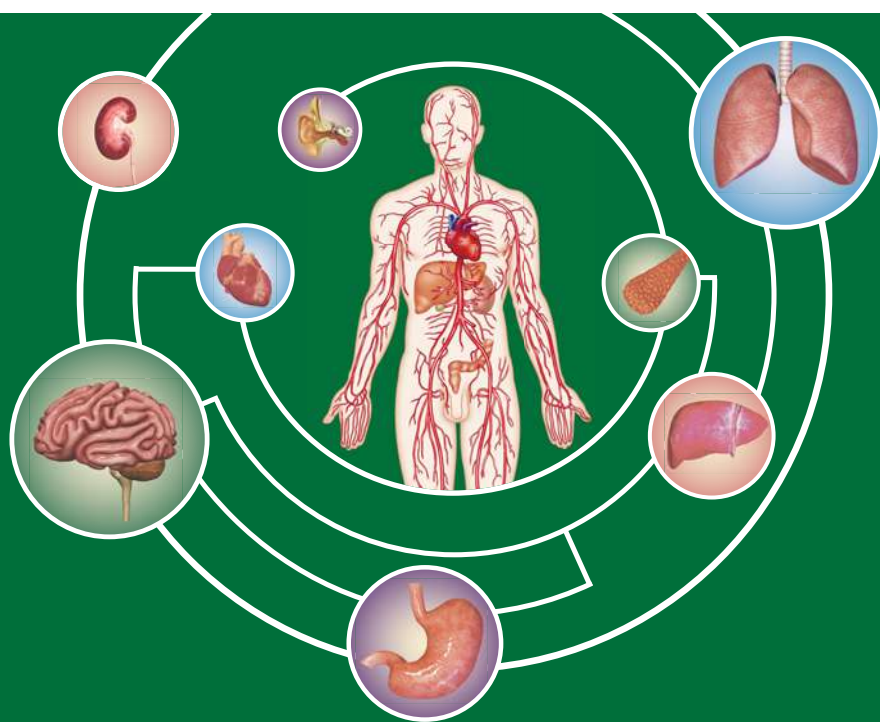


# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ



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

1

ФИЗИОЛОГИЯ  
ЧЕЛОВЕКА  
С ОСНОВАМИ  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ

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

# PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

## mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen  
und 85 Tabellen

**Mit herausnehmbaren Repetitorium**

 Springer

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

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

В двух томах

1

2-е издание, исправленное

Перевод с немецкого

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



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 612  
ББК 28.707.3+52.5  
Ф50

Переводчики:

К. Л. Тарасов, А. Ю. Головина, Д. И. Земледельцев

Редакторы перевода:

М. А. Каменская, В. М. Ковальзон, И. В. Филиппович, Т. В. Липина,  
В. Н. Егорова, Т. С. Филатова, Е. К. Селиванова

**Физиология человека** с основами патофизиологии : в 2 т.  
Ф50 Т. 1 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем.  
под ред. М. А. Каменской и др. — 2-е изд., испр. — М. : Лаборатория  
знаний, 2021. — 537 с. : ил.

ISBN 978-5-00101-302-0 (Т. 1)

ISBN 978-5-00101-301-3

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

Для студентов медицинских, биологических вузов, врачей различных специальностей.

УДК 612

ББК 28.707.3+52.5

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами.

Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

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

---

*Учебное издание*

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА  
с основами патофизиологии**

В двух томах

Том 1

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 16.06.20. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 68,00. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

---

ISBN 978-5-00101-302-0 (Т. 1)

ISBN 978-5-00101-301-3

Translation from the German language edition:  
Physiologie des Menschen edited by Robert F. Schmidt,  
Florian Lang, Manfred Heckmann

Copyright © Springer Medizin Verlag Heidelberg 1936, 1938, 1948,  
1955, 1956, 1960, 1964, 1966, 1971, 1973, 1976, 1977,  
1980, 1983, 1985, 1987, 1990, 1993, 1995, 1997, 2000,  
2005, 2007, 2011

Springer is a part of Springer Science + Business Media  
All Rights Reserved

© Лаборатория знаний, 2019

# ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРИДЦАТЬ ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

---

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

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

Некоторые авторы ушли из издательства, и мы благодарим их за сотрудничество. В то же время это помогло приобрести целый ряд выдающихся

коллег в качестве новых авторов, а именно Ральфа Брандеса, Юргена Даута, Петера Йонаса, Карла Кунцельманна, Штефана Шлатта и Фридерiku Верни. Мы благодарим их за проявленную готовность применить свои профессиональные навыки и способствовать повышению качества книги.

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

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

Вюрцбург, Тюбинген, осень 2010 г.

*Роберт Ф. Шмидт  
Флориан Ланг  
Манфред Хекманн*

# РЕДАКТОРЫ-СОСТАВИТЕЛИ

---



**Роберт Ф. Шмидт**

*(Robert F. Schmidt)*

Вюрцбург/Тюбинген

☞ физиология и патофизиология острых и хронических болей

♥ ценитель бирбаумерских вин и колбас из Трентино

**Главы 8, 9, 10, 12**



**Флориан Ланг**

*(Florian Lang)*

Тюбинген

☞ характеристика, регуляция и значение обменных процессов при высоком артериальном давлении, метаболический синдром, отношения «хозяин-патоген»

♥ с удовольствием обучается чему-нибудь у собственных детей и учеников

**Главы 2, 21, 29, 31, 35**



**Манфред Хекманн**

*(Manfred Heckmann)*

Вюрцбург

☞ ионные каналы и синаптическая передача

**Глава 5**



**Ханс Бизальски**  
(Hans Biesalski)

Штутгарт

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

♥ любит готовить

**Глава 37**



**Нильс Бирбаумер**  
(Niels Birbaumer)

Тюбинген

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

**Главы 8, 9, 10, 11, 12**

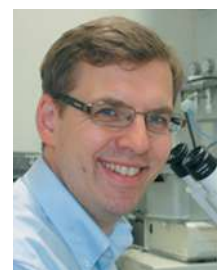


**Урс Бутелье**  
(Urs Boutellier)

Цюрих

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

**Глава 40**



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

Франкфурт

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

**Глава 28**



**Юрген Даут**  
(Jürgen Daut)

Марбург

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

**Глава 26**



**Андреас Дойссен**  
(Andreas Deussen)

Дрезден

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

**Глава 27**



**Йозеф Дудель**  
(Josef Dudel)

Мюнхен

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

**Глава 5**



**Ульф Эйзель**  
(Ulf Eysel)

Бохум

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

**Глава 18**





### Бернд Факлер

(*Bernd Fakler*)

