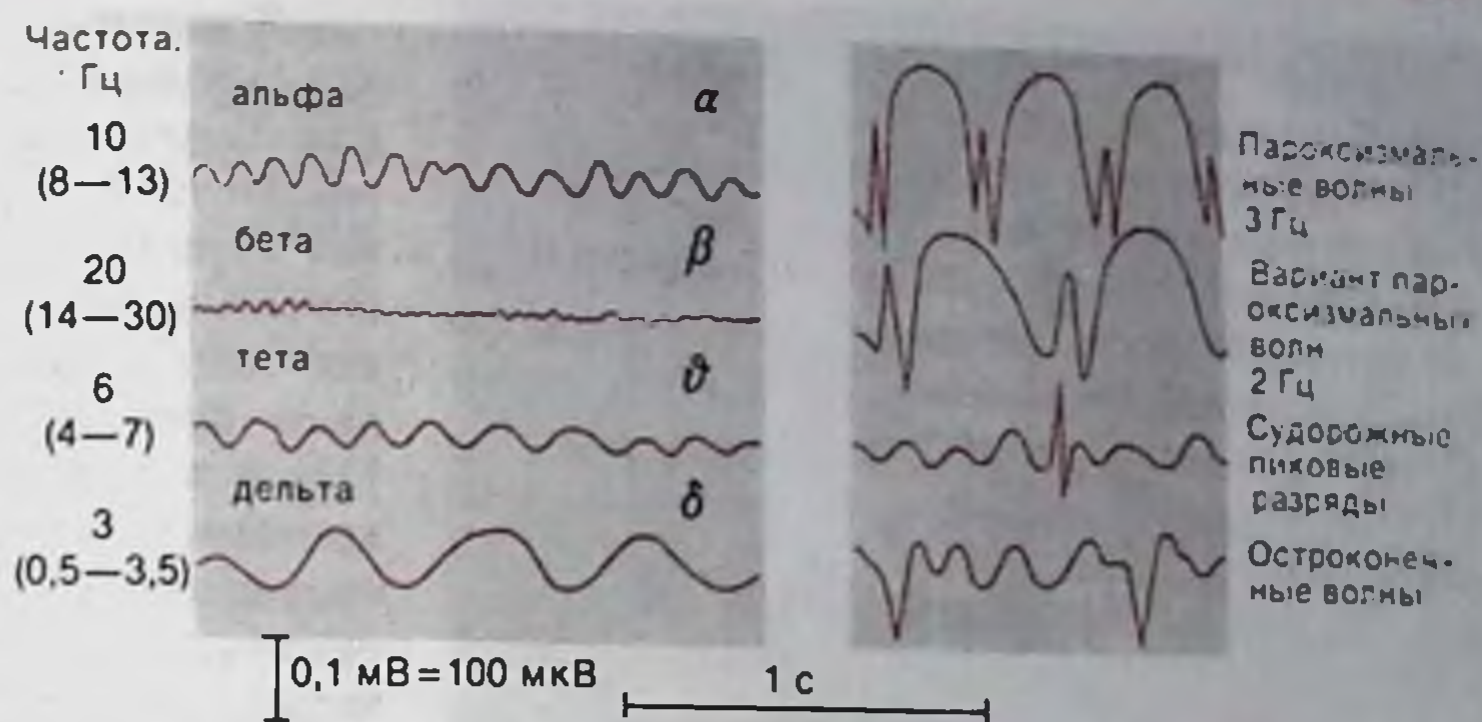
и характер распределения ее волн. Анализ ЭЭГ можно производить как «вручную», так и с помощью аналоговых или цифровых устройств. Пример подобного анализа приведен на рис. 7-9. Более подробные сведения можно получить из специальных источников [23].

Формы ЭЭГ и их диагностическое значение. При обсуждении ЭКоГ (рис. 7-5) упоминалось о том, что у здорового взрослого человека при закрытых глазах регистрируется основной α -ритм (α -волны с частотой 8–13 Гц, в среднем – 10 Гц), особенно четко выраженный в затылочной области. Это так называемая синхронизированная ЭЭГ

(рис. 7-8). При открытых глазах, поступлении сигналов от других органов чувств или умственной деятельности α -волны исчезают (блокада α -ритма) и вместо них появляются β -волны, характеризующиеся большей частотой (14–30 Гц; в среднем 20 Гц) и меньшей амплитудой. Это явление называется десинхронизацией ЭЭГ (рис. 7-8). Существуют и другие, более медленные и крупноволновые ритмы ЭЭГ (рис. 7-10, слева), например τ -ритм (тета-ритм 4–7 Гц, в среднем – 6 Гц) и δ -ритм (дельта-ритм 0,5–3,5 Гц, в среднем – 3 Гц). В норме у бодрствующих взрослых такие ритмы не выявляются. Для ЭЭГ детей и подростков характерны более медленные и нерегулярные ритмы, причем у них даже в бодрствующем состоянии наблюдается δ -ритм. У здорового взрослого медленноволновые ритмы возникают лишь во время сна (см. разд. 7-2).

Мы ограничимся лишь несколькими примерами клинического применения ЭЭГ [23, 26]. На рис. 7-10 (справа) приведены пароксизмальные потенциалы, наблюдающиеся, в частности, у больных эпилепсией. При диффузных органических поражениях головного мозга, его травмах или эндогенной интоксикации (кома) наблюдаются и другие генерализованные изменения ЭЭГ – замедленные и нерегулярные волны и т.д. Местные изменения ЭЭГ часто возникают при опухолях. Следует учесть, что на ЭЭГ влияют многие лекарственные препараты, и особенно психотропные. В качестве критерия для констатации смерти в сомнительных случаях все чаще используют исчезновение колебаний на ЭЭГ («изоэлектрическая», или «плоская», ЭЭГ). Это имеет особое значение в тех случаях, когда при помощи современных реанимационных методов у больного поддерживают дыхание и кровообращение, однако он не приходит в сознание, и у него не возобновляется самостоятельное дыхание. В таких случаях можно заподозрить необратимое повреждение коры головного мозга и стволовых отделов в результате ишемии (недостаточности кровоснабжения). Такая «мозговая смерть» характеризуется не только описанными выше симптомами («плоская» ЭЭГ, потеря сознания, отсутствие самостоятельного дыхания), но также исчезновением реакции зрачков на свет и их рас-

Рис. 7-10. Основные формы ЭЭГ. Слева приведены волны, встречающиеся у здоровых. Справа изображены пароксизмальные потенциалы, регистрирующиеся в основном у больных эпилепсией. Типичная последовательность из быстрого и медленного колебания называется комплексом пик – волна. (По Р. Юнгу).



ширением (мидриазом), а также отсутствием рефлексов и атонией мышц.

Кора головного мозга и ствол мозга *крайне чувствительны к ишемии*. Максимальная длительность ишемии, после которой еще возможно восстановление жизнедеятельности, — **предел реанимации**, или **предел выживания структур**, — для коры больших полушарий составляет лишь 3–8 мин, а для ствола мозга — 7–10 мин. Для других органов этот предел значительно больше. Так, для миокарда он равен 90 мин, а для почек — 150 мин. Следовательно, при применении специальных поддерживающих методов жизнедеятельность этих органов можно сохранить даже после «мозговой смерти». В связи с этим при особых обстоятельствах, в частности когда «мозговая смерть» наступает у здоровых молодых людей в результате несчастных случаев, их органы можно использовать для пересадки.

Зависимость метаболизма и кровоснабжения головного мозга от его активности

Головной мозг потребляет примерно 50 мл O_2 в 1 мин, что составляет около 20% общего потребления кислорода в покое. В связи с этим кровоснабжение головного мозга, на долю которого приходится лишь 2,5% общего веса тела, в покое должно составлять около 15% сердечного выброса. Степень кровоснабжения разных отделов мозга различна. Во-первых, кровоток в белом веществе больших полушарий значительно меньше, чем в коре; во-вторых, всег-

да существуют хотя бы небольшие различия в кровоснабжении отдельных участков самой коры. В покое (рис. 7-11, А и Б) при типичном α -ритме на ЭЭГ кровоток в лобных долях значительно больше, чем в остальных отделах коры. На фоне незначительных болевых раздражений кожи (В) максимум кровоснабжения смещается уже на теменные отделы коры, т. е. в первичную сенсорную зону. Одновременно несколько возрастает общее кровоснабжение головного мозга. При активном сжимании и разжимании кулака контрлатеральной конечности (Г) происходит аналогичное, однако, еще более выраженное перераспределение кровотока. Чтение вслух (Д) сопровождается увеличением кровоснабжения областей, расположенных в виде буквы Z, в том числе зрительных отделов затылочных долей [33].

По-видимому, местные изменения мозгового кровотока обусловлены главным образом действием метаболических факторов. «Метаболические» карты, полученные путем исследования захвата радиоактивной глюкозы клетками мозга, в значительной степени совпадают с «картами кровоснабжения». Из этого следует, что любое местное увеличение активности нейронов — будь то в результате двигательных, чувствительных или мыслительных процессов — сопровождается повышением их метаболической активности; при этом выбрасываются метаболиты, приводящие к местному расширению сосудов и увеличению кровотока.

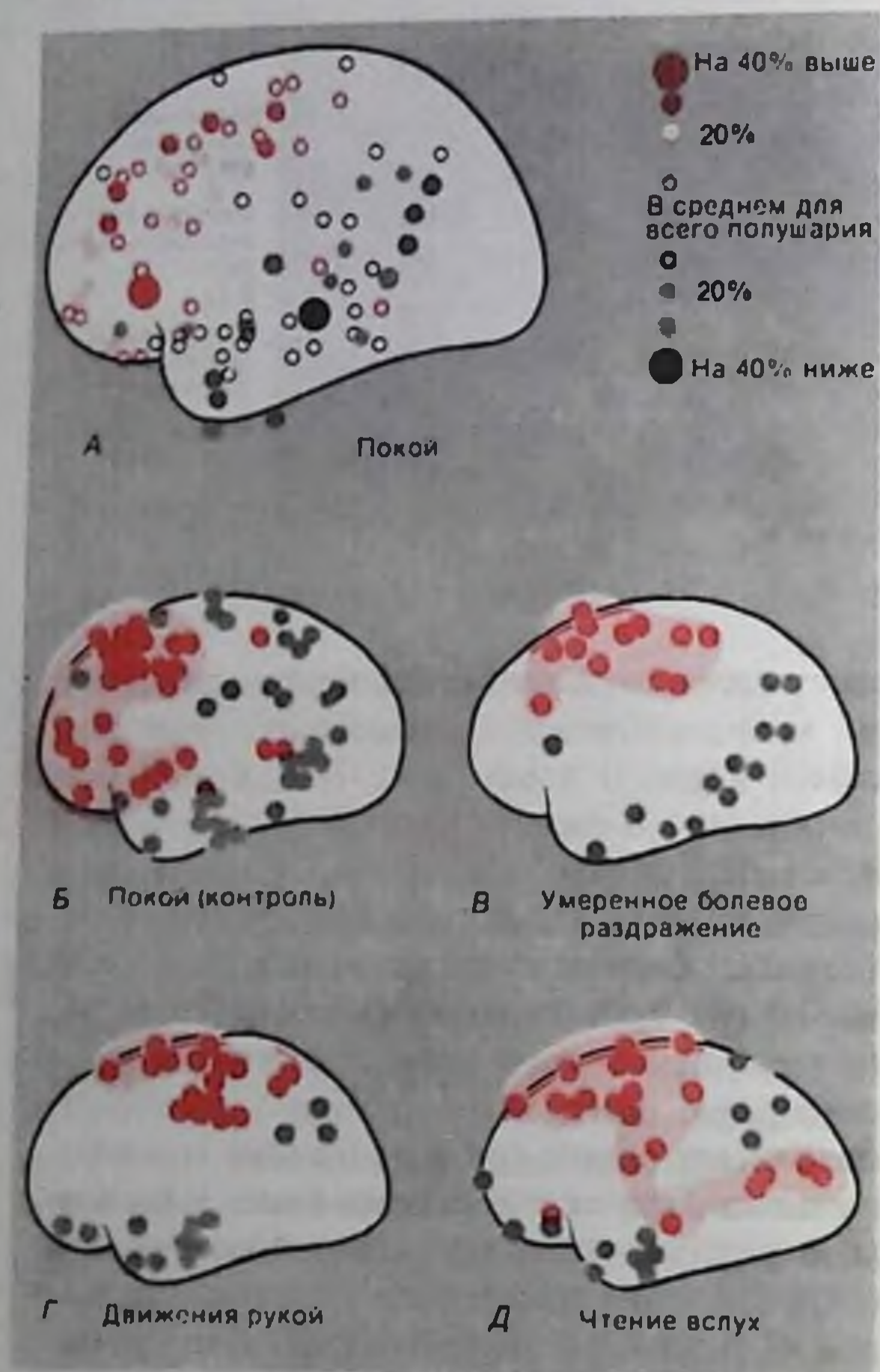


Рис. 7-11. Измерение местного кровотока путем введения во внутреннюю сонную артерию ^{133}Xe . Захват и вымывание радиоактивного ксенона в различных участках мозга оценивается при помощи счетчиков Гейгера, помещенных на боковую поверхность головы. Машинная обработка позволяет вычислить величину кровотока и представить ее в виде цифр или графиков. А. Кровоток в доминантном полушарии в покое; усредненные данные для 8 человек. Отклонения от среднего кровотока обозначаются значками, расшифровка которых приведена справа. Б. Те же данные, что на А, однако изображены лишь величины кровотока, отклоняющиеся от среднего значения по меньшей мере на 20%. В – Д. Изменения местного кровотока при различных видах деятельности головного мозга; обозначения те же, что и на Б [33].

Клинические данные свидетельствуют о том, что у больных, находящихся в бессознательном или коматозном состоянии либо страдающих тяжелым слабоумием или шизофренией, нарушения чувствительных, двигательных или умственных функций сопровождаются снижением как общего мозгового кровотока, так и снижением кровоснабжения определенных областей [33]. В связи с этим методы измерения мозгового кровотока могут приобрести большое клиническое значение, особенно если удастся повысить разрешающую способность этих методов и получить с их помощью информацию о состоянии не только поверхности головного мозга, но и его глубинных отделов.

7.2 Сон и бодрствование

Циркадианный ритм как основа цикла сон/бодрствование

Циркадианный осциллятор. Практически у всех живых существ, начиная от простейших организмов и кончая человеком, состояние и функции органов и систем претерпевают ритмические колебания. Подобные колебания часто соответствуют двадцатичетырехчасовому суточному ритму, связанному с вращением Земли (хотя существуют и другие периодические колебания, соответствующие приливно-отливному, лунному или годовому циклу). В прошлом было широко распространено мнение, согласно которому суточные ритмы человека и животных представляют собой пассивную реакцию организма на периодические изменения внешних факторов. Однако в экспериментах последних лет [7, 25, 27] было убедительно показано, что внутренние ритмы сохраняются даже в условиях исключения всех факторов окружающей среды. Период подобных свободотекущих ритмов чаще бывает меньше или больше 24 ч, что также свидетельствует о том, что эти ритмы обусловлены не внешними влияниями, а эндогенными процессами неизвестной природы. Такие процессы получили общее название «биологических часов». Поскольку эндо-

генные ритмы лишь приблизительно соответствуют суточным, их называют **циркадианными** (циркадными, околосуточными) ритмами (от латинских слов *circa* – около, *dies* – день). Свободнотекущие циркадианные ритмы не затухают в течение длительного времени (нескольких недель или месяцев), т.е. обладают свойствами самовозбуждающегося осциллятора. Обычно частота колебаний этого осциллятора **синхронизирована** с 24-часовым суточным циклом благодаря действию повторяющихся внешних сигналов (*Zeitgeber* – **времязадатель**), например чередованию дня и ночи или социальных факторов.

Циркадианные ритмы у человека. У человека обнаружено более 100 различных физиологических параметров, претерпевающих циклические колебания с периодом в 24 ч [27, 40]. Так, температура тела рано утром минимальна, а вечером достигает максимума; при этом размах колебаний равен примерно 1–1,5°C. Однако наиболее ярко выраженным суточным ритмом является цикл **сон/бодрствование**. В связи с этим не удивительно, что многие изменения функций организма, возникающие в момент сна (например, снижение температуры тела, частоты сокращений сердца и дыхания; см. рис. 7-14), считали *причинно* связанными со сном. Однако во многих экспериментах было показано, что суточные колебания как этих, так и многих других физиологических параметров сохраняются даже в условиях *лишения сна*. Подобные эксперименты дали основание полагать, что у человека и других высокоорганизованных многоклеточных существуют **многочисленные циркадианные осцилляторы**, несколько отличающиеся по частоте. Все эти осцилляторы связаны с циклом сон/бодрствование лишь постольку, поскольку они синхронизированы друг с другом или с внешними сигналами (времязадателями).

Убедительные данные в пользу независимости периодичности вегетативных ритмов были получены при наблюдениях над людьми, работаю-

щими в разные смены. У таких людей не наблюдалось фазовых сдвигов циркадианных ритмов температуры тела и других показателей даже при длительной ночной работе, хотя кривые этих ритмов могли *искажаться*. Очевидно, что **социальные взаимоотношения и знание времени суток** служат более эффективными «времязадателями» для фазовых колебаний циркадианных осцилляторов, чем ритм работы и связанная с ним цикличность сон/бодрствование. В результате возникает «физиологический конфликт», который может привести, в частности, к тому, что, несмотря на неизменные требования к производительности труда, работоспособность к полуночи будет снижаться. Именно поэтому в эти часы чаще возникают ошибки и несчастные случаи (см. разд. 24.6).

В экспериментах, проведенных в специальных подземных камерах или пещерах, было показано, что у человека **циркадианные ритмы** сохраняются даже при изоляции от окружающей среды. При этом период ритмов в большинстве случаев несколько превышал 24 ч (рис. 7-12). В подобных экспериментах также было обнаружено, что отдельные осцилляторы обладают различными периодами и относительной независимостью. Так, из рис. 7-12 видно, что пики температуры тела (треугольники) в первые сутки свободнотекущего циркадианного ритма сохраняют прежнее положение в цикле сон/бодрствование, а в дальнейшем значительно смещаются. Эти данные свидетельствуют о том, что оба осциллятора – температуры и цикла сон/бодрствование – сопряжены друг с другом и их фазовый сдвиг зависит от влияния преобладающих факторов (в частности, от ритма системы в целом). В крайних случаях при изоляции от окружающей среды цикл сон/бодрствование чрезвычайно удлиняется (в единичных наблюдениях были выявлены 48-часовые, или *бициркадианные*, ритмы [25, 27]). При этом колебания вегетативных функций становятся полностью **десинхронизированными** по отношению к циклу сон/бодрствование, сохраняя собственный ритм порядка

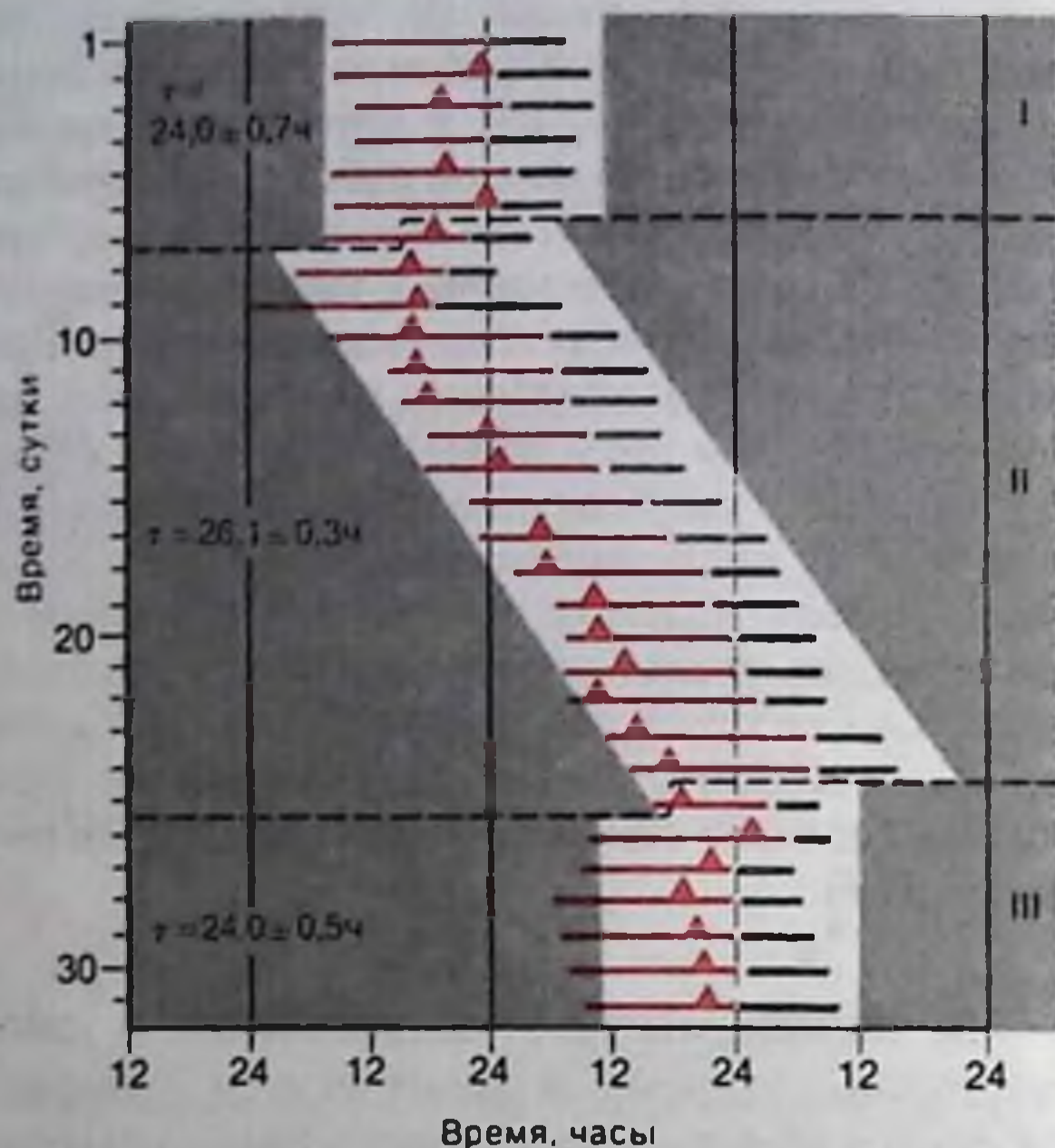


Рис. 7-12. Ритм бодрствования (красные черточки) и сна (серые черточки) у человека в изоляционной камере при открытой двери (имеются социальные времязадатели, I, III) и в полной изоляции (без времязадателей, II). Треугольники соответствуют максимальной температуре в прямой кишке. τ – период полного цикла сон/бодрствование. (По J. Ashoff et al.)