Фрайбург

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

**Глава 4**



### Михаэль Фромм

(*Michael Fromm*)

Берлин

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

**Глава 3**



### Эрих Гульбинс

(*Erich Gulbins*)

Эссен

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

**Главы 2, 24**



### Германн О. Хандверкер

(*Hermann O. Handwerker*)

Эрланген

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

**Глава 13**



### Ханс Хатт

(*Hans Hatt*)

Бохум

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

**Глава 19**



### Вильфрид Йениг

(*Wilfrid Jänig*)

Киль

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

**Главы 11, 20**



### Вольфганг Йелкманн

(*Wolfgang Jelkmann*)

Любек

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

**Главы 23, 34**



### Петер Йонас

(*Peter Jonas*)

Клостернойбург/Вена

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

**Глава 4**



**Карл Кунцельманн**  
(Karl Kunzelmann)

Регенсбург

- ☞ молекулярная физиология и патофизиология эпителиального транспорта, особенно при муковисцидозе, CFTR, Ca<sup>2+</sup>-активируемые каналы хлорид-ионов (TMEM16A) и эпителиальные Na<sup>+</sup>-каналы (ENaC)
- ♥ любит проводить время с друзьями

**Глава 32**



**Карл Ланг**  
(Karl Lang)

Дюссельдорф

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

**Глава 24**



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

Ульм

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

**Глава 7**



**Вольфганг Линке**  
(Wolfgang Linke)

Бохум

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

**Глава 6**



**Хайни Мурер**  
(Heini Murer)

Цюрих

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

**Глава 31**



**Ханс Оберляйтнер**  
(Hans Oberleithner)

Мюнстер

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

**Глава 1**



**Понтус Перссон**  
(Pontus Persson)

Берлин

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

**Главы 30, 39**



**Габриэлла Пфитцер**  
(Gabriele Pfitzer)

Кельн

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

**Глава 6**



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

Гиссен

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

**Глава 25**



**Ульрих Пол**  
(*Ulrich Pohl*)

Мюнхен

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

**Глава 36**



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

Геттинген

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

**Глава 33**



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

Йена

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

**Глава 15**



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

Мангейм

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

**Глава 13**



**Штефан Шлатт**  
(*Stefan Schlatt*)

Мюнстер

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

**Глава 22**



**Оливер Тьюс**  
(*Oliver Thews*)

Халле

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

**Глава 32**



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

Мангейм

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

**Глава 14**



**Петер Вупель**

*(Peter Vaupel)*

Майнц

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

**Глава 38**



**Фридерика Верни**

*(Friederike Werny)*

Мюнстер

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

**Глава 22**



**Томас фон Зглиницки**

*(Thomas von Zglinicki)*

Ньюкасл-апон-Тайн  
(Великобритания)

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

**Глава 41**



**Ханс-Петер Ценнер**

*(Hans-Peter Zenner)*

Тюбинген

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

**Главы 16, 17**

# СПИСОК АВТОРОВ

---

**Prof. Dr. H. K. Biesalski**

Universität Hohenheim  
Institut für Biologische Chemie und  
Ernährungswissenschaften  
Garbenstraße 30  
70593 Stuttgart

**Prof. Dr. Dr. h. c. N. Birbaumer**

Universität Tübingen  
Institut für Medizinische Psychologie und  
Verhaltensneurobiologie  
Gartenstraße 29  
72074 Tübingen

**Prof. Dr. U. Boutellier**

ETH und Universität Zürich  
Institut für Bewegungswissenschaften und Sport  
Physiologisches Institut  
Winterthurerstr. 190  
CH-8057 Zürich

**Prof. Dr. R. Brandes**

Institut für Kardiovaskuläre Physiologie  
Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt

**Prof. Dr. Dr. J. Daut**

Institut für Physiologie und Pathophysiologie  
Philipps-Universität Marburg  
Deutschhausstr. 2  
35037 Marburg

**Prof. Dr. A. Deussen**

Technische Universität  
Institut für Physiologie  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

**Prof. Dr. J. Dudel**

Technische Universität München  
Institut für Neurowissenschaften  
Biedersteinerstr. 29  
80802 München

**Prof. Dr. U. Eysel**

Ruhr-Universität  
Institut für Physiologie  
Universitätsstr. 150  
44801 Bochum

**Prof. Dr. B. Fakler**

Universität Freiburg  
Physiologie II  
Hermann-Herder-Str. 7

79104 Freiburg

**Prof. Dr. M. Fromm**

Charite-Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin Institut für Klinische  
Physiologie  
Hindenburgdamm 30  
12203 Berlin

**Prof. Dr. E. Gulbins**

Universitätsklinikum Essen  
Institut für Molekularbiologie  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

**Prof. Dr. Dr. h. c. H.O. Handwerker**

Universität Erlangen  
Institut für Physiologie & Pathophysiologie  
Universitätsstr. 17  
91054 Erlangen

**Prof. Dr. Dr. H. Hatt**

Ruhr Universität  
Lehrstuhl für Zellphysiologie  
Universitätsstr. 150, Gebäude ND  
44801 Bochum

**Prof. Dr. M. Heckmann**

Universität Würzburg  
Physiologisches Institut  
Röntgenring 9  
97070 Würzburg

**Prof. Dr. W. Jänig**

Christian-Albrechts-Universität  
Physiologisches Institut  
Olshausenstr. 40  
24098 Kiel

**Prof. Dr. W. Jelkmann**

Universität zu Lübeck  
Institut für Physiologie  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

**Prof. Dr. P. Jonas**

IST Austria  
Am Campus 1  
A-3400 Klosterneuburg

**Prof. Dr. K. Kunzelmann**

Institut für Physiologie  
Universität Regensburg  
Universitätsstr. 31  
93053 Regensburg



**Prof. Dr. F. Lang**

Eberhard-Karls-Universität  
Physiologisches Institut  
Gmelinstr. 5  
72076 Tübingen

**Dr. K. C. Lang**

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

**Prof. Dr. Dr. h. c. F. Lehmann-Horn**

Universität Ulm  
Institut für Angewandte Physiologie  
Albert-Einstein-Allee 11  
89069 Ulm