25 ч (так называемая *внутренняя десинхронизация*).

При однократном смещении периодического ритма внешних сигналов («времязадателей») – например, при ускорении этого ритма в результате перелета на восток или удлинении в результате перелета на запад – для восстановления нормальных отношений между циркадианными ритмами и «времязадателями» часто требуется несколько целых суточных циклов. При этом время синхронизации разных функций различно. Социальная активность человека и его профессиональная деятельность могут быстро адаптироваться к новым времязадаателям, однако синхронизация температуры тела и других вегетативных функций происходит медленнее. Подобное несоответствие,

по всей вероятности, лежит в основе «перелетной дезадаптации» – временного нарушения трудоспособности после полетов на большие расстояния.

Отношение периодов активности и покоя в пределах циркадианного ритма может меняться. Представляет интерес тот факт, что при увеличении активности последующий период покоя укорачивается, так что средний цикл остается по возможности постоянным (см. рис. 7-12). Эти данные свидетельствуют о том, что циркадианный ритм является первичным процессом, которому подчинен ритм сон/бодрствование, и противоречат так называемой «гипотезе утомления», согласно которой сон представляет собой восстановительный период.

Биологическое значение циркадианных ритмов у человека и животных до последнего времени недооценивалось. Очевидно, эти ритмы являются врожденными и представляют собой одну из сторон филогенетического приспособления к временной структуре окружающего мира. Благодаря такому внутреннему отражению временных соотношений окружающей среды живой организм способен заранее приспособиться к ожидаемому воздействию со стороны внешнего мира. Такие опережающие реакции обладают целым рядом преимуществ – от возможности совершать определенные действия в определенное время до отсчета времени при помощи «внутренних часов» (это используется, например, некоторыми животными, ориентирующимися по солнцу). Исходя из этого, цикл сон/бодрствование следует рассматривать не как причину, а скорее как одно из проявлений внутренних циркадианных ритмов. Механизмы эндогенных осцилляторов только начинают раскрываться [25, 27]; знание этих механизмов приблизит нас к пониманию процессов, лежащих в основе цикла сон/бодрствование.

Проявления состояний бодрствования и сна

Поведение человека во время сна и бодрствования. Бодрствующий человек активно взаимодействует с окружающей средой, отвечая на внешние раздражения адекватными реакциями. В состоянии сна эта связь с окружающим миром в значительной степени ослабляется, хотя и не исчезает полностью. Спящий человек может проснуться под действием внешних раздражителей, особенно тех, которые имеют важное значение. Так, мать мгновенно просыпается, услышав плач ребенка, хотя она может спокойно спать под значительно более интенсивный уличный шум. Следует, однако, помнить, что этот шум, как и любые другие шумовые воздействия, пагубно влияет на сон, нарушая его глубину и последовательность его фаз и оказывая тем самым отрицательное влияние на общее самочувствие. В связи с этим в спальную комнату не должны проникать раздражители из внешнего мира.

Ни при бодрствовании, ни во сне сознание не поддерживается на некоем постоянном уровне. Степень сосредоточения бодрствующего человека может значительно меняться, и точно так же глубина сна варьирует, подразделяясь на несколько четко очерченных фаз. Самым старым и простым показателем глубины сна служит *пороговая сила раздражения*, необходимая для пробуждения человека. Эта сила тем больше, чем сон глубже. В настоящее время для оценки глубины сна обычно используют ЭЭГ. На основании электроэнцефалографических данных можно выделить четыре или пять фаз сна (рис. 7-13). Существуют общепринятые стандартные критерии оценки этих фаз [2, 15, 17, 24]. В целом по мере углубления сна ритм ЭЭГ становится все более медленным (синхронизированным), и, кроме того, на ЭЭГ появляются особые колебания типа сонных веретен и К-комплексов (см. рис. 7-13, фазы С и D). Характерный вид активности, наблюдающийся при глубоком

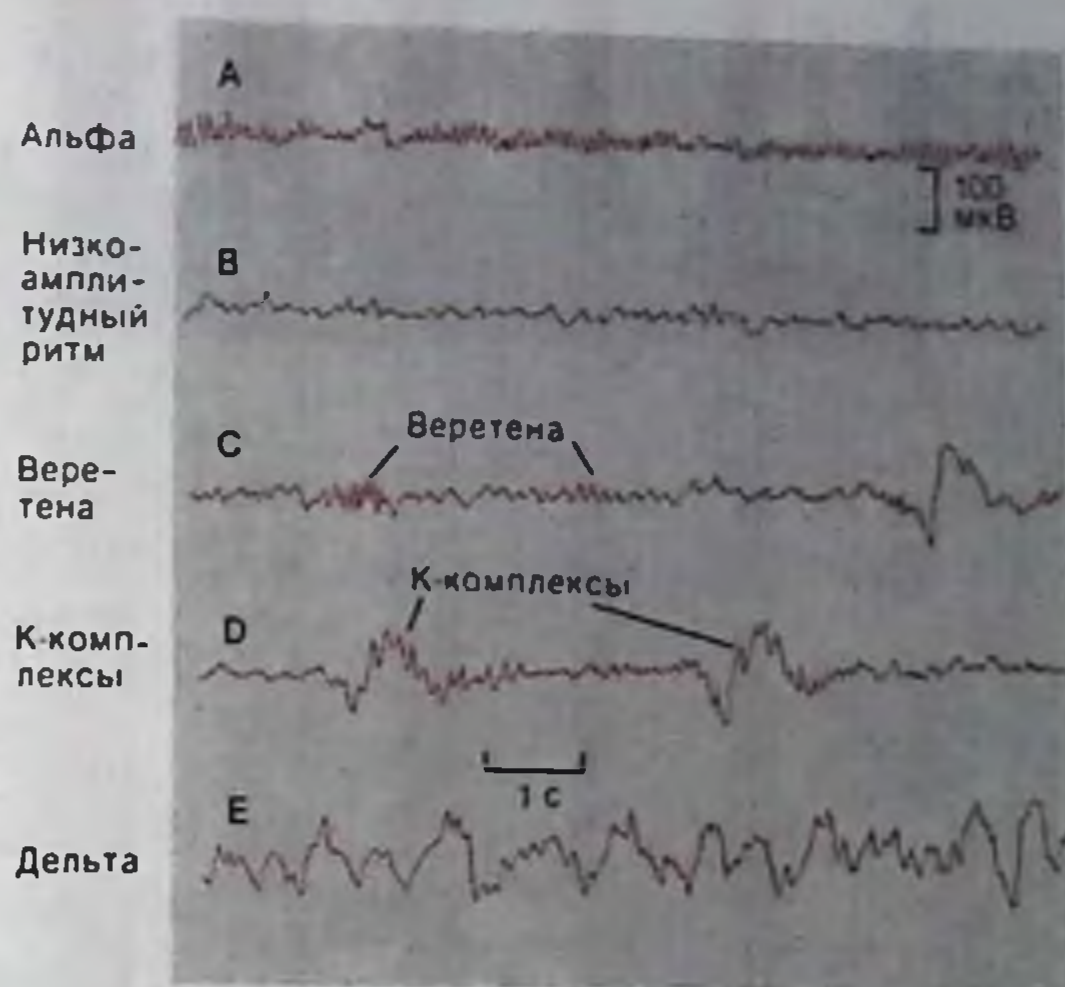


Рис. 7-13. Классификация фаз сна человека на основании ЭЭГ. Фаза А: бодрствование при расслабленном состоянии; преобладает α -ритм. Фаза В: засыпание; α -ритм подавляется, и появляются небольшие τ (тета)-волны. Фаза С: неглубокий сон; дальнейшее снижение частоты ЭЭГ вплоть до появления δ (дельта)-волн. Периодически возникают «веретена» (пачки волн частотой 12–15 Гц). Фаза D: умеренно глубокий сон. δ -Волны и К-комплексы. Фаза E: глубокий сон. Регистрируются почти исключительно крупные, медленные δ -волны. Фаза быстрых движений глаз (БДГ) примерно соответствует фазе В ЭЭГ. Различные фазы плавно переходят друг в друга. Приведена классификация Loomis et al. (1936); существуют и другие классификации [15, 24]. (По [46].)

сне (фаза E), — это медленные высокоамплитудные дельта-волны. На протяжении ночи фазы сна неоднократно чередуются, повторяясь в среднем по 3–5 раз (рис. 7-14). Как правило, максимальная глубина сна при каждом таком цикле к утру убывает, и в утренние часы фаза E уже не достигается [2, 14, 15, 17, 24, 46].

Все эти циклические колебания глубины сна либо не влияют на циркадианные ритмы (см. разд. 7.2) многих вегетативных параметров (например, температуры тела), либо вы-

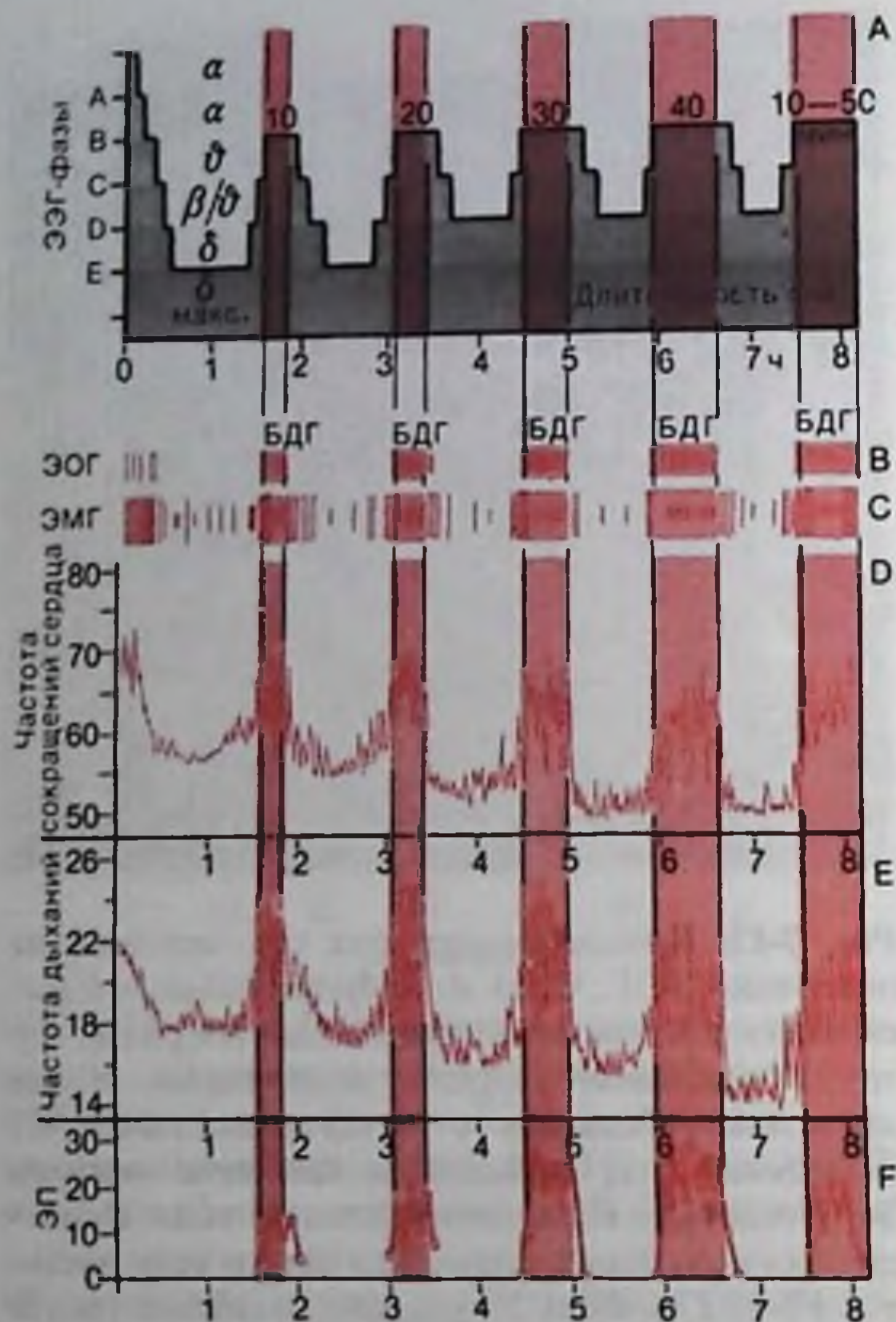


Рис. 7-14. Циклические чередования фаз сна и некоторых вегетативных показателей в течение ночи. Приведены средние, значительно схематизированные данные. Сверху вниз: ЭЭГ-фазы по Лумису и др. (1936); фазы БДГ представлены красными колонками. ЭОГ — электроокулограмма; БДГ представлены вертикальными полосками. При засыпании наблюдаются несколько медленных движений глаз. ЭМГ — электромиограмма шейных мышц; импульсация изображена вертикальными полосками. Показаны: частота сокращений сердца, частота дыханий, ЭП — эрекция полового члена.

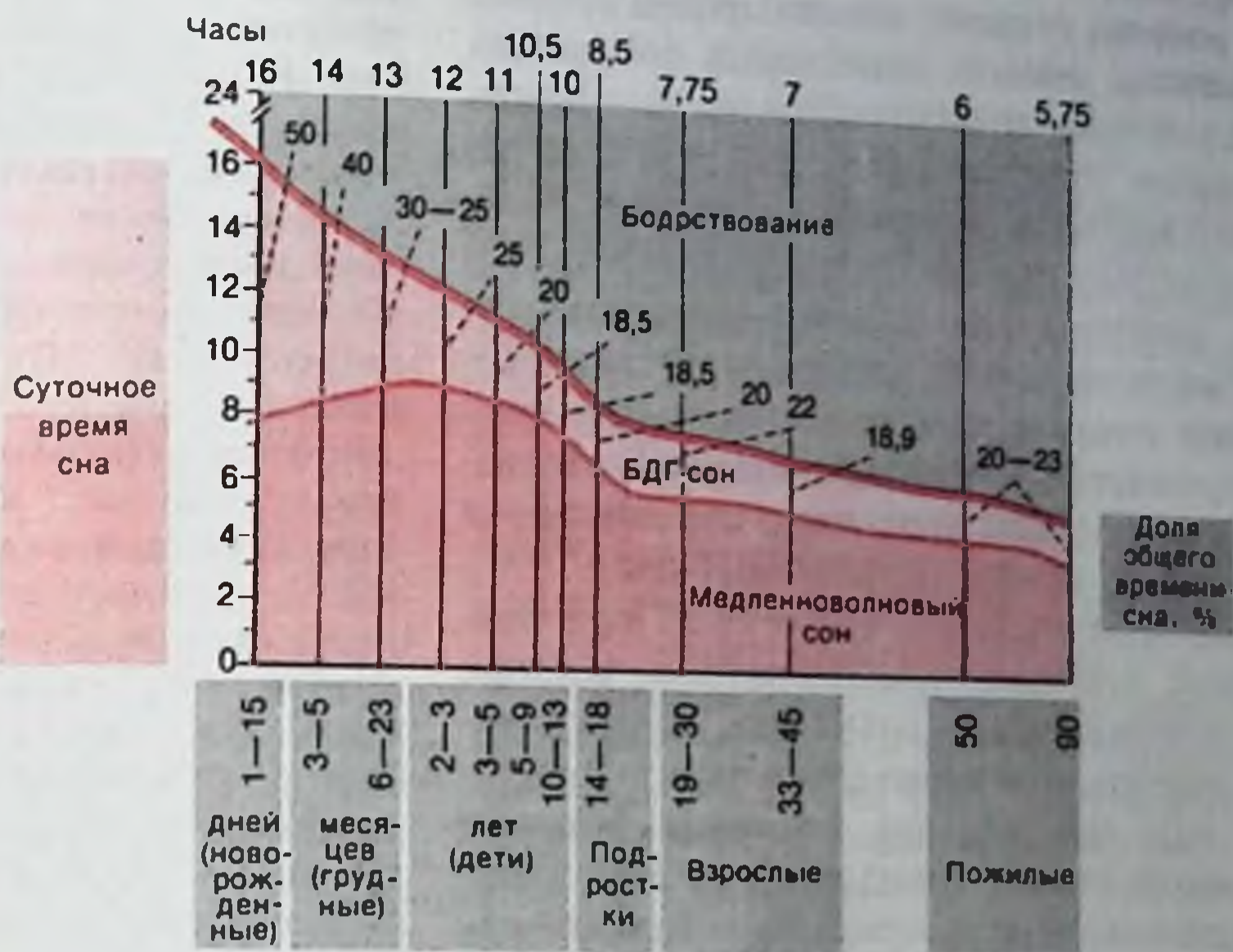
зывают временные отклонения этих параметров, не искажающие общего медленного циркадианного ритма (см., например, кривые частоты сокращений сердца и дыхания на рис. 7-14). Эти временные колебания особенно выражены во время фазы В (но не во время перехода от бодрствования ко сну).

Некоторые реакции наблюдаются только во время этой фазы — см., например, эрекция полового члена (рис. 7-14).

Об особом характере фазы В свидетельствуют и наблюдающиеся в этой фазе двигательные проявления. Во время этой фазы, как и в фазе глубокого сна, тонус периферических мышц значительно снижен (см. ЭМГ на рис. 7-14). В то же время в этой фазе возникают быстрые движения глаз (БДГ) (см. ЭОГ на рис. 7-14). Эти движения настолько характерны, что фаза В получила название сна с БДГ (REM sleep, «БДГ-сон»). На фоне общего сниженного мышечного тонуса могут появляться также короткие подергивания мышц (в частности, лицевых), сопровождающие БДГ. Порог пробуждения в фазе БДГ-сна примерно такой же, как и во время глубокого сна, однако ЭЭГ в этой фазе сходна с ЭЭГ при засыпании. Вследствие такого противоречия сон с БДГ получил также название парадоксального, десинхронизированного, или быстрого волнового сна. Все прочие фазы, вместе взятые, часто называют сном без БДГ (No-REM sleep, не БДГ-сон), синхронизированным, или медленноволновым сном. В норме эпизоды парадоксального сна возникают примерно через каждые полтора часа. Длительность их составляет в среднем 20 мин и постепенно увеличивается к утру (см. рис. 7-14).

В процессе онтогенеза соотношение между временем бодрствования и сна, а также между временем БДГ- и неБДГ-сна претерпевает характерные изменения. Основной чертой этих изменений служит постепенное уменьшение общей продолжительности сна, а также значительное снижение времени, приходящегося на долю БДГ-сна. Все эти соотношения представлены на рис. 7-15. Последовательность и длительность остальных фаз сна, не указанных на рис. 7-15, у грудных и маленьких детей также иные, чем у взрослых. Значительная продолжительность БДГ-сна у грудных детей заставляет думать о том, что эта фаза, сопровождающаяся повышенной актив-

Рис. 7-15. Соотношение сна и бодрствования, а также БДГ-сна и медленноволнового сна в разные периоды жизни человека. Наиболее существенным изменением, наблюдающимся по мере роста ребенка, является не только уменьшение общей длительности сна, но и значительное снижение длительности БДГ-сна [45].



ностью нервных клеток (на ЭЭГ в фазе БДГ-сна наблюдается такая же десинхронизация, как и при сосредоточении внимания; см. блокаду α -ритма на рис. 7-5 и 7-8), играет важную роль в онтогенетическом развитии, так как грудные дети получают гораздо меньше внешних раздражителей, чем взрослые.

Сон и сновидения. Дети и взрослые гораздо чаще могут вспомнить содержание только что переживаемых ими сновидений в том случае, если их разбудить во время фазы БДГ-сна или тотчас после ее окончания, но не в фазе медленноволнового сна. Во всех работах, в которых производились подобные наблюдения, отмечается высокая частота воспоминаний о сновидениях при пробуждении во время БДГ-сна (60-90%), тогда как частота отчетов о сновидениях при пробуждении во время неБДГ-сна существенно ниже и претерпевает значительные колебания (от 1 до 74%; см. [2, 46]). В связи с этим представляется вполне вероятным, что сновидения всегда или очень часто возникают во время фазы БДГ-сна. В то же время не-

БДГ-сон также сопровождается определенными психическими процессами. Во время медленноволнового сна, как указывалось выше, сновидения возникают реже, однако именно в этой фазе преимущественно наблюдаются такие проявления психической деятельности, как *разговор во сне*, *снохождение* и *ночные страхи* у детей [17].

На содержание сновидений влияют предшествующие события. Так, при лишении воды (жажде) БДГ-сон становится более интенсивным и длительным, а сопутствующие ему сновидения более яркими. По-видимому, аналогичные изменения структуры сна наблюдаются и в том случае, если человек на ночь смотрит захватывающий фильм в кинотеатре или по телевизору. Если испытуемого будить в начале каждой фазы БДГ-сна, лишая его тем самым этих фаз, то в дальнейшем БДГ-сон как бы «восполняется» — он становится продолжительнее и глубже, а сновидения — ярче. В подобных экспериментах было обнаружено, что даже в том случае, когда людей или животных в течение длительного времени лишали

БДГ-сна (а следовательно, и сновидений), то, вопреки существовавшему ранее предположению, никаких длительных физических или умственных расстройств не возникало. Внешние раздражители, действующие во время БДГ-сна, и особенно слуховые, иногда включаются в структуру сновидений. Такие раздражители обычно используются в качестве «отметок времени» при исследованиях отчетов о сновидениях. Связь этих раздражителей со сновидениями служит веским доказательством того, что последние возникают именно в фазе БДГ-сна.

По-видимому, во время БДГ-сна создаются особенно благоприятные условия для возникновения сновидений. Нет оснований считать, что сновидения служат причиной БДГ-сна, так как типичные быстрые движения глаз наблюдаются и при таких состояниях, когда сложные галлюцинаторные зрительные ощущения вряд ли могут возникать, например у плодов, новорожденных (см. выше) (в том числе у слепых новорожденных животных до момента прорезывания глаз), анэнцефалов (детей, страдающих врожденным отсутствием функционально полноценной коры) и у взрослых с полным выключением коры в результате заболеваний и травм.

Несмотря на то что в последние три десятилетия наши знания о психофизиологии сновидений значительно расширились, многое в этой области еще неясно. Неизвестно, в частности, протекают ли психические процессы во время сна непрерывно или только периодически. Если принять вполне правдоподобную точку зрения, согласно которой во время каждого эпизода БДГ-сна возникает по меньшей мере одно, а иногда и несколько сновидений (большинство из которых, по всей видимости, весьма просты и вполне прозаичны), то становится очевидным, что мы помним лишь часть из них; однако остается неясным, почему мы столь легко забываем остальные сны.

Нарушения сна [2, 17]. Некоторые люди страдают вполне безобидным, однако неприятным для окружающих нарушением сна — храпят. Это

явление особенно часто возникает, если человек спит на спине; при этом нижняя челюсть и язык западают, и при дыхании возникает характерный звук. К сожалению, практически не существует эффективных методов борьбы с храпением. Брикomanия (скрежетание зубами во сне) обычно также беспокоит не столько самого страдающего этим нарушением, сколько окружающих (хотя в конечном счете зубы и ткани челюстей могут повреждаться). Причины брикомании неизвестны. Возможно, она представляет собой рудиментарный рефлекс, служащий для заточки зубов у животных. К нарушениям сна иногда относят разговор во сне; однако, как указывалось выше, его следует скорее рассматривать как одно из проявлений психической деятельности у спящего человека, совершенно безвредное для него. Снохождение (сомнамбулизм) также нельзя считать патологическим явлением. За исключением редких несчастных случаев, оно совершенно безвредно. Снохождение может наблюдаться в любом возрасте, хотя оно несколько более распространено у детей и молодых людей. Во время снохождения глаза человека широко открыты, взгляд устремлен вперед — как бы в пространство. Внешние раздражители не вызывают никаких реакций. Движения человека угловатые и неуклюжие. Как уже указывалось, снохождение возникает преимущественно во время глубокого сна, и поэтому его нельзя считать двигательным проявлением сновидений. Несмотря на то что глаза человека в момент снохождения открыты, на ЭЭГ в таких случаях регистрируется α -ритм. Сомнамбулизм считают особой формой бодрствования, при которой преобразование чувствительной информации в двигательные акты сохранено, однако сознание заторможено.

Ночное недержание мочи (энурез) встречается примерно у 10% детей и практически всегда возникает в фазе медленноволнового сна. Если ребенка разбудить сразу после мочеиспускания, то он обычно бывает дезориентирован, сознание его спутано и он не может рассказать о своем сновидении. Причины энуреза неизвестны. Поскольку это нарушение почти всегда встречается в детском или юношеском возрасте, можно думать, что при созревании головного мозга в нем на некоторое время сохраняется «больной пункт», запускающий при глубоком сне сложные поведенческие реакции, связанные с опорожнением мочевого пузыря. У детей (главным образом 3–8

лет и лишь в редких случаях после пубертатного периода) встречается такое нарушение сна, как ночные страхи. Они проявляются в том, что ребенок во время сна внезапно вскакивает на постели и начинает кричать; глаза его широко открыты, и кажется, что он смотрит на кого-то или на что-то. Лицо ребенка бледное и покрыто потом, дыхание затруднено. Через короткое время ребенок просыпается, осознает окружающую обстановку, успокаивается и вновь засыпает. Нечто подобное может встречаться и у взрослых (кошмары). Особой разновидностью кошмаров является сонный ступор, наблюдающийся в бодрствующем состоянии или при засыпании. Это состояние заключается в том, что в течение короткого времени человек совершенно не может произвести никакого движения. Часто сонный ступор наступает на фоне ясного сознания и вызывает не столько испуг, сколько ошеломление. Однако при этом состоянии могут наблюдаться устрашающие галлюцинации — например, человеку может казаться, что на груди у него лежит камень или что на него кто-то наваливается. Если в такой момент с человеком заговорить или дотронуться до него, то все эти проявления исчезают.

Около 15% взрослых людей страдают бессонницей. При этом им кажется, что они либо вообще не спят, либо спят недостаточно. Такое субъективное ощущение «недосыпания» еще не говорит о том, что человек действительно спит слишком мало и что недостаток сна пагубно сказывается на его здоровье. Специальные исследования показали, что на самом деле такие люди спят больше, чем они полагают. Более того, в опытах с лишением сна было обнаружено, что, хотя при полном отсутствии сна действительно могут возникать преходящие физические и психические расстройства, частичное лишение сна (например, если человек спит по 4–5 ч в сутки в течение нескольких недель) сопровождается минимальными нарушениями работоспособности и самочувствия, которые иногда даже нельзя выявить. Таким образом, в том случае, если «бессонница» не сопровождается действительным сокращением общего времени сна в течение длительного периода, то она вовсе не обязательно пагубно сказывается на здоровье. Поэтому применение снотворных следует разумно ограничить.

Сон и бодрствование у животных. Сон и его быстроеволновая и медленноволновая фазы харак-

терны не только для человека, но и для других млекопитающих. Исследования в области сна проводят в основном на кошках. У этих животных сон занимает примерно 2/3 жизни, причем обычно фазы медленноволнового сна длительностью 10–20 мин чередуются с фазами БДГ-сна продолжительностью 6–7 мин. Во время неБДГ-сна у кошек сохраняется достаточно высокий мышечный тонус, о чем свидетельствует их характерная поза (см. рис. 7-16, Б), и их можно легко разбудить; в течение же БДГ-сна (рис. 7-17, В) порог пробуждения у кошек значительно выше, а мускулатура полностью расслаблена (животное лежит на боку) (см. рис. 7-16, В). Таким образом, у кошек фаза БДГ-сна проявляется характерным положением тела.

В филогенезе БДГ-сон появился сравнительно недавно (рис. 7-17). У рыб и пресмыкающихся этой фазы нет. У птиц фазы БДГ-сна очень непродолжительны (лишь несколько секунд) и в совокупности составляют менее 1% общей длительности сна. Напротив, у всех млекопитающих на долю БДГ-сна приходится значительно больше времени. Интересно, что у плотоядных видов (человека, кошки, собаки и т. д.) БДГ-сон существенно продолжительнее (в среднем около 20% общей длительности сна), чем у их жертв (у кролика и жвачных животных в среднем около 5–10%). Однако в онтогенезе не наблюдается постепенного увеличения продолжительности БДГ-сна соответственно позднему появлению и развитию этой фазы в филогенезе. Напротив, у новорожденных млекопитающих, как и у человека (см. рис. 7-15), на долю БДГ-сна приходится значительно большее время, чем у взрослых особей (рис. 7-17). Таким образом, БДГ-сон представляет собой не только особенность высокоорганизованного мозга; возможно, как указывалось при обсуждении рис. 7-15, он играет также еще не известную роль в онтогенетическом развитии центральной нервной системы.

Механизмы бодрствования и сна

Механизмы бодрствования и сна столь же мало известны, как и причины циркадианной периодичности других физиологических параметров. Несмотря на то что бодрствование и сон представляют собой состояния организма в целом, они обуслов-

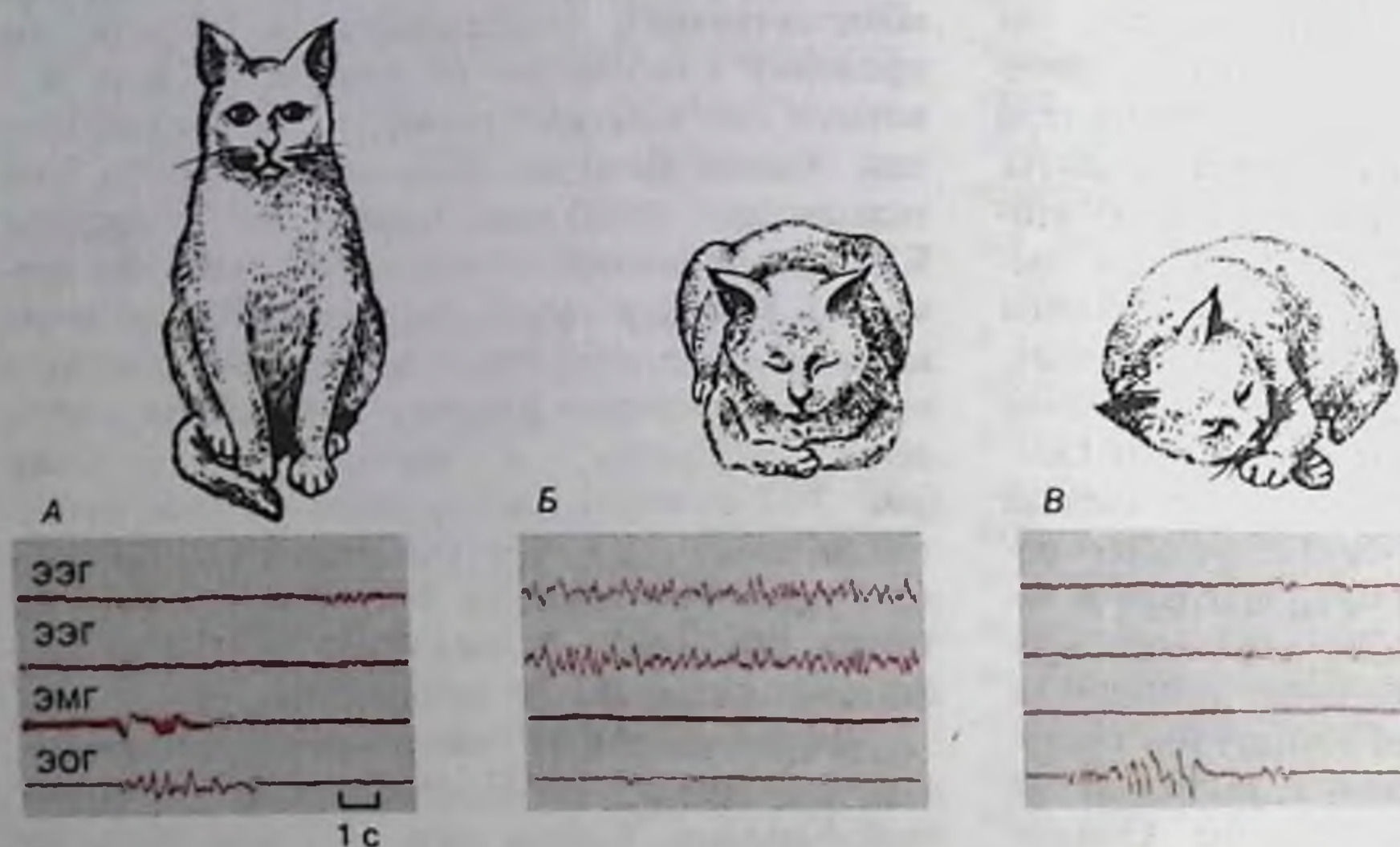


Рис. 7-16. Фазы сна у млекопитающего (кошка). А. Бодрствование; в средней части записи — поворот головы с движениями глаз. Б. Медленноволновый (синхронизированный) сон. В. БДГ-сон с «пачками» быстрых движений глаз. На ЭМГ,

характерной для полного покоя, появляются признаки коротких клонических подергиваний мышц. Изображены положения животного, характерные для различных фаз. (По W. Baust.)

лены в основном процессами, протекающими в центральной нервной системе. В связи с этим проблему сна и бодрствования можно сформулировать следующим образом: чем отличается нейронная активность бодрствующего и спящего мозга и что приводит к переходу одного состояния в другое?

Хотя в целом организме бодрствование и сознание тесно связаны, различия между сном и бодрствованием нельзя свести к разнице между активностью мозга, характерной для сознательного и бессознательного состояния. Так, цикл сон/бодрствование существует даже у живых организмов, не имеющих переднего или промежуточного мозга, — например, у детей с анэнцефалией или у хронически децеребрированных млекопитающих. Трудно представить, чтобы подобные существа могли обладать сознанием. С другой стороны, существование сновидений свидетельствует о том, что во сне сознание не утрачивается полностью, как при наркозе или в коме

Нельзя считать также, что сон заключается только в отсутствии мозговой деятельности, характерной для бодрствования, т. е. в «отдыхе головного мозга». Напротив, нейрофизиологические данные не оставляют сомнения в том, что нейронная активность мозга во время различных фаз сна столь же сложна, как и в период бодрствования. В пользу этого свидетельствуют и электроэнцефалографические данные, и в еще большей степени сам факт существования сновидений. Таким образом, сон (или, точнее, его отдельные фазы) представляет собой чередование различных функциональных состояний головного мозга, а не отсутствие координированной активности нервных клеток.

Такие представления не противоречат нашему повседневному опыту, согласно которому сон жизненно необходим для человека и животных. Эта необходимость служит лишь признаком того, что для нормальной жизнедеятельности организма по каким-то

причинам требуются особые формы активности нейронов коры, наблюдающиеся в период сна. Правдоподобная на первый взгляд точка зрения о том, что усталость и сон связаны главным образом с периодическим накоплением, истощением или образованием продуктов метаболизма («факторов сна» [19]), циркулирующих в крови и расщепляющихся либо выводимых во время сна (так называемая химическая теория сна и бодрствования), безусловно, не верна, по крайней мере в такой упрощенной форме. Подобной точке зрения противоречит не только то, что до сих пор не удалось доказать существование «факторов сна», но также наблюдения над сросшимися («сиамскими») близнецами с общей кровеносной системой и двумя самостоятельными нервными системами. У таких близнецов циклы сон/бодрствование разобщены. Более того, в опытах на животных можно отделить головной мозг от остальных отделов ЦНС либо разделить полушария головного мозга продольными разрезами. У таких животных характерные признаки сна и бодрствования возникают в изолированных отделах центральной нервной системы независимо.

Теории бодрствования и сна. Кроме упомянутой выше малоубедительной химической теории сна и бодрствования существует и ряд других гипотез. Некоторые из них в настоящее время можно считать опровергнутыми, другие, наоборот, получили в какой-то мере экспериментальное подтверждение. Мы остановимся на всех этих теориях лишь вкратце.

В основу теории деафферентации легло положение, согласно которому активность ЦНС зависит главным образом от поступления афферентных импульсов («рефлекторная» гипотеза). В пользу этой теории свидетельствует тот факт, что после децеребрации (перерезки на уровне бугров четверохолмия), в результате которой пересекаются все чувствительные пути к головному мозгу, за исключением зрительных и обонятельных («*cerveau isole*» по Бремеру), на ЭЭГ

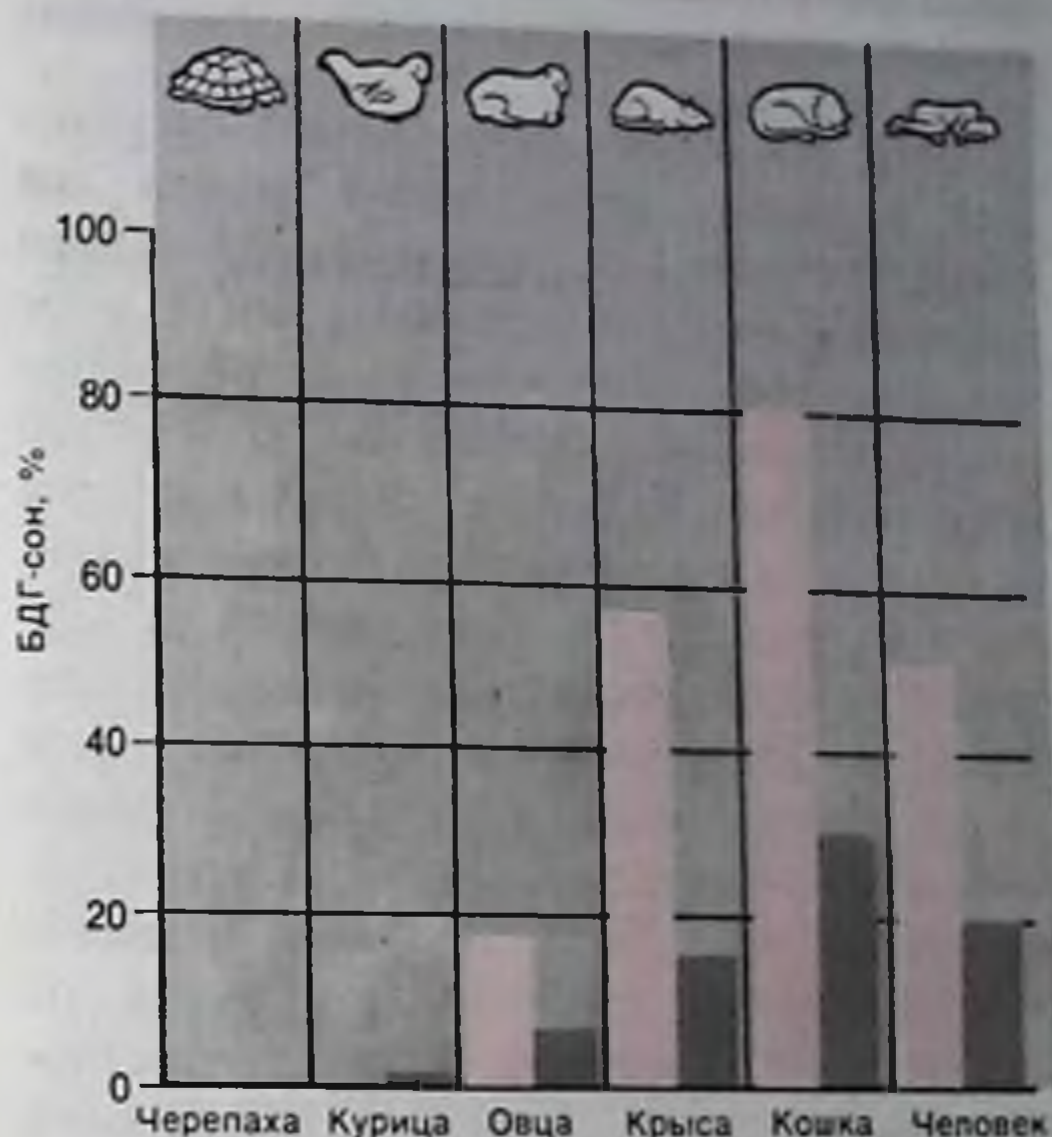


Рис. 7-17. Доля БДГ-сна в общей длительности сна у представителей трех классов позвоночных. Сложность организации головного мозга возрастает слева направо. У всех новорожденных млекопитающих (красные столбики) относительная длительность БДГ-сна почти в 2 раза больше, чем у взрослых особей (серые столбики) [25].