**Prof. Dr. W. A. Linke**

Physiologisches Institut  
Abt. f. Kardiovaskuläre Physiologie  
Ruhr-Universität-Bochum  
MA 3/56  
44780 Bochum

**Prof. Dr. H. Murer**

Universität Zürich  
Physiologisches Institut  
Winterthurerstr. 190  
CH-8057 Zürich

**Prof. Dr. H. Oberleithner**

Universität Münster  
Institut für Physiologie II  
Robert-Koch-Str. 27 A  
48149 Münster

**Prof. Dr. P. B. Persson**

HU Berlin  
Universitätsklinikum Charité Institut für Physiologie  
Tucholskystr. 2  
10117 Berlin

**Prof. Dr. G. Pfister**

Universität Köln  
Institut für Vegetative Physiologie  
Robert-Koch-Str. 39  
50931 Köln

**Prof. Dr. Dr. H. M. Piper**

Justus-Liebig-Universität Gießen  
Physiologisches Institut im FB Medizin  
Aulweg 129  
35392 Gießen

**Prof. Dr. U. Pohl**

LMU München  
Institut für Physiologie  
Schillerstr. 44  
80336 München

**Prof. Dr. D. W. Richter**

Georg-August-Universität

Zentrum Physiologie und Pathophysiologie  
Humboldtallee 23  
37073 Göttingen

**Prof. Dr. H-G. Schaible**

Universität Jena  
Institut für Physiologie  
Teichgraben 8  
07740 Jena

**Prof. Dr. S. Schlatt**

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstr. 11  
48129 Münster

**Prof. Dr. M. Schmelz, Ph. D.**

Universität Heidelberg  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Mannheim  
Theodor Kutzer Ufer 1–3  
68135 Mannheim

**Prof. Dr. Dr. h. c. R. F. Schmidt, Ph. D.**

Universität Würzburg  
Physiologisches Institut  
Röntgenring 9  
97070 Würzburg

**Prof. Dr. O. Thews**

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie  
Magdeburger Str. 6  
06097 Halle/Saale

**Prof. Dr. R.-D. Treede**

Lehrstuhl für Neurophysiologie  
Med. Fakultät Mannheim Universität Heidelberg  
Ludolf-Koehl-Str. 13–17  
68167 Mannheim

**Prof. Dr. P. Vaupel**

Universität Mainz  
Institut für Physiologie und Pathophysiologie  
Duesbergweg 6  
55099 Mainz

**Dr. Friederike Werny**

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstr. 11  
48129 Münster

**Prof. Dr. T. von Zglinicki**

University of Newcastle  
Henry Wellcome Laboratory for Biogerontology  
Institute for Ageing and health  
Westgate Road  
Newcastle upon Tyne NE46BE, UK

**Prof. Dr. Dr. h. c. H.P. Zenner**

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde  
Elfriede-Aulhorn-Str. 5  
72076 Tübingen

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие к тридцать первому изданию</b> . . . . .	<b>5</b>	<b>Глава 4. Основы клеточной возбудимости</b> . . . . .	<b>71</b>
<b>Составители</b> . . . . .	<b>7</b>	<i>Бернд Факлер, Петер Йонас</i>	
<b>Список авторов</b> . . . . .	<b>13</b>	Введение . . . . .	71
<b>I. Общая физиология клетки</b>		4.1. Принципы функционирования ионных каналов . . . . .	71
<b>Глава 1. Основы физиологии клетки</b> . . . . .	<b>20</b>	4.2. Структура потенциалуправляемых катионных каналов . . . . .	75
<i>Ханс Оберляйтнер</i>		4.3. Воротные механизмы катионных каналов . . . . .	79
Введение . . . . .	20	4.4. Анионные каналы . . . . .	83
1.1. Состав клетки . . . . .	20	4.5. Лигандактивируемые ионные каналы . . . . .	85
1.2. Цитоскелет и клеточная динамика . . . . .	27	4.6. Мембранный потенциал покоя и потенциалы действия . . . . .	87
1.3. Функциональные системы клетки . . . . .	31	4.7. Распространение электрических сигналов в мембране нейронов . . . . .	93
1.4. Воспроизведение и рост клеток . . . . .	35	4.8. Ритмическая активность и кодирование информации в нервной системе . . . . .	97
1.5. Регуляция объема клетки . . . . .	39	Литература . . . . .	99
Литература . . . . .	42	<b>Глава 5. Синаптическая передача</b> . . . . .	<b>100</b>
<b>Глава 2. Передача сигнала</b> . . . . .	<b>43</b>	<i>Манфред Хекманн, Йозеф Дудель</i>	
<i>Эрих Гульбинс, Флориан Ланг</i>		Введение . . . . .	100
Введение . . . . .	43	5.1. Химическая синаптическая передача. Возбуждение и торможение . . . . .	100
2.1. Регуляция активности эффекторных молекул . . . . .	43	5.2. Синаптические медиаторы . . . . .	104
2.2. Рецепторы и гетеротримерные G-белки . . . . .	44	5.3. Взаимодействие синапсов . . . . .	107
2.3. Циклические нуклеотиды в роли вторичных мессенджеров . . . . .	46	5.4. Механизм высвобождения медиатора, синаптическое облегчение . . . . .	111
2.4. Сигналы, опосредуемые кальцием . . . . .	48	5.5. Синаптические рецепторы . . . . .	115
2.5. Регуляция пролиферации и гибели клетки . . . . .	50	5.6. Синаптическая пластичность . . . . .	119
2.6. Эйкозаноиды . . . . .	53	5.7. Электрическая синаптическая передача . . . . .	122
Литература . . . . .	55	Литература . . . . .	124
<b>Глава 3. Транспорт веществ через мембраны и эпителиальные ткани</b> . . . . .	<b>56</b>	<b>Глава 6. Механизмы мышечного сокращения</b> . . . . .	<b>126</b>
<i>Михазль Фромм</i>		<i>Вольфганг Линке, Габриэлла Пфитцер</i>	
Введение . . . . .	56	Введение . . . . .	126
3.1. Трансмембранные транспортные белки . . . . .	56	6.1. Типы мышц и клеточное строение мышечных волокон . . . . .	126
3.2. Взаимодействие транспортной и барьерной функций эпителиев . . . . .	58	6.2. Молекулярные механизмы сокращения поперечно-полосатых мышц . . . . .	130
3.3. Активный и пассивный транспорт . . . . .	62	6.3. Активация сокращения поперечно-полосатой мышцы . . . . .	133
3.4. Расположение транспортеров в эпителиальных клетках . . . . .	66	6.4. Нейрорегуляция мышечной силы . . . . .	136
Литература . . . . .	70	6.5. Механика сокращения скелетной мышцы . . . . .	139
		6.6. Энергетика сокращения скелетной мышцы . . . . .	144

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

## II. Интегративные функции нервной системы

### Глава 7. Двигательные системы. . . . . 158

*Франк Леманн-Хорн*

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

### Глава 8. Общая физиология коры больших полушарий . . . . . 200

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

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

### Глава 9. Ритм сна–бодрствования и внимание . . . . . 219

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

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

### Глава 10. Обучение и память. . . . . 241

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

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

### Глава 11. Мотивация и эмоции . . . . . 260

*Вильфрид Йениг, Нильс Бирбаумер*

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

### Глава 12. Когнитивные функции и мышление . . . . . 281

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

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

## III. Физиология чувств

### Глава 13. Общая физиология чувств . . . . . 294

*Германн О. Хандверкер, Мартин Шмельц*

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



<b>Глава 14. Соматосенсорная система</b> . . . . .	<b>317</b>	17.2. Чувство равновесия через измерение ускорения . . . . .	389
<i>Рольф-Детлеф Трееде</i>		17.3. Центральная вестибулярная система. . . . .	392
Введение . . . . .	317	Литература . . . . .	396
14.1. Субмодальности и соматосенсорные проводящие пути . . . . .	318	<b>Глава 18. Зрение и движения глаз</b> . . . . .	<b>397</b>
14.2. Функциональные свойства соматосенсорных нейронов . . . . .	320	<i>Ульф Эйзель</i>	
14.3. Механорецепция . . . . .	328	Введение . . . . .	397
14.4. Проприоцепция . . . . .	332	18.1. Свет . . . . .	397
14.5. Терморецепция . . . . .	335	18.2. Глаз и диоптрический аппарат. . . . .	399
14.6. Ноцицепция . . . . .	338	18.3. Рефлекторная регуляция остроты зрения и ширины зрачка. . . . .	403
14.7. Висцерорецепция . . . . .	339	18.4. Движения глаза . . . . .	406
14.8. Функциональная оценка соматосенсорной системы в клинике . . . . .	341	18.5. Сетчатка: строение, прием сигнала и его обработка . . . . .	411
14.9. Развитие и пластичность в зрелом возрасте . . . . .	343	18.6. Психофизика восприятия светотени . . . . .	418
Литература . . . . .	344	18.7. Обработка сигналов в зрительной системе мозга . . . . .	420
<b>Глава 15. Ноцицепция и боль</b> . . . . .	<b>346</b>	18.8. Клинически-диагностическое применение элементарной физиологии зрения . . . . .	426
<i>Ханс-Георг Шайбле</i>		18.9. Восприятие глубины пространства . . . . .	429
Введение . . . . .	346	18.10. Восприятие цвета . . . . .	430
15.1. Субъективное ощущение боли и ноцицептивная система . . . . .	346	18.11. Нейрофизиологические основы когнитивных зрительных функций . . . . .	435
15.2. Периферическая ноцицептивная система . . . . .	349	Литература . . . . .	441
15.3. Спинальная ноцицептивная система . . . . .	352	<b>Глава 19. Вкус и обоняние</b> . . . . .	<b>442</b>
15.4. Таламокортикальная ноцицептивная система и эндогенные системы контроля боли . . . . .	355	<i>Ханс Хатт</i>	
15.5. Клинически значимые виды боли . . . . .	357	Введение . . . . .	442
15.6. Основы терапии боли . . . . .	361	19.1. Строение органов вкуса и их связь с центральными структурами . . . . .	442
Литература . . . . .	363	19.2. Вкусовые качества и обработка сигнала . . . . .	444
<b>Глава 16. Коммуникация человека: слух и речь</b> . . . . .	<b>364</b>	19.3. Свойства вкусового ощущения . . . . .	448
<i>Ханс-Петер Ценнер</i>		19.4. Строение обонятельной системы и ее центральные органы . . . . .	449
Введение . . . . .	364	19.5. Распознавание запахов и его нейрофизиологические основы . . . . .	451
16.1. Ухо и звук . . . . .	364	19.6. Функционально важные качества обоняния . . . . .	455
16.2. Проведение звука во внутреннее ухо . . . . .	368	Литература . . . . .	457
16.3. Трансдукция звука во внутреннем ухе . . . . .	370	<b>IV. Регуляция вегетативных функций</b>	
16.4. Трансформация сигнала от чувствительной клетки к слуховому нерву. . . . .	375	<b>Глава 20. Вегетативная нервная система</b> . . . . .	<b>460</b>
16.5. Частотная избирательность: основа понимания речи . . . . .	376	<i>Вильфрид Йениг</i>	
16.6. Передача и обработка информации в ЦНС . . . . .	378	Введение . . . . .	460
16.7. Голос и речь . . . . .	383	20.1. Периферическая вегетативная нервная система: симпатический и парасимпатический отделы . . . . .	460
Литература . . . . .	386	20.2. Медиаторы и их рецепторы в симпатическом и парасимпатическом отделах . . . . .	465
<b>Глава 17. Чувство равновесия и восприятие движения и положения человека</b> . . . . .	<b>387</b>		
<i>Ханс-Петер Ценнер</i>			
Введение . . . . .	387		
17.1. Органы равновесия во внутреннем ухе . . . . .	387		

20.3. Передача сигнала в периферической симпатической и парасимпатической нервной системе . . . . .	468	21.2. Гипоталамус и гипофиз . . . . .	502
20.4. Энтеральная нервная система . . . . .	473	21.3. Гормоны щитовидной железы . . . . .	507
20.5. Организация вегетативной нервной системы в спинном мозге . . . . .	475	21.4. Гормоны поджелудочной железы . . . . .	510
20.6. Организация вегетативной нервной системы в нижнем стволе мозга . . . . .	479	21.5. Гормоны коры надпочечников . . . . .	515
20.7. Мочеиспускание и дефекация . . . . .	481	Литература . . . . .	523
20.8. Генитальные рефлексы . . . . .	485	<b>Глава 22. Размножение . . . . .</b>	<b>524</b>
20.9. Гипоталамус . . . . .	489	<i>Фридерика Верни, Штефан Шлатт</i>	
Литература . . . . .	495	Введение . . . . .	524
<b>Глава 21. Гормоны . . . . .</b>	<b>496</b>	22.1. Развитие зародыша и стволовые клетки . . . . .	524
<i>Флориан Ланг</i>		22.2. Эндокринная регуляция репродуктивных органов: гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось . . . . .	526
Введение . . . . .	496	22.3. Репродуктивные функции мужчины . . . . .	529
21.1. Общие аспекты эндокринной регуляции. . . . .	496	22.4. Репродуктивные функции женщины . . . . .	531
		22.5. Репродуктивные функции в жизненном цикле . . . . .	536
		Литература . . . . .	537