выявляются лишь синхронизированные ритмы, характерные для сна. Сторонники этой теории полагали, что состояние бодрствования определяется некоторым минимальным уровнем активности коры головного мозга и что этот «тонус коры» поддерживается или изменяется в результате поступления эфферентных сигналов. В настоящее время эту теорию можно считать опровергнутой, так как даже в препаратах «*cerveau isole*» со временем появляются ритмичные колебания, характерные для цикла сон/бодрствование. Кроме того, полная изоляция человека от внешних воздействий в «камерах сна», где не действуют слуховые, зрительные и проприоцептивные раздражители, приводит к тому, что длительность сна во время периода изоляции постепенно уменьшается. Больные с высокой посттравматической параплегией также спят очень мало. Наконец, представления, согласно которым бодрствующее состояние организма поддерживается в результате нисходящих корковых влияний, неверны, так как даже у живых су-

ществ без головного мозга наблюдаются проявления цикла сон/бодрствование (см. выше).

Этот последний факт служит аргументом в пользу ретикулярной теории сна и бодрствования. Согласно этой теории, кора головного мозга и промежуточный мозг представляют собой главную структурную основу процессов, отвечающих за состояние бодрствования, но роль в объединении этих отделов играет ретикулярная формация ствола мозга, поддерживающая уровень их возбуждения путем восходящих активирующих сигналов. Эта функция выполняется восходящей активирующей ретикулярной системой, или, сокращенно, ВАРС. Центростремительные пути ВАРС получили название неспецифических проекций (в отличие от классических специфических чувствительных проекций). Полагают, что переход от сна к бодрствованию и обратно связан со значительными колебаниями количества восходящих сигналов от ретикулярной формации. В свою очередь эти колебания зависят, во-первых, от поступления в ретикулярную формацию сенсорных импульсов по коллатералям, отдаваемым специфическими путями при их прохождении в стволе мозга (в этом ретикулярная теория смыкается с теорией деафферентации), во-вторых, от импульсаций по нисходящим волокнам от коры и подкорковых структур, входящих в состав двусторонних связей между головным мозгом и ствольными отделами. Небольшие же колебания активности ВАРС во время бодрствования, согласно изложенной точке зрения, обуславливают некоторое изменение общего поведения (например, степень собранности).

Предположение о том, что в ретикулярной формации существует центр бодрствования или пробуждения, основано главным образом на следующих экспериментальных данных: 1) высокочастотное электрическое раздражение ретикулярной формации ствола мозга и продолговатого мозга приводит к реакции пробуждения (активации), проявляющейся десинхронизацией

ЭЭГ; 2) разрушение у животного восходящих путей от ретикулярной формации в области среднего мозга приводит к коме независимо от того, пересекаются ли при этом специфические афферентные пути или нет. Однако существуют и противоположные данные, заставляющие сильно усомниться в простых представлениях, согласно которым ретикулярная формация служит главным центром бодрствования. Во-первых, изменение частоты электрического раздражения ретикулярной формации может в зависимости от исходных условий приводить как ко сну, так и к пробуждению. Следовательно, необходимо предположить наличие в ней не только центра сна, но и центра бодрствования. Во-вторых, нейронная активность ретикулярной формации во время сна имеет иной характер, чем при бодрствовании, однако величина этой активности (особенно в фазе БДГ-сна) не меньше, чем в состоянии бодрствования; это также противоречит ретикулярной теории. В-третьих, даже в изолированном мозге, отделенном от ретикулярной формации, наблюдается ритм, характерный для цикла сон/бодрствование. По-видимому, такой ритм частично обусловлен структурами промежуточного мозга. Все это свидетельствует о том, что ретикулярная формация не является центром, абсолютно необходимым для бодрствования и сна (для ознакомления с литературой см. [42]).

Наконец, следует упомянуть о том, что в регуляции цикла сон/бодрствование, по всей вероятности, играют большую роль некоторые моноаминергические медиаторы — серотонин (5-гидрокситриптамиин) и норадреналин (биохимия этих веществ рассматривается в разд. 3.4). В связи с этим в настоящее время начинают раздаваться голоса в пользу биохимической теории бодрствования и сна [34, 35]. В опытах на животных были получены следующие основные аргументы в пользу этой теории: 1) нейроны срединного шва ствола мозга содержат большие запасы серотонина; при истощении этих запасов (например, путем блокирования синтеза серотонина) возникает тяжелая бессонница, причем уменьшается длительность как БДГ-сна, так и медленноволнового сна. Аналогичный эффект оказывает разрушение ядер срединного шва. Такая бес-

сонница несколько уменьшается при введении животным предшественника серотонина – 5-гидрокситриптофана (сам серотонин не проникает через гематоэнцефалический барьер). 2) В нейронах голубого пятна – центра, расположенного в латеральной мостовой области ретикулярной формации, содержится большое количество норадреналина. Двустороннее разрушение этих центров приводит к полному исчезновению БДГ-сна, не влияя на медленный сон. 3) Истощение запасов серотонина и норадреналина под влиянием резерпина сопровождается исчезновением обеих фаз сна (как и следовало бы ожидать, исходя из аргумента «1»). После введения 5-гидрокситриптофана восстанавливается фаза медленноволнового сна, однако БДГ-сон продолжает отсутствовать (в соответствии с аргументом «2»). Эти данные свидетельствуют о том, что серотонин имеет особенно важное значение для медленноволнового сна, а норадреналин – для БДГ-сна и что в норме БДГ-сну обязательно должен предшествовать медленноволновой. Однако при изучении этих двух катехоламинов у человека были получены противоположные результаты: длительность БДГ-сна оказалась прямо пропорциональной содержанию серотонина, но обратно пропорциональной уровню норадреналина. Причина этого противоречия до сих пор не ясна [17].

7.3 Нейрофизиологические корреляты сознания и речи

Сознание у человека и животных

Поведенческие признаки сознания. Наиболее существенным изменением общего состояния, которое мы испытываем в повседневной жизни, является постепенный возврат сознания при пробуждении (а также при выходе из наркоза, комы или тяжелого сотрясения мозга). Сознание со всеми присущими

ему нюансами – это особое состояние, представляющее собой главный признак нашего существования. Познать сознание можно только интроспективно. Как физиологи, так и психологи неоднократно пытались объяснить явление сознания; многие из предложенных гипотез еще весьма расплывчаты и противоречивы [3, 8, 11, 12, 23, 28, 38, 47]. Вклад физиолога в проблему сознания состоит в том, что он может, используя достижения естественных наук, определить те пределы, в которых сознание может существовать. Для того чтобы создать общее представление о поведенческих критериях сознания у человека и животных, приведем некоторые из этих критериев [18].

1. Внимание и способность сосредоточиваться на различных явлениях соответственно окружающей обстановке.
2. Способность порождать абстрактные мысли и оперировать ими, а также выражать их словами или каким-либо другим способом.
3. Возможность оценить предстоящий поступок, т.е. способность к ожиданию и прогнозированию.
4. Осознание своего я и признание других индивидуумов.
5. Наличие эстетических и этических ценностей.

Разумеется, значимость всех этих критериев различна. Некоторые из них характерны преимущественно или только для человека. Однако если принять эти критерии, хотя бы в качестве предварительных, то следует признать существование сознания не только у человека, но и у животных.

Развитие сознания в филогенезе. С точки зрения приведенных нами критериев не все животные обладают сознанием. Вряд ли можно сомневаться, что у высших позвоночных (птиц, млекопитающих) с высокодифференцированной нервной системой существуют те или иные признаки сознательного поведения; в то же время у животных с очень простой нервной системой подобное поведение либо не наблюдается, либо возможно в единичных случаях и в весьма несовершенной

форме. Таким образом, сознание связано со сложными нервными образованиями и не может существовать в отрыве от них. Однако, как вытекает из всего сказанного выше, провести четкую грань между животными, обладающими и не обладающими сознанием, невозможно. По-видимому, в процессе филогенеза сознание развивалось примерно параллельно усложнению нервной системы. Иными словами, в животном мире существует множество самых различных уровней и форм сознания, причем сознание человека, несомненно, является высшей из всех этих форм.

Точка зрения, согласно которой для сознания необходима высокодифференцированная нервная система, заставляет предположить, что в процессе филогенеза сознание в той или иной форме возникало всегда, когда более примитивные формы нервной деятельности (например, рефлексy) уже не могли обеспечивать регуляцию и адаптацию организма. Если это действительно так, то возникновение сознания представляет собой закономерный этап эволюции, абсолютно необходимый высшим организмам для оптимального приспособления к окружающей среде [8, 22].

Функциональные и структурные предпосылки сознания

Относительно функциональных предпосылок сознания человека (т.е. активности нейронов, лежащей в основе его сознания) в настоящий момент можно высказать лишь крайне примитивные и в целом совершенно неудовлетворительные положения. Очевидно, для сознания необходим некий промежуточный уровень активности ЦНС; этот уровень проявляется, например, в виде десинхронизированной ЭЭГ при бодрствовании. Слишком низкая нейронная активность (например, при наркозе или в состоянии комы) несовместима с сознанием; с другой стороны, сознание невозможно и при чрезмерной активности нейронов — например, при эпилептических припадках (на ЭЭГ — пики и волны; см. рис. 7-10) или электрическом шоке. Можно полагать также, что сознание формируется только в результате взаимодействия между структурами коры и подкорки, и ни одна из этих структур сама по себе не может породить сознание.

Возможно, ключевую роль в поддержании состояния сознания играет восходящая активирующая ретикулярная система (ВАРС) [8, 12]. Такое предположение основано на значении ВАРС в регуляции цикла сон/бодрствование.

Новые важные данные о структурных основах сознания были получены в опытах Р. Сперри и его сотрудников над больными, у которых с целью облегчить или хотя бы ограничить одной половиной тела не поддающиеся консервативному лечению эпилептические припадки было произведено рассечение мозолистого тела и передней спайки. У таких больных с «расщепленным мозгом» в результате перерезки комиссуральных волокон связь между обоими полушариями головного мозга отсутствует, и каждое из них выполняет свои собственные функции. Повседневное поведение и умственные способности больных, перенесших такую операцию (в настоящее время насчитывается около 20 таких случаев), практически не изменяются. В крайнем случае может наблюдаться уменьшение спонтанной двигательной активности левой половины тела (у правшей), а также снижение или отсутствие реакций на раздражители, наносимые на эту половину (например, толчки). Однако при помощи специальных тонких тестов Сперри и его сотрудникам удалось показать, что функции обеих половин мозга существенно различаются [10-12, 25, 47].

Для того чтобы понять тесты Сперри, следует помнить, что восходящие и нисходящие пути от головного мозга переходят на противоположную половину тела и поэтому левое полушарие отвечает за соматосенсорную чувствительность и движения правой половины тела и наоборот. Кроме того, вследствие перекреста зрительных путей правая половина зрительного поля проецируется в левое полушарие, а левая половина — в правое. Напротив, центральные слуховые пути перекрещиваются лишь частично, и поэтому к каждому полушарию поступают слуховые сигналы как от ипсилатерального, так и от контрлатерального уха.

При помощи установки, изображенной на рис. 7-18, в каждую половину зрительного поля можно подавать визуальные сигналы (световые вспышки, отдельные предметы и письменные знаки). Кроме того, испытуемый может ощупывать предметы или писать правой и левой рукой отдельно без контроля со стороны зрения. В таких условиях зрительные и тактильные раздражители от правой половины тела проводятся *только в левое полушарие*, и наоборот. В данных экспериментах были получены следующие важнейшие результаты.

Если в правую половину поля зрения попадает какой-нибудь предмет (например, ключ или карандаш), то больной с расщепленным мозгом может *назвать* его или *отобрать* среди других предметов при помощи *правой руки*. Когда в эту половину зрительного поля проецируются слова, то испытуемый может *прочитать* их вслух или *написать*, а также отобрать соответствующий предмет правой рукой. Больной может также *назвать* и *написать* название предмета, помещенного в его правую руку. Иными словами, в таких случаях испытуемый не отличается от нормального человека.

Если же предмет попадает в левую половину поля зрения, то больной с расщепленным мозгом *не может* его назвать. В то же время если его попросить отобрать этот предмет *левой рукой*, то он способен это сделать. Однако даже после этого он все равно не может назвать отобранный им предмет. Он не способен назвать его и в том случае, если предмет вложить ему в левую руку. Такие больные не могут прочитать вслух слово, предъявленное в левую половину поля зрения, однако если это слово обозначает распространенный бытовой предмет, то испытуемый способен отобрать его левой рукой (рис. 7-18). Тем не менее даже в этом случае он не может его назвать. Таким образом, в подобных экспериментальных условиях испытуемый может выполнять определенные виды деятельности, однако он не способен рассказать или написать

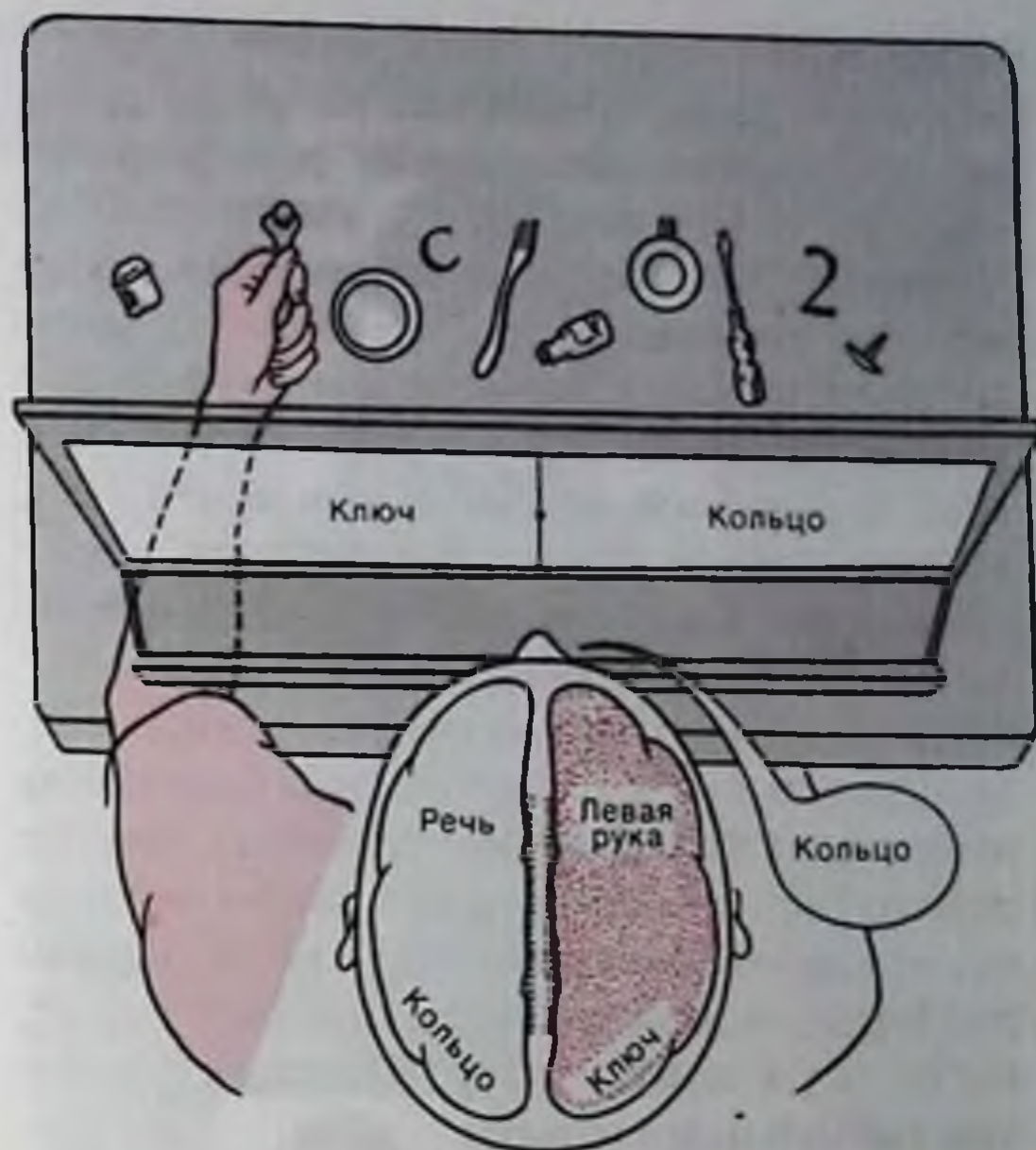


Рис. 7-18. Поведение больного с расщепленным мозгом во время одного из опытов Р. Сперри. Испытуемый сидит перед непрозрачным матовым экраном, на который проецируются изображения различных предметов или слова. При этом они попадают в левую, правую или обе половины зрительного поля. Испытуемого просят смотреть на точку, расположенную в центре экрана. Зрительные образы предъявляются в течение короткого промежутка времени (0,1 с), поэтому испытуемый не успевает перевести взгляд и образ не может попасть в другую половину зрительного поля. В данном случае испытуемый благодаря деятельности левого «речевого» полушария может сообщить, что в правую половину его зрительного поля попало слово «кольцо». Он отрицает, что в левую половину зрительного поля было проецировано слово «ключ», и не может назвать предмет, попавший в его левую руку. Однако он способен выбрать левой рукой нужный предмет, хотя и утверждает, что этот предмет ему неизвестен. Если испытуемого попросить назвать выбранный предмет, то с помощью «речевого» полушария он говорит: «Кольцо» [25].

о том, что он делает, даже если его об этом попросить.

Важнейший вывод из всех этих данных заключается в следующем. Изолированное

левое полушарие и с точки зрения испытуемого и с точки зрения наблюдателя столь же эффективно обеспечивает *речь и сознание*, как и оба полушария, вместе взятые. Следовательно, это полушарие (или какие-то, пока еще неизвестные его области) можно считать главным нервным субстратом человеческого сознания и речи даже в *условиях нормальной деятельности мозга* [11]. Изолированное правое полушарие не может обеспечивать устную или письменную речь. Больные с расщепленным мозгом не имеют представления о том, какие чувствительные, интегративные и двигательные процессы происходят в их правом полушарии. Будучи отделенным от левого, правое полушарие «живет своей собственной жизнью», о которой больной догадывается лишь постольку, поскольку к левому полушарию поступают чувствительные сигналы.

Функции изолированного правого полушария представляют значительный интерес. Оно обладает памятью, способностью к зрительному или тактильному распознаванию предметов, абстрактному мышлению и в определенной степени к пониманию речи (при помощи изолированного правого полушария больные способны выполнять слуховые команды и читать простейшие слова; см. рис. 7-18). В некоторых случаях испытуемые при помощи правого полушария могут даже написать или переписать простые короткие слова, хотя при этом остается неясным, были ли эти способности к пониманию речи заложены в правом полушарии до операции либо развились в нем во время послеоперационного периода. Некоторые функции, например, распознавание лиц (рис. 7-19), пространственные построения и восприятие музыки, по-видимому, выполняются правым полушарием успешнее, чем левым. В целом возможности правого полушария человека несомненно выше, чем возможности целого мозга любого животного, включая обезьяну. Таким образом, если мы признаем наличие сознания у высших животных, то в соответствии с критериями,

перечисленными выше, мы должны считать, что изолированное правое полушарие обладает высокоразвитым сознанием. Однако поскольку правое полушарие не выполняет речевых функций, то при помощи одного этого полушария человек столь же мало способен рассказать о протекающих в нем сознательных процессах, как и животное.

Нейрофизиологические аспекты речи

Латерализация речи. Практически все наши знания в области нейрофизиологии речи основаны на *клинических наблюдениях*. Наибольшая информация в этом отношении была получена при сравнении речевых нарушений с патологоанатомическими данными о характере повреждения мозга при таких нарушениях. Однако важные результаты были получены также и при использовании других методов исследования, особенно в нейрохирургических операциях, при которых производилось электрическое раздражение головного мозга у больных, не находящихся в состоянии наркоза. При пересечении комиссуральных волокон, производимом в лечебных целях (операция «расщепления мозга»), было обнаружено, что, как правило, речевые центры располагаются лишь в левом полушарии. Подобное предположение высказывалось значительно раньше на основании клинико-патологоанатомических данных, и в связи с этим левое полушарие получило название **доминантного**. Полагают, что доминантное положение левого полушария по отношению к правому проявляется не только в отношении речевых функций: известно, что существует достаточно выраженная латерализация двигательных навыков (большинство людей относятся к «правшам»). Из этого был сделан вывод, что у «*левой*» речевые центры должны находиться в правом полушарии.