# I

## ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

---

**ГЛАВА 1.** ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

**ГЛАВА 2.** ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

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

**ГЛАВА 4.** ОСНОВЫ КЛЕТОЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ

**ГЛАВА 5.** СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА

**ГЛАВА 6.** МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

# Глава 1

## Основы физиологии клетки

Ханс Оберляйтнер

### Введение

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

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

### 1.1. Состав клетки

#### Химические компоненты

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

**Вода.** До 70–85% содержимого клетки составляет вода. В ней химически растворены многие

вещества клетки. Некоторые из них находятся во взвешенном состоянии в виде крупных частиц. Химические реакции между растворенными веществами происходят или в свободной воде, или в поверхностных клеточных структурах, например в мембранах.

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

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

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

удлиненную форму и обеспечивают сократительную функцию.

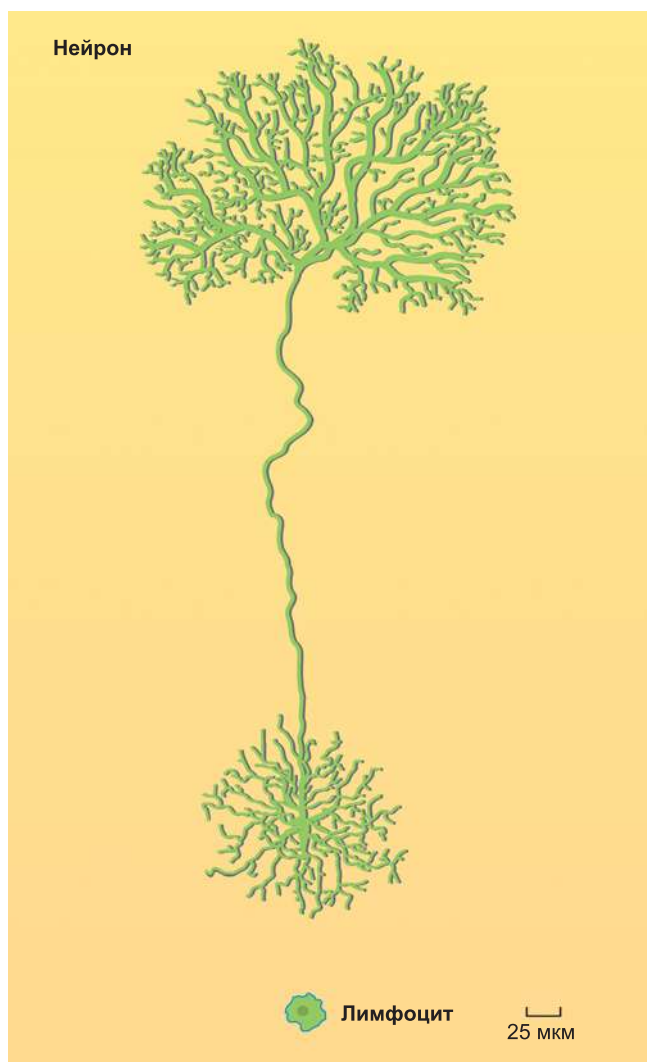
**Глобулярные белки** — совершенно иной тип белков. Они имеют округлую форму (диаметр около 1–10 нм), встречаются в основном по одному или небольшими группами. Часто выполняют функции ферментов, участвуя в химических внутриклеточных процессах. Глобулярные белки закреплены в мембранах или свободно перемещаются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

**Липиды.** Это несколько типов соединений, объединенных общим свойством: они растворяются не в воде, а в жирах. К таким важным представителям липидов, как фосфолипиды и холестерин,

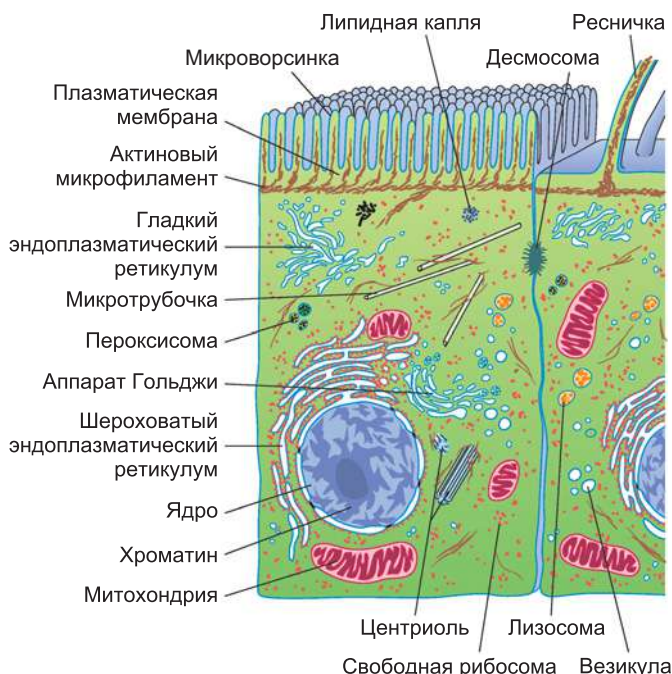
принадлежит примерно 2% общей клеточной массы. Вследствие своей нерастворимости в воде они объединяются в крупные структуры, создающие эффективные барьеры. Именно они образуют липидоподобную плазматическую мембрану, отделяющую клетку от внешней среды, а также разграничивают внутреннее пространство клетки на компартменты. Лишь благодаря таким полым функциональным образованиям, как эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и клеточное ядро, возможно упорядоченное осуществление метаболических процессов.

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

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



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



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

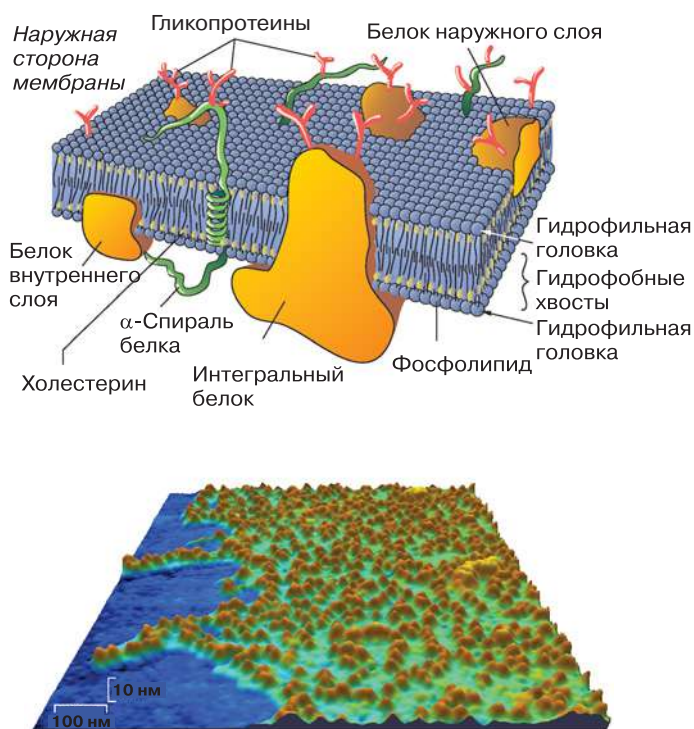


## Биомембраны

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

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

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



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

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

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

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

■ **Интегральные белки** пронизывают бислои мембраны насквозь, многие из них представляют собой структуры типа каналов (поры), через которые между внешним и внутриклеточным пространствами могут диффундировать в обоих направлениях молекулы воды или водорастворимые вещества, например ионы. Благодаря своим внутримолекулярным особенностям эти белковые каналы селективны, т. е. они пропускают вещества выборочно. Другие интегральные белки выполняют функции **молекул-переносчиков**. Они связывают и переносят вещества (например, сахара) через липидный слой, который иначе был бы для этих соединений непроницаем. Иногда транспорт направлен против диффузии, и тогда он называется **активным транспортом**. Основу его составляют интегральные мембранные белки — так называемые мембранные насосы (помпы). Поскольку активный транспорт потребляет энергию расщепления богатых энергией субстратов (таких как АТФ), белки-насосы одновременно являются ферментами (АТФазами).

■ **Периферические белки** прочно закреплены в мембране гидрофобными боковыми цепями своих молекул, пронизывая ее, но не насквозь. Большой частью они находятся на внутренней стороне клеточной мембраны, часто в непосредственной близости от интегральных белков

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

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

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

## Цитоплазма

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

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

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

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

### 1.1. «Укус» скорпиона

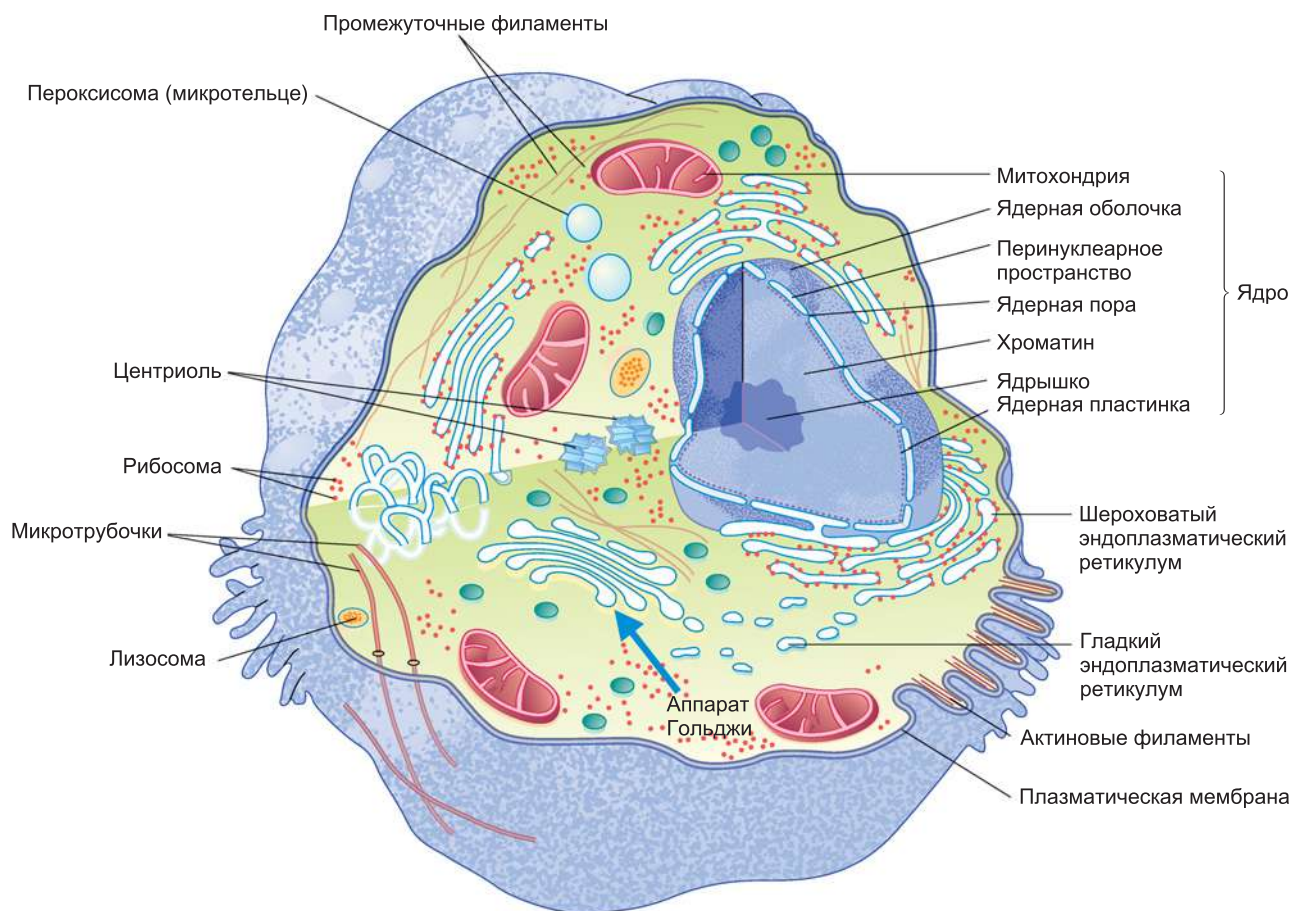
Студенты-медики 4-го семестра Райнер и Флориан, путешествуя по Сахаре, для защиты от ветра выбрали место ночлега у подножия большой песчаной дюны. Когда утром Флориан стал надевать ботинки, стоявшие возле его спального мешка, он внезапно ощутил резкий укол в ступню. Инстинктивно выдернув ногу из ботинка,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

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

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

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





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

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

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

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

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



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

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

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

### Ядро – библиотека клетки

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

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

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

низма, от часто делящихся клеток крови до очень редко делящихся мышечных клеток.