Оба этих обобщения неверны.

Хотя речевые центры у «правшей» действительно практически всегда расположены в левом полушарии, у «левой» они

в большинстве случаев также локализируются слева; в других же случаях они могут быть расположены справа или в обоих полушариях [10, 21]. Кроме того, накапливается все больше данных о том, что правое полушарие выполняет определенные функции лучше, чем левое. Это было особенно убедительно показано при исследовании больных с расщепленным мозгом. Таким образом, правильнее говорить не о доминировании левого полушария, а о *взаимодополняющей специализации* обоих полушарий с преобладанием речевых функций (как правило) у левого.

Центры речи. Более 100 лет тому назад Брока впервые обнаружил, что левостороннее поражение нижних отделов третьей лобной извилины приводит к *потере речи (афазии)*. Такие больные понимают обращенную к ним речь, однако сами практически не могут говорить. Если их попросить что-либо сказать, то они неуверенно и с большим усилием произносят короткие отрывки фраз, состоящие из наиболее распространенных имен существительных, глаголов и прилагательных («телеграфная речь»). Эта разновидность афазии называется **моторной афазией**, а область мозга, поражение которой приводит к моторной афазии, получила название центра речи Брока. Как видно из рис. 7-20, этот центр расположен непосредственно кпереди от отделов двигательной извилины, контролирующих функцию мышц лица, челюсти, языка, неба и глотки, т. е. мускулатуры, участвующей в *артикуляции*. Однако моторная афазия, наблюдающаяся при поражениях *центра Брока*, не связана с параличом этих мышц. Даже при повреждении областей прецентральной извилины, непосредственно отвечающих за мышцы лица (рис. 7-20, А и Б; см. также рис. 5-22), возникают лишь небольшие нарушения с противоположной стороны, поскольку зоны представительства лицевой мускулатуры расположены в обоих полушариях и повреждение одной из областей может компенсироваться контрлатеральной.

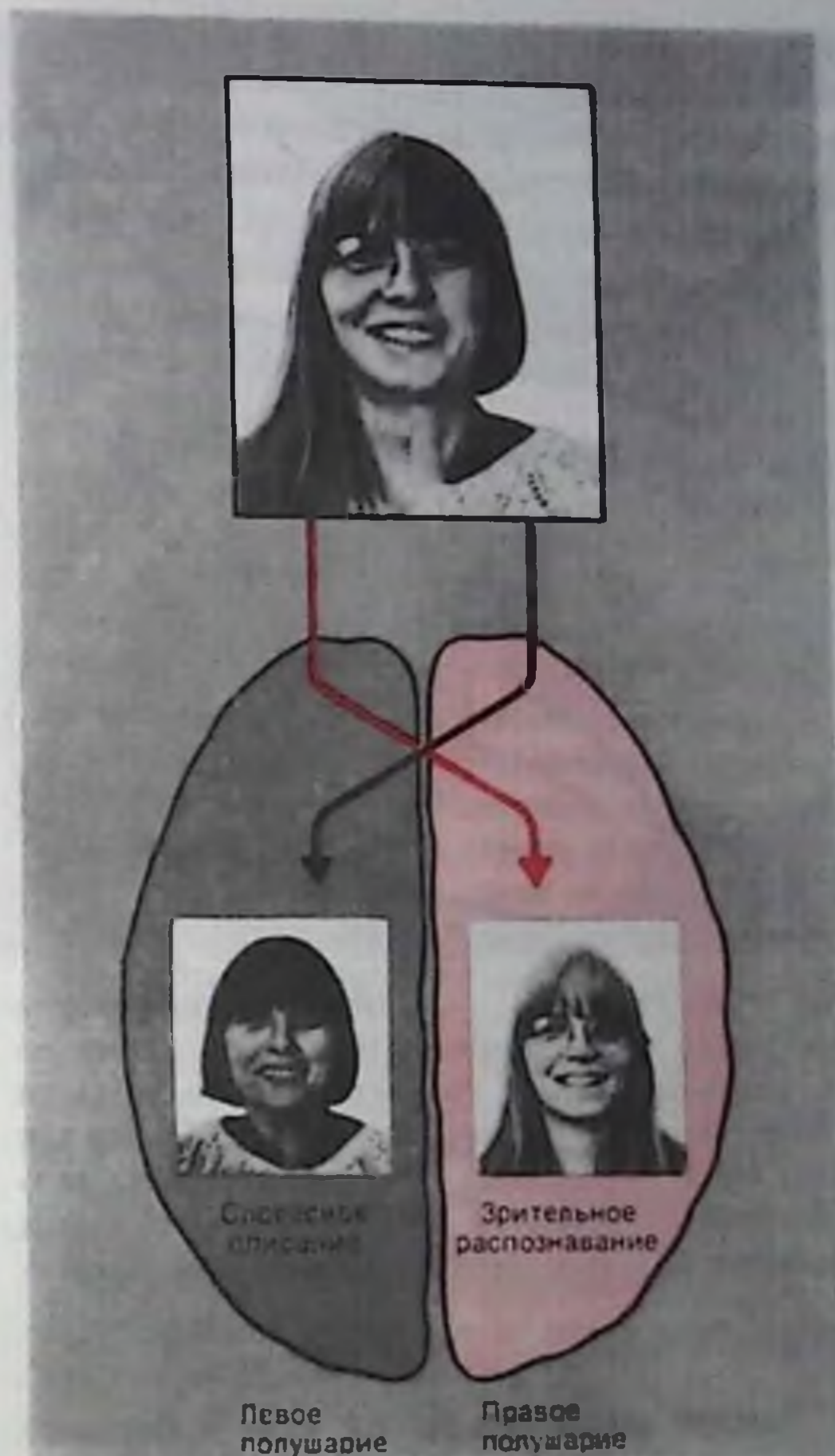


Рис. 7-19. Распознавание лиц левым и правым полушариями больного с расщепленным мозгом. Если при помощи установки, изображенной на рис. 7-18, испытуемому предъявить «составные портреты», то в каждом полушарии происходит как бы дополнение проецируемой в это полушарие половины лица и образование целостного портрета. В каждом полушарии образуется «свой» портрет, информация о котором не поступает в другое полушарие. Если требуется описать этот портрет словами, то, как и следовало ожидать, левое полушарие справляется с такой задачей гораздо лучше. Если же словесного описания не требуется, то выявляются явные преимущества правого полушария. К таким «неречевым» тестам относится, например, распознавание сложных геометрических фигур, которые нельзя описать словами [25].



Рис. 7-20. Речевые центры (изображены красным) в левом, доминантном в отношении речи, полушарии (А) и соответствующие области в «подчиненном» правом полушарии (Б). Все эти зоны были определены при электрическом раздражении обнаженной коры головного мозга взрослых больных. Центры, отвечающие за регу-

ляцию деятельности голосовых мышц, расположены с обеих сторон в прецентральной извилине. Каждая половина лица, в отличие от всех остальных частей тела, также имеет двустороннее представительство. Возможно, височная речевая область занимает гораздо большую площадь височной доли, чем показано здесь [21].

Вскоре после открытия Брока Вернике описал другой тип афазии, характеризующийся тяжелыми нарушениями понимания речи при достаточно беглой, хотя и несколько искаженной, собственной спонтанной речи. Такая сенсорная афазия удивительно четко совпадает с поражениями височных долей, особенно при локализации очага в задних отделах первой височной извилины в непосредственной близости от слуховой области (рис. 7-20, А).

Данные Брока и Вернике о расположении центров речи примерно совпадают с результатами Пенфилда и соавторов, производивших раздражение обнаженной коры головного мозга (рис. 7-20). Электрическое раздражение области центров Брока и Вернике, а также еще одной зоны, примерно со-

впадающей со вторичной двигательной (моторной) корой (М II), приводит к афазии, продолжающейся в течение всего времени стимуляции. При таком раздражении невозможно вызвать ни слов, ни отрывков фраз. Напротив, при стимуляции латеральной прецентральной извилины любого из полушарий возникают голосовые реакции (как правило, восклицания) [20, 21]. Подобные результаты также свидетельствуют о том, что центры речи расположены лишь в одном из полушарий, тогда как зоны коры, контролирующие артикуляцию, т. е. исполнение речевых команд, локализируются с обеих сторон (рис. 7-20, А, Б). При обследовании больных после нейрохирургических вмешательств также было показано, что одностороннее удаление отделов прецентральной изви-

лины, связанных с речевыми функциями, никогда не сопровождается афазией, но приводит лишь к весьма незначительным нарушениям речи. Напротив, при удалении центров речи наблюдается более или менее длительная афазия. При удалении третьего центра речи (совпадающего с М II) афазия длится несколько недель. Экстирпация зоны Брока сопровождается более длительной афазией, хотя даже у взрослого через несколько месяцев или лет речь улучшается. Удаление же височной речевой зоны приводит к стойкой афазии, и потому эту область следует считать *первичным центром речи* [10, 12, 20, 21]. Афазия, алексия, аграфия и акалькулия. Нарушения образования речи (моторной речи) и понимания речи (сенсорной речи), а также таких связанных с речью навыков, как письмо, чтение и счет, редко наблюдаются «в чистом виде». Гораздо чаще встречается сочетание различных расстройств. В то же время подразделение афазии на *моторную* и *сенсорную* в зависимости от преобладания расстройства образования или восприятия речи имело и продолжает иметь большое клиническое значение. Уместно выделять полную (глобальную) афазию, при которой страдает как образование речи, так и ее восприятие, и амнестическую афазию, характеризующуюся *расстройством выбора нужных слов*. Такие больные заменяют название предметов «словами-паразитами» («эта штука»), более общими понятиями («птица» вместо «голубь») или иносказаниями («то, чем пишут» вместо «карандаш»). Подробнее симптоматология различных видов афазий, а также современные попытки их описания и классификации содержатся в специальной литературе [18, 25, 26].

Вторичными расстройствами, наблюдающимися при афазиях, служат нарушения навыков, связанных с речью, — чтения, письма и счета. Иногда такие расстройства выступают на первый план, и в этом случае говорят об алексии, аграфии и акалькулии. Алексия по своей природе ближе к сенсорной афазии, а аграфия связана с расстрой-

ствами образования речи. На основании клинико-физиологических данных практически невозможно связать различные виды афазии с конкретными областями головного мозга. Представления Брока и Вернике, приписывающих этим областям особую роль, оказались упрощенными и справедливыми лишь в первом приближении.

Афазия, наступающая в результате постепенного (например, при атеросклерозе сосудов головного мозга) или внезапного (например, при инсульте) поражения центров речи, приводит к социальной изоляции больного. Такой больной утрачивает способность к общению с окружающими, а те в свою очередь не могут понять, связано ли нарушение речи с изменением структуры личности или с повреждением центров речи в мозгу (особенно в том случае, если афазия развивается медленно). В связи с этим больных с афазией часто считают психически больными. Это особенно характерно для сенсорной афазии, при которой обыватель в большинстве случаев не может уяснить, что явное непонимание речи в сочетании с незаторможенной, но более или менее несвязной спонтанной речью не вызвано психическими нарушениями. Такие больные страдают вдвойне или даже втройне: во-первых, от афазии, во-вторых, от ложного истолкования природы их заболевания и, в-третьих, от отсутствия лечения или неправильного лечения.

Развитие речи в онтогенезе. Если у ребенка, уже научившегося говорить, возникает поражение речевой области левого полушария, то у него развивается полная афазия. Однако примерно через год речь восстанавливается. При этом центр речи перемещается в соответствующую зону правого полушария (см. рис. 7-20). Такая передача доминирующей (в отношении речи) роли от левого полушария к правому возможна лишь до 10 лет [25]. После этого возраста способность к построению центра речи в любом из полушарий утрачивается. Это может быть вызвано двумя причинами. Во-первых, способность к развитию нейронных сетей, необходимых для речи (при изучении второго языка используются эти же сети),

после 10 лет может утрачиваться. Вторых, соответствующие области *недоминантного* (в отношении речи) *полушария* к этому возрасту уже начинают выполнять другие функции, в частности ориентировки в пространстве, осознания размеров тела и его расположения в окружающей среде (рис. 7-20, Б). Однако пластичность головного мозга, обеспечивающая восстановление речи в детском возрасте, дается недаром. У больных, у которых в детстве вследствие поражения левого полушария правое полушарие приняло на себя не только указанные неречевые функции, но и ответственность за речь, общие умственные способности и культура речи значительно ниже, чем у здоровых людей [25].

7.4 Научение и память

Накопление, хранение и обработка информации — это важнейшие свойства нервных сетей. Невозможно переоценить *биологическое значение* этих процессов для *адаптации поведения живого организма к окружающей среде*. Без способности к научению и памяти ни отдельная особь, ни вид в целом не могли бы выжить, поскольку в этом случае было бы невозможно как планировать и совершать целесообразные действия, так и преднамеренно избегать ошибок. В соответствии с этим в последнее десятилетие нейробиологи уделяли много внимания этим процессам; однако до сих пор не существует хотя бы более или менее удовлетворительных и всесторонних теорий относительно их механизмов. Совершенно ясно, что в нашей памяти откладывается лишь *незначительная часть* воспринимаемых нами явлений и что эти явления в свою очередь также представляют собой ничтожную часть от падающих на нас раздражителей. Не вызывает сомнений также тот факт, что мы забываем большую часть из накопленной нами информации. Без *отбора информации и изглаживания ее из памяти* мы были бы буквально затоплены по-

током непрерывно поступающих данных; результаты этого были бы такими же катастрофическими, как и отсутствие способности к научению и памяти.

В настоящее время мы можем лишь приблизительно оценить информационную емкость человеческого мозга. Если сравнить количество информации, необходимой для обучения языку ($4 - 5 \cdot 10^7$ бит), с количеством нейронов в соответствующих височных зонах ($3 \cdot 10^8$), то можно вычислить, что для хранения *одного бита* (единицы информации) требуется примерно *10 нейронов*. Путем экстраполяции этих данных на всю кору головного мозга человека можно получить величину общей информационной емкости, равную примерно $3 \cdot 10^8$ бит. Такой емкости хватило бы для того, чтобы постоянно хранить около 1% от общего потока информации, протекающего через наше сознание. Эта величина вытекает из следующих кибернетических расчетов [36]. При любых условиях поток сознательно воспринимаемой информации от всех сенсорных систем не превышает 50 бит/с. Так, при спокойном чтении он составляет 40 бит/с, при умственных расчетах — 12 бит/с и при счете — 3 бит/с. Если считать, что в среднем поток информации составляет 20 бит/с, то за 70 лет при длительности каждого активного дня в 16 ч общее поступление информации составит примерно $3 \cdot 10^{10}$ бит. Это в 100 раз больше, чем информационная емкость мозга (см. выше). Из всей этой информации долговременная память должна отобрать лишь 1%. Совершенно очевидно, что при этом отбирается прежде всего наиболее важная информация (например, имеющая значение для выживания особи) [36].

В последние годы проблема накопления информации (научения) и ее хранения (памяти) в нервной системе изучалась значительно более интенсивно, чем извлечение информации из памяти. Механизмы обучения и хранения следов памяти начинают проясняться, хотя бы в самых общих чертах. Что же касается механизмов, лежащих в основе извлечения информации из памяти, то они остаются в основном неясными, и поэтому мы можем остановиться на них лишь вкратце.

Память у человека

Виды памяти. Из всех многочисленных данных, полученных в последние десятилетия при экспериментальном исследовании научения и памяти, наибольшее признание получили некоторые явные факты, которые необходимо учитывать при построении любых теорий памяти и научения. Первый из них заключается в том, что *короткий* список (например, не связанных друг с другом слогов) легче запомнить, чем *длинный*. Это банальное на первый взгляд утверждение свидетельствует о том, что у человека образование памяти не аналогично сбору информации в электронном блоке памяти или на магнитной ленте, при котором процесс накопления данных продолжается до тех пор, пока он не останавливается под влиянием внешних воздействий или не исчерпывается информационная емкость.

Второй важный факт заключается в том, что мы запоминаем не столько подробности, сколько *общие положения*. Так, после того как вы прочтете настоящий параграф, у вас в памяти отложится его *содержание*, тогда как словесная формулировка полностью забудется. При извлечении из памяти происходит обратный процесс: сначала мы вспоминаем общее положение, а затем из центров речи извлекаются необходимые для его выражения слова. В этом отношении память человека также значительно отличается от электронной памяти. Способность человека к словесной формулировке идей и хранению этих идей в абстрактной форме резко отличает память человека от памяти животных — даже высших приматов. Из этого следует заключить, что накопление у человека информации, закодированной в виде слов, служит по меньшей мере дополнением к несловесной памяти, существующей как у человека, так и у животного. В связи с этим возникают еще большие трудности при интерпретации памяти человека с точки зрения результатов экспериментов на животных.

Наконец, есть достаточные основания полагать, что *накопление следов* памяти происходит в несколько этапов. Хотя механизмы этих этапов в основном неизвестны, в эксперименте их можно отделить друг от друга. Согласно экспериментальным данным, память человека подразделяется по меньшей мере на две стадии — кратковременную и долговременную. Если информация, хранящаяся в кратковременной памяти (например, номер телефона, который человек только что прочитал), в процессе практики не передается в долговременную память, то она быстро стирается. В долговременной памяти информация длительно хранится в доступном для извлечения виде. Соответствующие следы памяти, или *энграмма*, упрочняются каждый раз, когда человек к ним обращается. Такая фиксация энграммы, в результате которой вероятность забывания той или иной информации становится все меньше, называется *консолидацией следов* памяти.

При дальнейшем обсуждении памяти человека мы будем придерживаться концепции кратковременной и долговременной памяти, дополняя ее современными представлениями в свете новейших данных. К последним относятся: 1) различие в механизмах переработки словесной и несловесной информации; 2) наличие сенсорной памяти, предшествующей во времени кратковременной памяти; 3) существование особых механизмов памяти, отвечающих за хранение и извлечение наиболее закрепленной информации [32, 49]. Все эти процессы приведены в табл. 7-1.

В течение нескольких первых десятых долей секунды чувствительные сигналы автоматически задерживаются в так называемой сенсорной памяти, где происходит их анализ, оценка и в дальнейшем забывание либо направление на дальнейшую обработку. Процесс забывания начинается сразу после поступления информации. Информация, уже хранящаяся в памяти, может быть

активно «стерта» либо заменена на другую информацию, поступающую через короткое время (табл. 7-1, рис. 7-21).

Экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании сенсорной памяти, были получены почти исключительно при изучении обработки зрительной информации. Так, если испытуемому в течение 50 мс предъявить ряд из 16 букв, а затем попросить его назвать эти буквы и указать, которая из них была подчеркнута, то в первые секунды после предъявления он может вспомнить примерно 70% этих букв. Если же сначала предъявлять ряд букв, а затем черточку под одной из них, то можно убедиться в том, что процесс забывания начинается тотчас же после восприятия информации и продолжается достаточно равномерно в течение 150 мс. В дальнейшем

процесс переходит в стадию плато, при которой объем информации удерживается на уровне 25–35%. Это связано, видимо, с тем, что некоторые буквы переходят на длительное хранение; в противном случае уже через 250 мс вся информация из сенсорной памяти была бы утеряна. В опытах с предъявлением последовательных сигналов было показано, что наряду с таким пассивным «угасанием» информации существует и процесс ее активного «стирания» в результате поступления новых сигналов. Данные таких опытов не зависят от того, поступали ли сигналы одновременно в оба глаза или сначала в один, а затем в другой, что согласуется с представлениями о единстве центральных механизмов зрительной памяти [32].

Переход информации из весьма нестойкой сенсорной памяти в более длительную память

Таблица 7-1. Основные характеристики памяти человека [32]

	Сенсорная память	Первичная память	Вторичная память	Третьичная память
Емкость	Ограничена объемом информации от рецепторов	Мала	Очень велика	Очень велика
Длительность	Доли секунды	Несколько секунд	От нескольких минут до нескольких лет	Вся жизнь
Ввод информации	Происходит автоматически во время восприятия	Путем вербализации	Посредством практики	Посредством очень частой практики
Принцип хранения информации	В виде физических параметров раздражителя	Во временной последовательности	По принципу семантических и пространственных соотношений (образное, или «Гештальт-научение»)	?
Доступ к информации	Ограничен скоростью считывания	Очень быстрый	Медленный	Очень быстрый
Характер информации	Сенсорная	Словесная (возможно, и другие виды)	Все виды	Все виды
Механизм забывания	«Угасание» или «стирание»	Новая информация вытесняет старую	Проактивное и ретроактивное ингибирование	Забывания, по видимому, нет

может совершаться двумя путями. Один из них — это словесное кодирование сенсорных сигналов; как показывают имеющиеся экспериментальные данные, этот путь более выражен у взрослых. Второй путь, о котором в настоящее время известно мало, представляет собой несловесную обработку сигналов. Этот путь является единственным механизмом передачи информации у маленьких детей и животных; кроме того, он принимает участие в запоминании явлений, которые трудно или невозможно выразить словами.