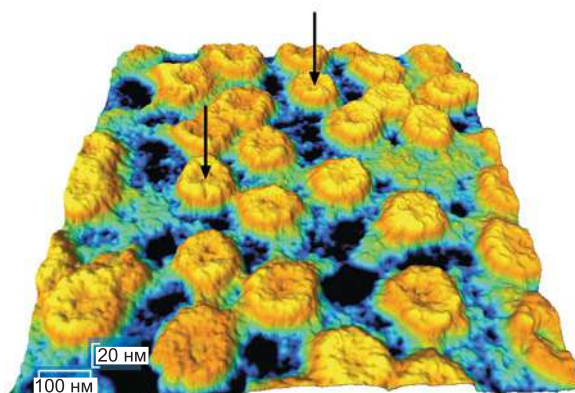
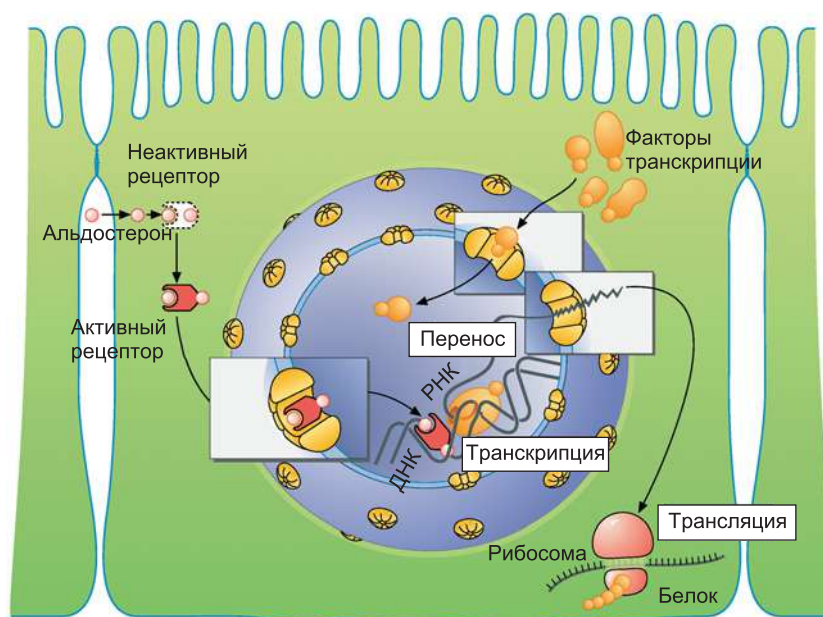
**Ядерная оболочка. Интерфазное ядро** окружено ядерной оболочкой, которая происходит от ЭР и остается соединенной с ним. Ядерная оболочка состоит из двух мембран; они всегда построены по тому же принципу, что и плазматическая мембрана (липидный бислой), и тесно примыкает к ядру. Между двумя слоями (внешней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

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

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

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

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



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

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

### Коротко

#### Состав клетки

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

## 1.2. Цитоскелет и клеточная динамика

### Каркас живой клетки

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

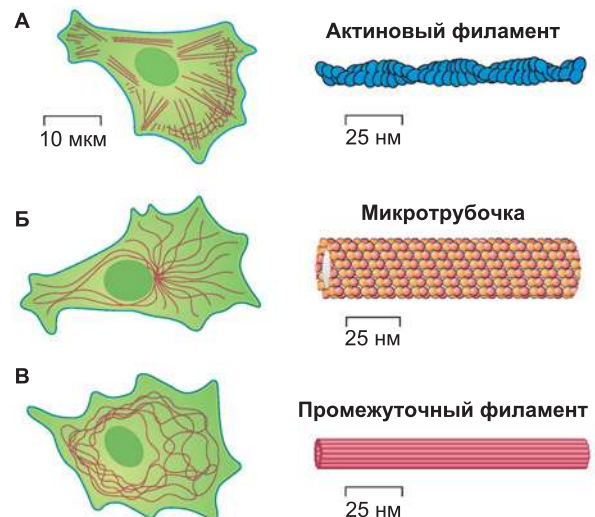
Цитоскелет включает в себя три основных компонента: **актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты (рис. 1.6)**.

**Актин.** Актиновые филаменты представляют собой двухцепочечные спиралевидные полимеры белка актина. Это гибкие структуры диаметром 4–9 нм в виде линейных пучков, двумерных сетей и трехмерных гелей. Хотя актиновые филаменты встречаются в клетке повсеместно, сосредоточены они непосредственно под клеточной мембраной, кортексом клетки. **Актиновые филаменты** определяют форму клетки и играют решающую роль

в **движении клеток**. Однако во взаимодействии актина с другими конструктивными элементами клетки участвует много **дополнительных (вспомогательных) белков**, в том числе **моторные белки**, которые перемещают либо органеллы вдоль филаментов, либо сами филаменты.

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

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



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



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

### 1.2. Отравление колхицином

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

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

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

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

### Моторные белки

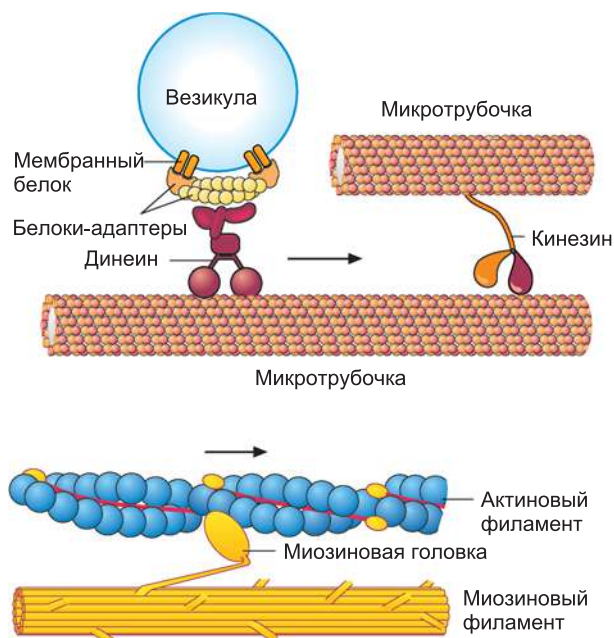
! Моторные белки ассоциированы с цитоскелетом и транспортируют необходимые материалы в определенные участки клетки; транспорт происходит с затратой энергии, которую поставляет АТФ.