Первичная память (см. табл. 7-1). Эта память отвечает за временное хранение информации, закодированной словесно. Емкость ее меньше, чем емкость сенсорной памяти. Информация в первичной памяти хранится в порядке ее поступления. Забывание в первичной памяти происходит в результате «вытеснения» старой информации новыми сигналами. Поскольку обработка информации в мозгу происходит непрерывно, длительность ее хранения в первичной памяти невелика — порядка нескольких секунд. Первичная память примерно соответствует кратковременной памяти (см. выше). Информация, не закодированная в виде слов, не задерживается в первичной памяти: она переходит из сенсорной памяти во вторичную память (см. ниже) либо непосредственно, либо через особую промежуточную стадию хранения.

Переход информации из *первичной* памяти в более длительную *вторичную* память облегчается практикой, т.е. целенаправленным повторением информации, при котором она как бы снова циркулирует по блокам первичной памяти (рис. 7-21). Вероятность перехода информации во вторичную память зависит от длительности и частоты повторений.

Вторичная память (см. табл. 7-1). Вторичная память характеризуется значительной емкостью и длительностью. Только информация, перешедшая во вторичную память, может быть извлечена через большой промежуток времени. В настоящее время не существует убедительных данных о емкости

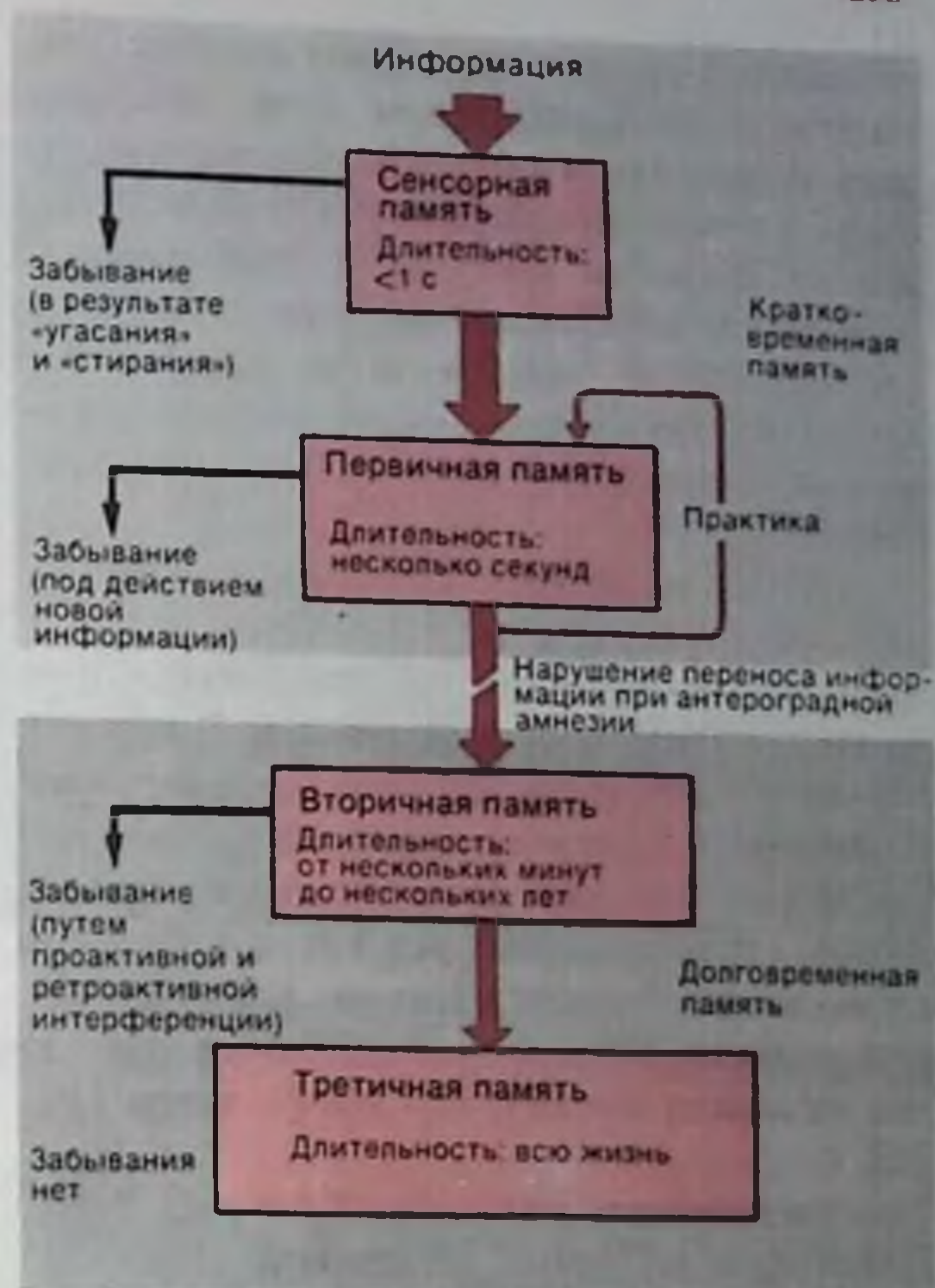


Рис. 7-21. Схема поступления информации от сенсорной (зрительной) памяти во вторичную через первичную память. Словесные сигналы поступают в первичную память, где они либо повторяются в процессе практики, либо забываются. Некоторые из закрепленных практикой сигналов поступают во вторичную память. Повторение информации облегчает ее переход во вторичную память, однако оно не обязательно приводит к такому переходу и не является необходимым для него [49].

вторичной памяти и длительности хранения в ней информации. Известно, что во вторичной памяти информация накапливается в соответствии с ее «значимостью». Об этой разнице в организации первичной и вторичной памяти свидетельствует характер ошибок, наблюдающихся при извлечении информации. В случае первичной памяти эти ошибки обычно сводятся к смешиванию фонетически сходных звуков (например, «п» и «б»). При извлечении же информации из

вторичной памяти возникают ошибки, связанные с перепутыванием слов, обладающих одинаковым смыслом. Первичная память и вторичная память различаются также по скорости доступа к информации: извлечение информации из первичной памяти происходит быстро, а из вторичной — медленно, так как просмотр большого количества вариантов требует и большего времени.

Забывание на уровне вторичной памяти связано, по-видимому, в основном с влиянием на запоминание уже имеющейся или вновь поступающей информации. В первом случае говорят о проактивной интерференции, во втором — о ретроактивной интерференции. Очевидно, большее значение имеет проактивное ингибирование, так как оно обусловлено значительным объемом накопленной информации. Согласно такой точке зрения, мы забываем потому, что много знаем [18, 32].

Третичная память (см. табл. 7-1 и рис. 7-21). Некоторые энграммы (например, собственное имя, способность к чтению или письму и другие повседневные навыки) закрепляются в результате многолетней практики и никогда не изглаживаются — даже в том случае, если вследствие заболеваний или поражений мозга в большей или меньшей степени стираются все остальные следы памяти. Такие энграммы характеризуются чрезвычайно малым временем извлечения. По-видимому, за их хранение отвечает особый вид памяти — третичная память [32]. Вторичная память и третичная память, вместе взятые, соответствуют долговременной памяти (см. выше).

Нарушения памяти

Антероградная амнезия. Антероградной амнезией называют неспособность к усвоению новой информации (т. е. к ее хранению в доступном для извлечения виде). В клинике это состояние называют амнестическим синдромом или синдромом Корсакова. У таких

больных (чаще всего — страдающих хроническим алкоголизмом) вторичная и третичная память почти не изменены и деятельность первичной памяти также не нарушена. В то же время утрачивается способность к передаче информации от первичной памяти во вторичную. Клиницисты несколько неточно обозначают это состояние как утрату памяти на недавние события при сохранной памяти на отдаленные события.

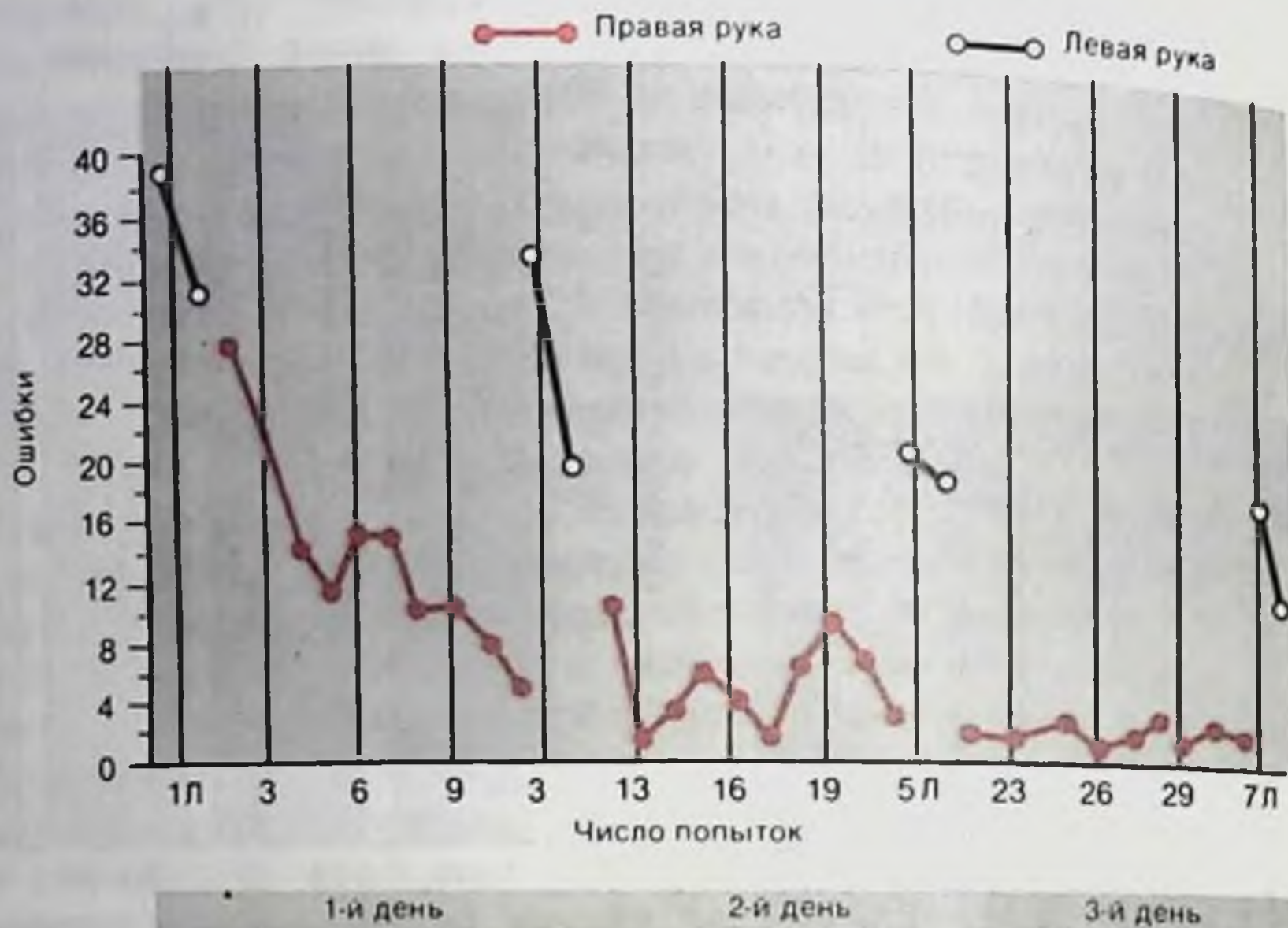
Данные патологоанатомических и нейрохирургических наблюдений свидетельствуют о том, что антероградная амнезия возникает, в частности, при двустороннем поражении или удалении гиппокампа и связанных с ним образований. Очевидно, эти образования играют ключевую роль в перекодировании и передаче информации из первичной памяти во вторичную. Поскольку эти процессы тесно связаны с отбором информации для постоянного хранения, можно предположить, что в них участвуют гиппокамп и другие отделы лимбической системы [36, 41].

Б. Милнер и соавторы в течение более 15 лет вели тщательное наблюдение за больным Н. М. Этот человек, обладавший высокими умственными способностями, страдал антероградной амнезией в результате двустороннего удаления срединных отделов височных долей [41]. Оказалось, что он мог запоминать простые данные (например, число 584) в течение по меньшей мере 15 мин, постоянно повторяя их, т. е. удерживая в первичной памяти. Однако если его внимание отвлекалось хотя бы на самый короткий срок, то вся информация мгновенно забывалась. Даже после многих сотен попыток он не мог решать задачи, превышающие функциональные способности первичной памяти, — например, найти в лабиринте из колышков путь, состоящий из 28 перемещений, и запомнить его (рис. 7-22, А). Лишь при крайнем упрощении задачи (рис. 7-22, Б) больной мог с ней справиться; однако даже в этом случае решение далось ему с большим трудом, ибо он не был в состоянии запомнить результаты предшествующих попыток.

При антероградной амнезии, по всей видимости, гораздо больше страдают вербальные, нежели



А



Б

Рис. 7-23. Обучение двигательному навыку. Перед испытуемым помещено зеркало, в котором он видит отражение звезды (А) и карандаша, который он держит в руке. Его просят провести на изображении звезды третью линию в пространстве между двумя имеющимися (попробуйте решить эту задачу сами!). Пересечение с любой

усвоение словесной информации, подобное нарушение у животных выявиться не может; во-вторых, в опытах на животных пока еще не использовались критерии, достоверно отражающие переход информации от первичной памяти во вторичную. В третьих, в процессе филогенеза (и, возможно, одновременно с развитием речи) роль гиппокампа и связанных с ним структур изменилась.

Ретроградная амнезия. Ретроградной амнезией называют утрату способности к извлечению информации, накопленной в памяти до момента поражения мозга. Хорошо известны такие возможные причины ретроградной амнезии, как сотрясение мозга, инсульт, электрошок (произошедший в результате несчастного случая либо произведенный в лечебных целях) и наркоз. Все эти состояния приводят к общим нарушениям

из линий считается ошибкой. Б. Кривые обучения этому навыку больного Н.М. Этот больной, страдающий антероградной амнезией, так же быстро освоил этот навык, как и здоровый человек. Однако, как и в предыдущих случаях (см. рис. 7-22), он не мог вспомнить, выполнял ли он подобную задачу ранее [41].

деятельности мозга, и поэтому пока еще не известно, какие конкретные структурные и функциональные изменения лежат в основе ретроградной амнезии.

Во всяком случае, любая причина, приводящая к ретроградной амнезии, «опустошает» *первичную память*. В первое время после амнезии в большей или меньшей степени забываются и события, хранящиеся во вторичной памяти, причем в более тяжелых случаях нарушается воспоминание о более давних событиях. Однако в дальнейшем выпавший из памяти отрезок времени все больше сокращается, и в некоторых случаях могут восстановиться воспоминания о всех событиях, произошедших до наступления амнезии. Кроме того, путем специальных приемов (например, гипноза) также можно вызвать воспоминания об этих событиях.

Эти, а также некоторые другие данные свидетельствуют о том, что ретроградная амнезия связана не столько с утратой содержания памяти, сколько с затруднением извлечения информации из вторичной памяти. Третичная память обычно не страдает даже в самых тяжелых случаях ретроградной амнезии [18, 32].

Попытки воспроизвести ретроградную амнезию в опытах на животных оказались столь же безуспешными, как и попытки вызвать антероградную амнезию. В этих опытах применяли, в частности, такие методы, как общий электрический шок, местное электрическое раздражение (например, области миндалины), быстрое введение в наркоз, полная или частичная функциональная декортка путем временной аппликации на кору головного мозга изотонического раствора KCl (этот раствор вызывает значительную местную деполяризацию, распространяющуюся на окружающие образования; при этом нервные клетки впадают в состояние невозбудимости, называемое «распространяющейся депрессией»), сильное охлаждение областей коры и аппликация холинэстеразы и ингибиторов синтеза белков. Все эти приемы использовались с целью вызвать ретроградную амнезию или нарушить процесс консолидации памяти. Полученные результаты оказались крайне противоречивыми [29].

Истерическая амнезия. У некоторых больных может наблюдаться полная потеря памяти, при которой они не могут даже вспомнить, кто они такие и чем они занимались до момента наступления амнезии. В этих крайне редких случаях имеет место *чисто функциональное* нарушение психической деятельности, совершенно несходное с перечисленными выше видами амнезий. Это нарушение называется *истерической амнезией*. Оно отличается от видов амнезии, связанных с органическими поражениями головного мозга, следующими особенностями: 1) больной забывает все, что касается его личности, в том числе собственное имя; 2) амнезия носит общий характер, и на нее совершенно не влияют важные для больного сигналы (например, возвращение его в местность, где он раньше жил, или встреча

с близкими людьми); 3) воспоминания о прошлых событиях не возвращаются даже несмотря на то, что новая информация хорошо запоминается.

Лишь в редких случаях истерическая амнезия связана с сознательной симуляцией — например, когда человек хочет что-либо скрыть или избежать наказания. Несмотря на то что это состояние всегда хотя бы частично обусловлено стремлением к «уходу» от стрессовой ситуации (обычно связанной с какими-либо чрезвычайными событиями), само возникновение амнезии не подчиняется сознанию. Кроме того, причина стресса не всегда кроется в социальном конфликте.

Нейронные механизмы памяти

Наиболее простое и первым приходящее в голову предположение о нейронных механизмах научения заключается в том, что первоначально информация может сохраняться в виде реверберации одинаковых пространственно-временных комплексов возбуждения, или так называемой *динамической энграммы* (см. рис. 4-5). Такое ревербирующее возбуждение сопровождается структурными изменениями в соответствующих синапсах (т.е. консолидацией памяти и образованием *структурной энграммы*). В дальнейшем путем активации этих синапсов содержание памяти может быть извлечено.

Гипотеза ревербирующего возбуждения согласуется с нашим повседневным опытом, свидетельствующим о том, что для обучения необходима *практика*, т.е. повторная сознательная переработка материала. Морфологические и электрофизиологические данные свидетельствуют о том, что подобная реверберация возможна.

Изменение эффективности синаптического проведения во время и после тетанической стимуляции подробно обсуждалось в разд. 4.1. *Посттетаническая потенция*, длительность которой в некоторых возбуждающих синапсах (например, гипокам-

па) может достигать нескольких часов (не исключено, что она может длиться и гораздо дольше), долгое время считалась доказательством того, что изменения свойств синапсов могут отражать перестройку нервных сетей, ответственную за образование структурной энграммы [11, 22]. С подобной точкой зрения согласуется и тот факт, что в спинном мозге, где возможна лишь весьма короткая посттетаническая потенция (см. рис. 4-6, Г и Д), не обнаружено способности к длительной фиксации следов памяти. Аргументом в пользу приведенной гипотезы служит и то, что если у новорожденных мышей удалить глаз или содержать их в темноте и тем самым выключить функциональную активность аксодендритных синапсов их зрительной коры, то в таких синапсах разовьются признаки морфологической и функциональной дегенерации (снижение физиологических возможностей от бездействия [11]).

В то же время связь между функциональной активностью синапсов и их физиологическими свойствами не так проста. Поскольку в течение всей жизни нервная система находится в состоянии постоянной активности, следовало бы, исходя из вышеизложенной точки зрения, ожидать значительной гипертрофии всех ее синапсов. Для того чтобы преодолеть это противоречие, в первоначальную гипотезу были внесены изменения. Так, было высказано предположение о том, что характерные для обучения изменения в синапсах мшистых волокон на нейронах Пуркине мозжечка возможны лишь в том случае, если эти волокна *возбуждаются одновременно с лиановидными волокнами* [11].

В опытах с регистрацией изменений электроэнцефалограммы было получено множество интересных результатов, однако наши представления о нейронных механизмах научения и памяти при этом расширились незначительно. Как указывалось в разд. 7.1, у бодрствующего человека в состоянии покоя на ЭЭГ преобладает медленный α -ритм частотой 8–13 Гц. Новый, особенно не ожи-

данный раздражитель приводит к угнетению (блокаде) α -ритма и возникновению высокочастотного (14–30 Гц) низкоамплитудного β -ритма. Одновременно с этим возникают соматомоторные и вегетативные реакции (например, поворот глаз в сторону источника раздражителя, повышение мышечного тонуса, изменение частоты сокращений сердца). Совокупность этих явлений называется *ориентировочно-исследовательской реакцией*. Если раздражитель не обладает биологическим значением для животного, то *ориентировочно-исследовательская реакция* на этот раздражитель вскоре угасает. Этот процесс, представляющий собой *отрицательное обучение* (животное обучается не отвечать ориентировочно-исследовательской реакцией на раздражители), называется *привыканием* (габитуацией). Привыкание развивается к каждому раздражителю отдельно.

Раздражители типа звуковых щелчков, сами по себе не вызывавшие блокады α -ритма, могут приводить к этой блокаде в том случае, если при выработке *классического павловского условного рефлекса* (см. разд. 8.3) они предъявляются в сочетании с безусловным раздражителем, вызывающим блокаду α -ритма (например, с включением лампочки). Возможно также условнорефлекторное изменение постоянных потенциалов коры (см. разд. 7.1); так, изменения этих потенциалов у голодной кошки при кормлении могут возникать при предъявлении зрительных или слуховых условных раздражителей. Иными словами, как у животного, так и у человека могут условнорефлекторно изменяться электрофизиологические проявления деятельности мозга [18]. В последующем было показано, что у человека и животных можно вызвать изменения ЭЭГ (см. ниже, разд. «Процессы научения в вегетативной нервной системе») путем *оперантного условного рефлекса* (определение и сущность этого метода см. в разд. 8.3). Такой способ может применяться в клинике — например, для подавления высокочастотных разрядов, предшествующих эпилептическому припадку, либо для снятия умственного или эмоционального напряжения.

В опытах с одновременной регистрацией электрической активности нескольких областей мозга при помощи макро- и микроэлектродов в сочетании с наблюдением за поведенческими реакциями было обнаружено, что процессы научения в большинстве случаев сопровождаются изменениями активности *многих отделов коры и подкорки*. Кроме того, во время и после обучения наблюдаются

отчетливые фазовые сдвиги спонтанных разрядов отдельных участков головного мозга; это может свидетельствовать о том, что в процессе обучения изменился ведущий пейсмейкер. В целом, однако, все эти факты остаются предметом живой полемики [18].

Биохимические (молекулярные) механизмы образования энграммы

После открытия механизмов кодирования генетической информации в ДНК (генетической памяти) и успешного изучения иммунологической памяти были предприняты попытки исследовать молекулярные основы нейронной памяти — возможного нервного субстрата энграммы.

Были проведены многочисленные исследования с целью выяснения, может ли научение сопровождаться изменениями состава РНК в нервных и глиальных клетках. Эксперименты с применением микрометодов, позволяющих определить как содержание РНК, так и количественные соотношения между четырьмя нуклеотидами, входящими в ее состав, показали, что при некоторых видах научения пропорции этих нуклеотидов действительно меняются [29]. Однако нельзя исключить, что эти изменения являются неспецифическими (такое предположение представляется даже более правдоподобным). Для того чтобы опровергнуть подобную точку зрения, были предприняты попытки показать, что поведенческие навыки могут передаваться при помощи РНК. Для этого РНК, экстрагированную из мозга обученных животных, вводили контрольным. В таких экспериментах, поставленных как на плоских червях (планариях), так и на рыбах и млекопитающих, не удалось получить убедительных результатов [29].

Заслуживают внимания еще два подхода к проблеме биохимических механизмов нейронной памяти. Во-первых, предпринимались попытки применить метод, противоположный описанному, т. е. помешать образованию структурной энграммы в клетке или ее мембране путем подавления синтеза РНК

или белка такими веществами, как, например, актиномицин или пурамицин. При анализе даже самых убедительных из этих экспериментов приходится сталкиваться с тем возражением, что подавление синтеза белка приводит не только к нарушению образования энграммы, но и к расстройству клеточных функций в целом. Во-вторых, из мозга крыс, которых путем нанесения ударов электрическим током обучили избегать темных помещений (при том, что в естественных условиях крысы предпочитают именно темные уголки), был выделен особый полипептид. При введении этого полипептида контрольным крысам (а также мышам или рыбам) животные также начинали избегать темноты. Этот полипептид, получивший название **скотофобин**, состоит из 15 аминокислотных остатков. Впоследствии был осуществлен его синтез [29]. Пока еще не ясно, как следует интерпретировать эти факты. Во-первых, они не были подтверждены в опытах других исследователей, во-вторых, не были обнаружены макромолекулы, играющие роль «переносчиков» других усвоенных поведенческих навыков. Кроме того, часть аминокислотной цепочки скотофобина сходна с АКТГ, а этот гормон, как известно, увеличивает общую активность организма. Если скотофобин обладает подобным действием, то его положительное влияние на научение может носить неспецифический характер.

Процессы научения в вегетативной нервной системе

Со времен Павлова известно, что при сочетании индифферентного (условного) раздражителя с биологически значимым (безусловным) первый начинает вызывать изменения функции вегетативных эффекторов (сердца, гладкомышечных органов, желез). Долгое время считали, что вегетативная нервная система способна лишь к такому весьма ограниченному типу научения. Однако после внедрения метода оперантных ус-

па) может достигать нескольких часов (не исключено, что она может длиться и гораздо дольше), долгое время считалась доказательством того, что изменения свойств синапсов могут отражать перестройку нервных сетей, ответственную за образование структурной энграммы [11, 22]. С подобной точкой зрения согласуется и тот факт, что в спинном мозге, где возможна лишь весьма короткая посттетаническая потенция (см. рис. 4-6, Г и Д), не обнаружено способности к длительной фиксации следов памяти. Аргументом в пользу приведенной гипотезы служит и то, что если у новорожденных мышей удалить глаз или содержать их в темноте и тем самым выключить функциональную активность аксодендритных синапсов их зрительной коры, то в таких синапсах разовьются признаки морфологической и функциональной дегенерации (снижение физиологических возможностей от бездействия [11]).

В то же время связь между функциональной активностью синапсов и их физиологическими свойствами не так проста. Поскольку в течение всей жизни нервная система находится в состоянии постоянной активности, следовало бы, исходя из вышеизложенной точки зрения, ожидать значительной гипертрофии всех ее синапсов. Для того чтобы преодолеть это противоречие, в первоначальную гипотезу были внесены изменения. Так, было высказано предположение о том, что характерные для обучения изменения в синапсах мшистых волокон на нейронах Пуркине мозжечка возможны лишь в том случае, если эти волокна *возбуждаются одновременно с лиановидными волокнами* [11].

В опытах с регистрацией изменений электроэнцефалограммы было получено множество интересных результатов, однако наши представления о нейронных механизмах научения и памяти при этом расширились незначительно. Как указывалось в разд. 7.1, у бодрствующего человека в состоянии покоя на ЭЭГ преобладает медленный α -ритм частотой 8–13 Гц. Новый, особенно нежиз-

данный раздражитель приводит к угнетению (блокаде) α -ритма и возникновению высокочастотного (14–30 Гц) низкоамплитудного β -ритма. Одновременно с этим возникают соматомоторные и вегетативные реакции (например, поворот глаз в сторону источника раздражителя, повышение мышечного тонуса, изменение частоты сокращений сердца). Совокупность этих явлений называется *ориентировочно-исследовательской реакцией*. Если раздражитель не обладает биологическим значением для животного, то ориентировочно-исследовательская реакция на этот раздражитель вскоре угасает. Этот процесс, представляющий собой *отрицательное обучение* (животное обучается не отвечать ориентировочно-исследовательской реакцией на раздражители), называется *привыканием* (габитуацией). Привыкание развивается к каждому раздражителю отдельно.

Раздражители типа звуковых щелчков, сами по себе не вызывавшие блокады α -ритма, могут приводить к этой блокаде в том случае, если при выработке *классического павловского условного рефлекса* (см. разд. 8.3) они предъявляются в сочетании с безусловным раздражителем, вызывающим блокаду α -ритма (например, с включением лампочки). Возможно также условнорефлекторное изменение постоянных потенциалов коры (см. разд. 7.1); так, изменения этих потенциалов у голодной кошки при кормлении могут возникать при предъявлении зрительных или слуховых условных раздражителей. Иными словами, как у животного, так и у человека могут условнорефлекторно изменяться электрофизиологические проявления деятельности мозга [18]. В последующем было показано, что у человека и животных можно вызвать изменения ЭЭГ (см. ниже, разд. «Процессы научения в вегетативной нервной системе») путем *оперантного условного рефлекса* (определение и сущность этого метода см. в разд. 8.3). Такой способ может применяться в клинике — например, для подавления высокочастотных разрядов, предшествующих эпилептическому припадку, либо для снятия умственного или эмоционального напряжения.

В опытах с одновременной регистрацией электрической активности нескольких областей мозга при помощи макро- и микроэлектродов в сочетании с наблюдением за поведенческими реакциями было обнаружено, что процессы научения в большинстве случаев сопровождаются изменениями активности *многих отделов коры и подкорки*. Кроме того, во время и после обучения наблюдаются

отчетливые фазовые сдвиги спонтанных разрядов отдельных участков головного мозга; это может свидетельствовать о том, что в процессе обучения изменился ведущий пейсмейкер. В целом, однако, все эти факты остаются предметом живой полемики [18].

Биохимические (молекулярные) механизмы образования энграммы

После открытия механизмов кодирования генетической информации в ДНК (генетической памяти) и успешного изучения иммунологической памяти были предприняты попытки исследовать молекулярные основы нейронной памяти — возможного нервного субстрата энграммы.

Были проведены многочисленные исследования с целью выяснения, может ли научение сопровождаться изменениями состава РНК в нервных и глиальных клетках. Эксперименты с применением микрометодов, позволяющих определить как содержание РНК, так и количественные соотношения между четырьмя нуклеотидами, входящими в ее состав, показали, что при некоторых видах научения пропорции этих нуклеотидов действительно меняются [29]. Однако нельзя исключить, что эти изменения являются неспецифическими (такое предположение представляется даже более правдоподобным). Для того чтобы опровергнуть подобную точку зрения, были предприняты попытки показать, что поведенческие навыки могут передаваться при помощи РНК. Для этого РНК, экстрагированную из мозга обученных животных, вводили контрольным. В таких экспериментах, поставленных как на плоских червях (планариях), так и на рыбах и млекопитающих, не удалось получить убедительных результатов [29].

Заслуживают внимания еще два подхода к проблеме биохимических механизмов нейронной памяти. Во-первых, предпринимались попытки применить метод, противоположный описанному, т. е. помешать образованию структурной энграммы в клетке или ее мембране путем подавления синтеза РНК

или белка такими веществами, как, например, актиномицин или пуромицин. При анализе даже самых убедительных из этих экспериментов приходится сталкиваться с тем возражением, что подавление синтеза белка приводит не только к нарушению образования энграммы, но и к расстройству клеточных функций в целом. Во-вторых, из мозга крыс, которых путем нанесения ударов электрическим током обучили избегать темных помещений (при том, что в естественных условиях крысы предпочитают именно темные уголки), был выделен особый полипептид. При введении этого полипептида контрольным крысам (а также мышам или рыбам) животные также начинали избегать темноты. Этот полипептид, получивший название **скотофобин**, состоит из 15 аминокислотных остатков. Впоследствии был осуществлен его синтез [29]. Пока еще не ясно, как следует интерпретировать эти факты. Во-первых, они не были подтверждены в опытах других исследователей, во-вторых, не были обнаружены макромолекулы, играющие роль «переносчиков» других усвоенных поведенческих навыков. Кроме того, часть аминокислотной цепочки скотофобина сходна с АКТГ, а этот гормон, как известно, увеличивает общую активность организма. Если скотофобин обладает подобным действием, то его положительное влияние на научение может носить неспецифический характер.

Процессы научения в вегетативной нервной системе

Со времен Павлова известно, что при сочетании индифферентного (условного) раздражителя с биологически значимым (безусловным) первый начинает вызывать изменения функции вегетативных эффекторов (сердца, гладкомышечных органов, желез). Долгое время считали, что вегетативная нервная система способна лишь к такому весьма ограниченному типу научения. Однако после внедрения метода оперантных ус-

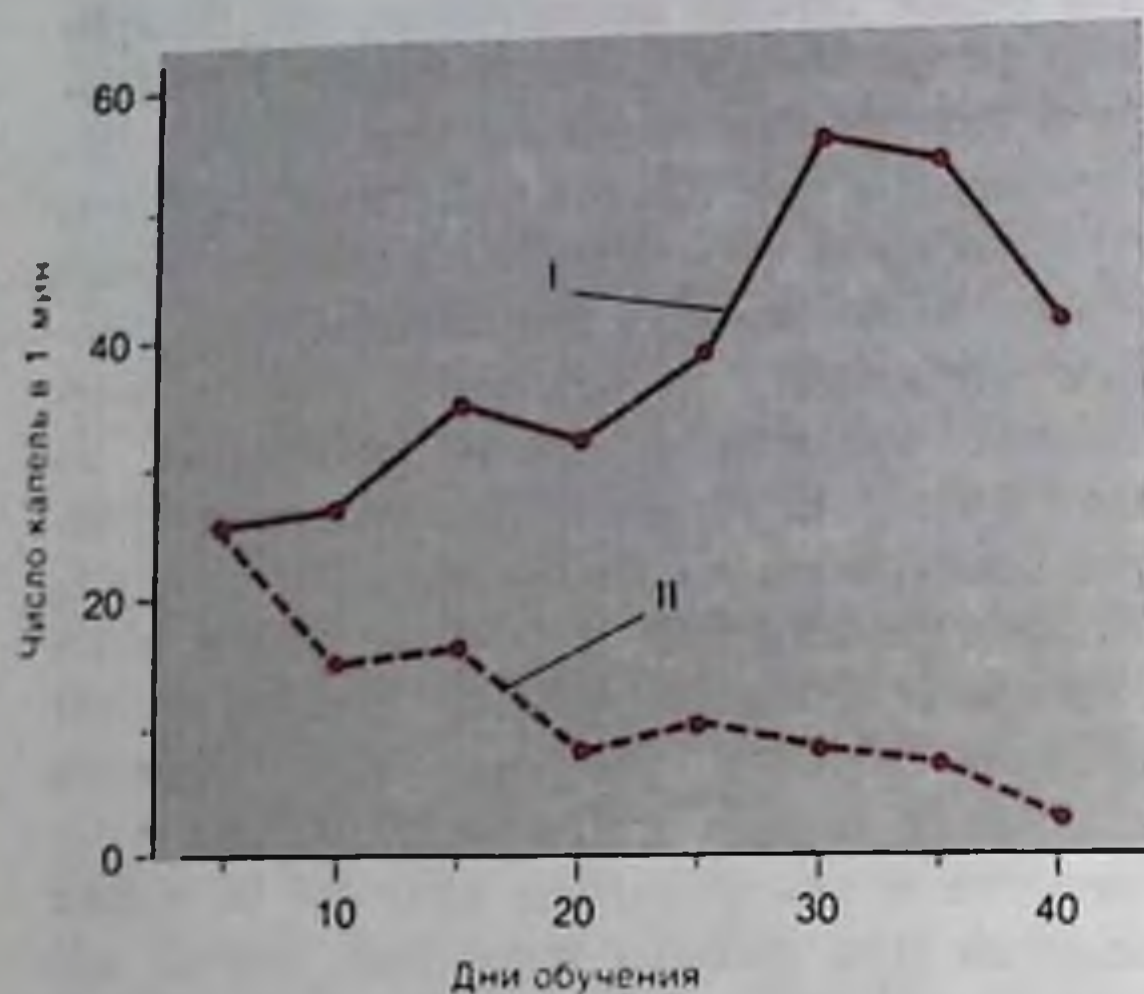


Рис. 7-24. Графики обучения собак, у которых путем лишения воды вызывали чувство жажды (приведены средние данные). Увеличение (I) или уменьшение (II) секреции слюны вознаграждалось водой. Интересно, что у собак, от которых требовалось увеличить выделение слюны, в целом наблюдалась большая собранность и настороженность, чем у другой группы животных [39].

ловных рефлексов (условные рефлексы типа II, обучение по методу проб и ошибок, инструментальные условные рефлексы), при котором подкрепляется та или иная поведенческая реакция, было показано, что даже на уровне вегетативной нервной системы возможны гораздо более сложные процессы научения. Так, у экспериментальных животных в значительных пределах изменялся уровень секреции слюны (рис. 7-24), ритм сердца, тонус мускулатуры кишечника, диурез и кровоток в стенке желудка [39]. Основная трудность, с которой пришлось столкнуться при изучении изменений деятельности эффекторов вегетативной нервной системы в ходе выработки оперантных условных рефлексов, заключается в том, что на наиболее доступные для исследования показатели (например, на частоту сокращений сердца) может оказывать косвенное влияние деятельность скелетной мускулатуры — изменения работы мышц, мышечно-

го тонуса или сокращений диафрагмы. Существуют и другие, не столь явные косвенные влияния, например степень общей активности и настороженности подопытного животного (см. рис. 7-24). До сих пор не было получено убедительных данных, позволяющих исключить влияния таких факторов на функцию вегетативных эффекторов. Во многих экспериментах была показана возможность сложных процессов обучения в вегетативной нервной системе даже после выключения скелетных мышц при помощи кураре, однако данные таких экспериментов также вызывают возражения [39].

Предпринимались также попытки повлиять на вегетативные функции человека, применив метод оперантных условных рефлексов. Так, если испытуемому дать возможность при помощи зрительных или слуховых сигналов следить за ритмом собственного сердца, то небольшие изменения ритма в нужном направлении могут играть роль подкрепления и стимулировать попытки еще больше его изменять. Этот метод биологической обратной связи весьма перспективен с точки зрения терапевтов, так как с его помощью можно воздействовать на нарушенные функции организма без применения лекарств. Такой метод дал положительные результаты, например, при лечении аритмий, головных болей, связанных с умственным напряжением, мигрени и бессонницы (подобным способом можно также изменять ритм ЭЭГ). Однако при интерпретации этих данных, так же как и при обсуждении результатов экспериментов на животных, следует помнить, что на функцию внутренних органов могут оказывать косвенное влияние самые различные факторы.

7.5 Лобные доли

В процессе эволюции лишь сравнительно поздно получили значительное развитие участки неокортекса, не выполняющие непосредственно чувствительных или двига-

тельных функций. У человека на долю этих «неспецифических областей» приходится значительно большая площадь коры, чем на долю всех остальных зон (рис. 7-25). Такие области сначала называли «ассоциативными» в связи с распространенным мнением о том, что они обеспечивают кортико-кортикальные связи между чувствительными и двигательными полями и тем самым участвуют в восприятии и обработке полученной информации, а также служат структурной основой высших психических функций. Однако в дальнейшем при гистологических исследованиях было обнаружено, что кортико-кортикальные связи в головном мозге развиты слабо; с другой стороны, благодаря опытам с раздражением и удалением участков коры, а также тщательным клиническим наблюдениям появилась возможность несколько уточнить представления о роли неспецифических областей коры. Так, темные и височные зоны участвуют как в формировании речи, так и в восприятии формы и расположения собственного тела и пространственных отношений окружающего мира. Представляет интерес неравноценность обоих полушарий в выполнении таких функций (см. разд. 7.3 и рис. 7-20). О функциях лобных долей нам известно очень мало, и имеющиеся данные основаны главным образом на клинических наблюдениях (см. ниже). В течение длительного времени полагали, что эти доли служат структурной основой высших психических функций и человеческого разума, однако до сих пор не было получено убедительных экспериментальных или клинических данных в пользу такого мнения.

Связи лобных долей. Лобные области в узком смысле слова включают поля 9–12, расположенные на дорсальных и латеральных поверхностях лобных долей (см. рис. 7-2), а также поля 13 и 14, локализующиеся на орбитальной поверхности. Все эти поля, образованные гомотипической корой (см. рис. 7-3), получили не очень удачное название префронтальной коры. Большая часть



Рис. 7-25. Латеральная поверхность мозга различных млекопитающих. Видно значительное увеличение удельного веса неспецифических областей в процессе позднего филогенеза. При оценке соотношений между размерами различных корковых областей следует помнить о существенных различиях в общей площади поверхности коры (St. Cobb.)

афферентных сигналов поступает сюда от одного из неспецифических ядер таламуса — дорсомедиального ядра (см. рис. 9-9). Префронтальная область обладает также обширными двусторонними связями с различными отделами лимбической системы, в том числе поясной извилиной, гиппокампом, миндалиной и гипоталамусом. Таким образом, префронтальную область можно рассматривать как неокортикальный отдел лимбической системы, причем дорсальные отделы этой области связаны главным образом с гиппокампом, а вентральные — с миндалиной. Учитывая, что лимбическая система играет особую роль в видоспецифическом поведении, т.е. влечениях, мотивациях и т.д. (см. разд. 6.6), представляется оправданным предположение, согласно которому одна из функций префронтальной области состоит в управлении врожденными

ми поведенческими реакциями при помощи накопленного опыта. В пользу такой точки зрения свидетельствует тот факт, что для многих больных с поражениями лобной коры характерна импульсивность, расторможенность, раздражительность, эйфория и другие проявления психической неустойчивости [12, 26].

Данные клинических наблюдений

Больные с поражениями лобных долей успешно справляются с большинством стандартных тестов на интеллект. В то же время у них наблюдаются такие нечеткие и трудно поддающиеся описанию изменения личности, как *отсутствие мотивации, твердых намерений и планов, основанных на прогнозировании*. Кроме того, такие больные часто становятся ненадежными, грубыми, нетактичными, легкомысленными и раздражительными. В результате, несмотря на сохранный интеллект, они часто вступают в социальные конфликты (например, на работе).

При тестах, связанных с выполнением движений, у больных с поражениями лобных долей выявляется тенденция к повторению какого-либо двигательного акта, несмотря на то что «правила игры» уже изменились и следует выполнять другие движения. На рис. 7-26 приведены результаты пробы, при которой испытуемых сначала просили нарисовать какую-либо фигуру, а затем, когда они выполняли это требование, предлагали нарисовать другую. Несмотря на то что больные хорошо понимали инструкцию и по требованию могли ее повторить, они часто повторно рисовали одну и ту же фигуру. Подобная патологическая настойчивость в выполнении какого-либо начатого действия называется *персеверацией*.

Персеверация часто сопровождается *несоответствием между словами и поступками*. Так, если больного с поражением лобных долей попросить нажимать кнопку

левой рукой в ответ на включение зеленой лампочки и правой рукой – в ответ на включение красной, то сначала он несколько раз выполнит эту инструкцию, а затем будет нажимать кнопку одной и той же рукой независимо от цвета лампочки либо нажимать ее разными руками, но без связи с характером сигнала. Следует отметить, что в повседневной жизни также иногда наблюдаются подобные ошибки – например, когда человек говорит «налево», но поворачивается при этом направо. В экспериментах с обучением тенденция к персеверации проявляется в том, что больной с трудом отличает один из последовательно предъявляемых сигналов от предыдущих. Складывается впечатление, что хранящаяся в памяти информация недостаточно быстро «уступает место» новой информации, т.е. что у больных с пораженными лобными долями чрезмерно развит процесс *проактивного ингибирования* (см. табл. 7-1).

При решении задач с лабиринтами из колышков (см. рис. 7-22) такие больные также делают гораздо больше ошибок, чем нормальные люди или больные с поражениями других областей головного мозга. В частности, «лобные» больные упорно стремятся к цели, несмотря на ошибки, или переходят от одного колышка к другому по диагонали, что запрещено правилами задачи. В этих случаях они также сознают свои ошибки, однако не могут подчинить свои действия разуму; создается впечатление, что стремление достичь цели у них преобладает над всеми остальными доводами.

Больные с поражениями лобных долей с трудом могут изменять свое поведение в соответствии с внешними обстоятельствами. Деятельность таких больных в меньшей степени подчинена требованиям со стороны окружающей среды; если же одновременно действует несколько внешних и внутренних побуждающих факторов, то больные с большим трудом могут быстро и правильно менять свое поведение в соответствии с тем или другим из этих факторов. Этот вывод из

наблюдений над больными с повреждениями лобных долей согласуется с высказанным выше предположением о том, что префронтальные области участвуют в управлении врожденными поведенческими реакциями с позиций накопленного опыта, а также в согласовании внешних и внутренних мотиваций.

Психохирургия. При изучении поведения шимпанзе (см. ниже) было обнаружено, что животные, приходящие в ярость при совершении ошибок, переставали столь бурно реагировать на них после пересечения связей между лобной долей и таламусом. Moniz, несколько поспешно применивший эти данные к человеку, произвел в 1940–1950 гг. ряд подобных операций на больных из психиатрических и неврологических клиник. Эта операция, получившая название **префронтальной лоботомии** или **лейкотомии**, выполнялась с целью хирургического лечения некоторых психических заболеваний и нестерпимых болей (в последнем случае стремились не выключить чувство боли, но уменьшить его аффективный компонент).

Результаты префронтальной лейкотомии были противоречивы, и в настоящее время с распространением эффективных психотропных препаратов эту операцию можно считать устаревшей, т.е. не необходимой и неоправданной. Однако ее применение знаменовало начало эры **психохирургии**, т.е. целенаправленных попыток *изменить человеческое поведение путем разрушения или удаления участков мозга*. В широком смысле слова к психохирургическим методам можно отнести электрошок, длительное лечение психотропными препаратами и вживление в головной мозг электродов, так как все эти процедуры могут привести к стойким изменениям мозговой ткани.

Учитывая, что мы очень мало знаем о работе мозга и его отдельных частей, следует признать, что психохирургия в настоящее время имеет не столько теоретические, сколько эмпирические обоснования. Наиболее распространенной операцией, по-видимому, является **цингулотомия**, т.е. стереотаксическая перерезка поясной извилины. Эта операция производится с целью уменьшить боли, не поддающиеся консервативному лечению, а также сгладить проявление таких психических заболеваний, как депрессия, выраженные

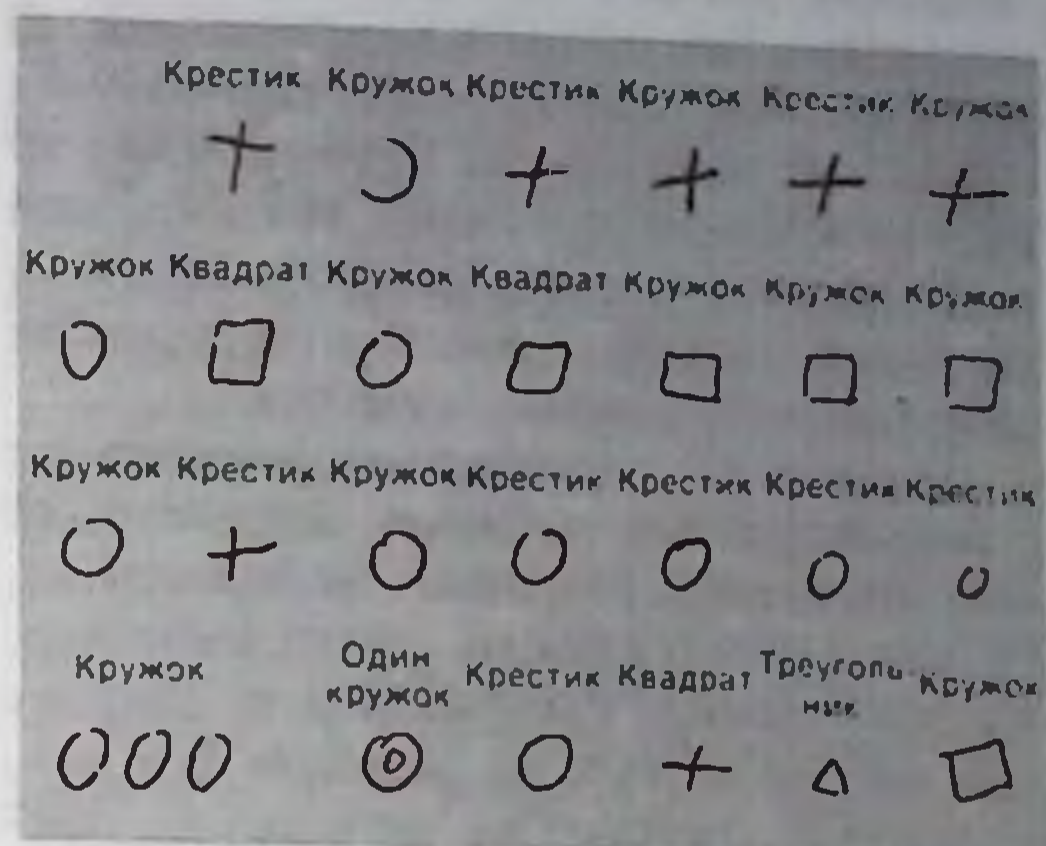


Рис. 7-26. Персеверация при выполнении двигательных навыков у четырех больных с повреждениями лобных долей. Красным изображены рисунки больных, а над ними написаны предъявляемые им инструкции. Первый, второй и четвертый больные страдали опухолями левой лобной доли, а третий – абсцессом правой лобной доли [37].

тревожные состояния и обсессивные неврозы. В качестве крайнего средства для снижения степени агрессивности применяют **амигдалотомию**, хотя правомочность этой операции вызывает серьезные возражения в связи с глубокими изменениями личности. Эту операцию нельзя применять без тщательного взвешивания всех аргументов в каждом конкретном случае. При проведении психохирургических операций должна быть полная уверенность в том, что все методы консервативного лечения были исчерпаны и оказались безрезультатными и что хирургическое вмешательство с большой степенью вероятности (по крайней мере на основании имеющихся на сегодняшний день данных) принесет больному облегчение, не вызвав при этом глубоких изменений личности.

Симптомы поражения лобных долей у животных

При систематическом изучении влияния повреждения лобных долей на поведение шимпанзе и других млекопитающих были получены два основных факта: 1) у таких

животных, как и у человека, наблюдается выраженная тенденция к персеверациям; 2) эти животные гораздо хуже справляются с задачами, требующими отставленных во времени действий (см. ниже). Это последнее расстройство у человека не встречается, что, возможно, связано с тем, что он способен сформулировать задачу словесно.

Тенденция к персеверации у животных с поврежденными лобными долями была показана в самых различных экспериментах. Примером могут служить опыты, в которых животное должно было нажимать одну из двух кнопок в ответ на световые сигналы. Полученные результаты аналогичны описанным выше симптомам повреждения лобных долей у человека (рис. 7-26): животное не изменяет свои действия в зависимости от того или иного сигнала, но, напротив, в течение длительного времени повторяет самое первое движение. *Причины такого расстройства* те же, что и у людей (см. выше).

Простейшая задача с отставленными действиями может заключаться в следующем. Шимпанзе наблюдает за тем, как под одну из перевернутых чашек помещают вознаграждение (например, орех). После этого чашки отгораживают от животного при помощи непрозрачного экрана. Через некоторое время экран убирают и животному предоставляется возможность достать орех. В норме шимпанзе легко справляется с этой задачей, если экран задерживается в течение минуты; животные же с повреждениями лобных долей не находят правильного решения даже после задержки порядка пяти секунд. Можно предположить, что в данном случае имеется нарушение кратковременной памяти, однако такая точка зрения не была подтверждена экспериментально. Если во время периода задержки животное содержится в темноте, то оно легче справляется с задачей. Это свидетельствует о том, что зрительный раздражитель, действующий во время периода задержки, «вытесняет» информацию о расположении вознагражде-

ния. Следовательно, у таких животных усилена ретроградная интерференция (см. разд. 7.4 и табл. 7-1) и снижена возможность сосредоточиваться на главных раздражителях. В пользу гипотезы о том, что животные с префронтальной лобэктомией легче отвлекаются, свидетельствуют и другие данные: такие животные обычно гиперактивны и гиперреактивны; назначение животному небольших доз седативных препаратов типа барбитуратов оказывает, как и содержание в темноте во время периода задержки, положительный эффект на решение задач с отставленными действиями; животные с префронтальной лобэктомией особенно плохо справляются с задачами, в которых предъявляется много стимулов или вариантов выбора.

Все эти данные могут быть объяснены с позиций гипотезы, согласно которой префронтальная область играет главную роль в разработке стратегии поведения. Нарушение выбора стратегии поведения становится особенно очевидным в том случае, когда необходимо быстро переходить от одних поведенческих актов к другим, а также когда между постановкой задачи и началом ее решения проходит некоторое время и успевают накопиться раздражители, которые необходимо правильно включить в целостную поведенческую реакцию.

ЛИТЕРАТУРА

Учебники и руководства

1. Andersen P., Andersson S. A. *Physiological Basis of the Alpha Rhythm*, New York, Appleton-Centruy-Crofts, 1968.
2. Arkin A. M., Antrobus J. S., Ellmann S. J. (eds.). *The Mind in Sleep. Psychology and Psychophysiology*, Hilsdale, N. J., Lawrence Erlbaum Assoc., 1978.
3. Brain, Lord. *Science and Man*, London, Faber and Faber, 1966.
4. Braitenberg V. *On the Texture of Brains*, New York-Heidelberg-Berlin, Springer Verlag, 1977.

5. *Brazier M. A. B., Petsche H.* Architectonics of the Cerebral Cortex. IBRO Monograph Series, vol. 3, New York, Raven Press, 1978.
 6. *Brodal A.* Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine 2nd Ed., New York-London-Toronto, Oxford University Press, 1969.
 7. *Bünning E.* The Physiological Clock. Circadian Rhythms and Biological Chronometry, 3rd Ed., New York-Heidelberg-Berlin, Springer Verlag, 1973.
 8. *Buser P. A., Rougeul-Buser A. (eds.).* Cerebral Correlates of Conscious Experience, Amsterdam-New York-Oxford, Elsevier, 1978.
 9. *Creutzfeldt O. (ed.).* Afferent and Intrinsic Organization of Laminated Structures in the Brain, Experimental Brain Research, Suppl., 1, 1976.
 10. *Dimond S. J., Blizard D. A. (eds.).* Evolution and Lateralization of the Brain, Ann. New York Acad. Sci., 299, 1977.
 11. *Eccles J. C.* The Understanding of the Brain, New York-St. Louis-San Francisco-Düsseldorf, McGraw Hill, 1973.
 12. *Gazzaniga M. S. (ed.).* Neuropsychology. Handbook of Behavioral Neurobiology, vol. 2, New York-London, Plenum Press, 1979.
 13. *Jasper H. H., Ward A. A., Pope A. (eds.).* Basic Mechanisms of the Epilepsies, Boston, Little, Brown and Co., 1969.
 14. *Jovanovic U. J.* Normal Sleep in Man, Stuttgart, Hippokrates, 1971.
 15. *Koella W. P.* Sleep-1st Nature and Physiological Organization, Springfield, C. C. Thomas, 1967.
 16. *Leonhardt H.* Human Histology, Cytology and Microanatomy, Stuttgart, Thieme, 1977.
 17. *Mendelson W. B., Gillin J. Ch., Wyatt R. H.* Human Sleep and its Disorders, New York-London. Plenum Press, 1977.
 18. *Mountcastle V. B. (ed.).* Medical Physiology, vol. II, 13th Ed., St. Louis, Mosby, 1974.
 19. *Pappenheimer J. R., Koski V., Karnovsky M. L., Krueger J.* Extraction of sleep-promoting Factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals, J. Neurophysiol., 38, 1299 (1975).
 20. *Penfield W., Jasper H.* Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain, Boston, Little, Brown and Company, 1954. [Имеется перевод: Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека.- М.: ИЛ, 1958.]
 21. *Penfield W., Roberts L.* Speech and Brain Mechanisms, Princeton, N.J., Princeton University Press, 1959.
 22. *Popper K., Eccles J. C.* The Self and Its Brain, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, 1978.
 23. *Rémond A. (ed.).* Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Co, 1974 and in press.
 24. *Rechtschaffen A., Kales A. (eds.).* A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Washington (D.C.), Publ. Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968.
 25. *Schmitt F. O., Worden F. G. (eds.).* The Neurosciences. Third Study Program, Cambridge, Mass.-London, The MIT Press, 1974.
 26. *Walton J. N.* Brain's Diseases of the Nervous System, 8th Ed., Oxford, Oxford University Press, 1977.
 27. *Wever R. A.* The Circadian System of Man, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1979.
 28. *Young J. Z.* An Introduction to the Study of Man, London-Oxford-New York, Oxford University Press, 1974.
 29. *Zippel H. P. (ed.).* Memory and Transfer of Information, New York-London, Plenum Press, 1973.
 30. *Zülch K. H., Greutzfeldt O., Galbraith G. C. (eds.).* Cerebral Localization, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1975.
- Статьи и обзоры
31. *Creutzfeldt O.* The neuronal generation of the EEG. In: Remond A. (ed.). Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 2/C, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing, 1974.
 32. *Ervin F. R., Anders T. R.* Normal and pathological memory: data and a conceptual scheme. In: Schmitt F. O. (ed.). The Neurosciences. Second Study Program, p. 163, New York, Rockefeller University Press, 1970.
 33. *Ingvar D. H.* Functional landscapes of the dominant hemisphere, Brain Research, 107, 181 (1976).
 34. *Jouvet M.* The states of sleep. In: Physiological Psychology. Readings from Scientific American, p. 328, San Francisco, W. H. Freeman, 1967.

35. *Jouvet M.* The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle, *Ergebn. Physiol.*, **64**, 166 (1972).
36. *Kornhuber H.H.* Neural control of input into long term memory: limbic system and amnesic syndrome in man. In: *Zippel H.P. (ed.), Memory and Transfer of Information*, p. 1, New York-London, Plenum Press, 1973.
37. *Luria A.R.* The functional organization of the brain. In: *Physiological Psychology. Readings from Scientific American*, p. 406, San Francisco, Freeman 1971.
38. *Mackay D.M.* Selves and brains, *Neuroscience*, **3**, 599 (1978).
39. *Miller N.W.* Learning of visceral and glandular responses, *Science*, **163**, 434 (1969).
40. *Mills J.N.* Human circadian rhythms, *Physiol. Rev.*, **46**, 128 (1966).
41. *Milner B.* Memory and the medial temporal regions of the brain. In: *Pribram K.H., Broadbent D.E. (eds.), Biology of Memory*, p. 29, New York-London, Academic Press, 1970.
42. *Moruzzi G.* The sleep-waking cycle (Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness), *Ergebn. Physiol.*, **64**, 1 (1972).
43. *O'Leary J.L., Goldring S.* D-C potentials of the brain, *Physiol. Rev.*, **44**, 91 (1964).
44. *Pakkenberg H.* The number of nerve cells in the cerebral cortex of man, *J. comp. Neurol.*, **128**, 17 (1966).
45. *Roffwarg H.P., Muzio J.N., Dement W.C.* Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle, *Science*, **152**, 604 (1966).
46. *Snyder F., Scott J.* The psychophysiology of sleep. In: *Greenfield N.S., Sternbach R.A. (eds.), Handbook of Psychophysiology*, New York, Holt, 1972.
47. *Sperry R.* A modified concept of consciousness, *Physiol. Rev.*, **76**, 532 (1969).
48. *Towe A.L.* Notes on the hypothesis of columnar organization in somatosensory cerebral cortex, *Brain, Behavior and Evolution*, **11**, 16 (1975).
49. *Waugh N.C., Norman D.A.* Primary memory, *Psychol. Rev.*, **72**, 89 (1965).

Оглавление

Предисловие редактора перевода	5	5. Двигательные системы. Р. Шмидт	121
Предисловие	6	5.1. Общие положения, касающиеся нервной регуляции позы и движений	121
1. Функции нервных клеток. Дж. Дудел		5.2. Спинальные двигательные системы	124
1.1. Нервные клетки: общие сведения о структуре и функциях	7	5.3. Двигательные функции ствола головного мозга	139
1.2. Потенциал покоя	9	5.4. Мозжечок	146
1.3. Потенциал действия	19	5.5. Функции двигательной коры и базальных ганглиев	153
1.4. Межклеточное пространство и нейроглия	28	5.6. Патофизиология двигательных расстройств	161
1.5. Электрон и стимул	30	Литература	164
1.6. Распространение потенциала действия	35	6. Вегетативная нервная система. В. Яниг	167
1.7. Генерация возбуждения в рецепторах	41	6.1. Периферический отдел вегетативной нервной системы	167
1.8. Аксонный транспорт	44	6.2. Спинномозговые и стволовые центры вегетативной нервной системы	182
Литература	47	6.3. Мочепускание и дефекация	188
2. Мышца. И. Рюэгг	50	6.4. Половые рефлексы	192
2.1. Молекулярные механизмы сокращения	50	6.5. Функции гипоталамуса	198
2.2. Регуляция мышечного сокращения	56	6.6. Лимбическая система и поведение	207
2.3. Мышечная механика	64	Литература	218
2.4. Энергетика мышцы	71	7. Интегративные функции нервной системы. Р. Шмидт	220
2.5. Гладкая мышца	73	7.1. Основы физиологии коры головного мозга	220
Литература	76	7.2. Сон и бодрствование	232
3. Межклеточная передача возбуждения. Р. Шмидт	78	7.3. Нейрофизиологические корреляты сознания и речи	243
3.1. Нервно-мышечное соединение. Химический синапс	78	7.4. Научение и память	250
3.2. Центральные возбуждающие химические синапсы	89	7.5. Лобные доли	260
3.3. Центральные тормозные химические синапсы	93	Литература	264
3.4. Медиаторы в химических синапсах	99		
3.5. Электрические синапсы	104		
Литература	105		
4. Физиология малых систем нейронов. Рефлексы. Р. Шмидт	107		
4.1. Типичные нейронные цепи	107		
4.2. Рефлексы	113		
Литература	120		