**Молекулярные двигатели.** Моторные белки — замечательные в своем роде молекулы, связанные с цитоскелетом (рис. 1.7). Снабжаемые энергией АТФ, они передвигаются вдоль филаментов цитоскелета. Существуют десятки различных **моторных (двигательных) белков**. Они различаются тем, что связываются с филаментом лишь одного типа, движутся по клетке только в конкретных направлениях, транспортируют определенный материал. Одни моторные белки перемещают митохондрии, стопки

мембран аппарата Гольджи и секреторные везикулы на свойственные им места. Другие изменяют относительное расположение филаментов цитоскелета; в результате развивается механическое усилие, которое в конечном счете приводит к сокращению мышц, биению ресничек или делению клеток.

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

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



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

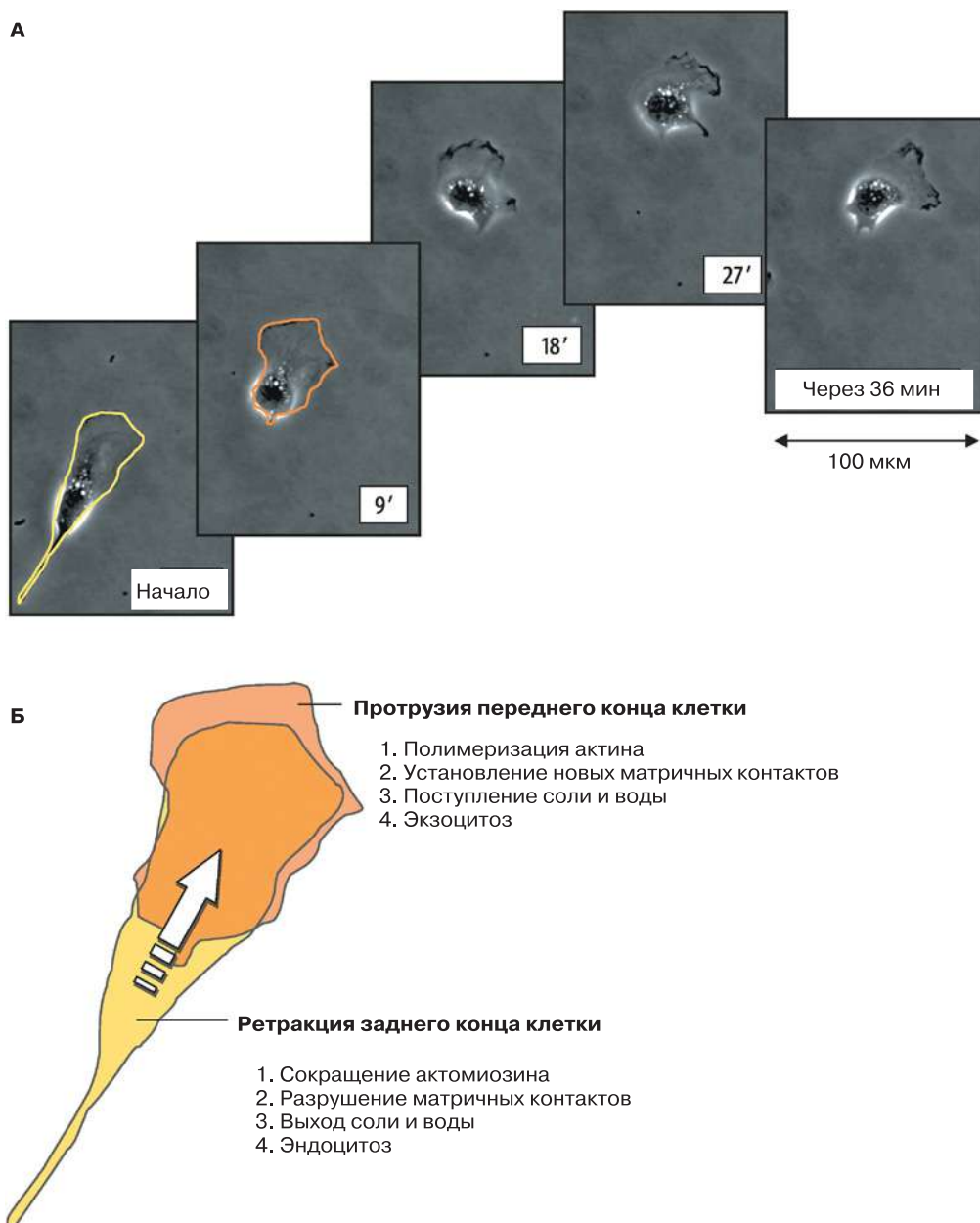
**Кинезин.** Моторный белок, который двигается вдоль **микротрубочек**. Его молекула несет две головки и сходна по своей структуре с мышечным миозином (миозином II). Кинезин принадлежит к обширному суперсемейству белков. Хвостовой регион большинства кинезинов имеет участок связывания для окруженных мембранами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

**Динеины.** Это самые крупные из известных к настоящему времени моторных белков. В семействе динеинов можно выделить две основные группы. Цитоплазматические динеины транспортируют

**везикулы** по клетке и закрепляют аппарат Гольджи в клеточном центре. Другие динеины осуществляют быстрое скольжение **микротрубочек** при биении ресничек, например в эпителии дыхательных путей. Динеины относятся к самым быстрым молекулярным моторам. Они способны передвигать микротрубочки со скоростью 14 мкм/с, тогда как кинезины обеспечивают скорость максимум 2–3 мкм/с.

### Перемещение клеток

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



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

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

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

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

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

- При временном локальном поступлении  $\text{Ca}^{2+}$ , других ионов и воды происходит разжижение богатого актином геля под клеточной мембраной, так что ламеллоподия обретает подвижность. Когда концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  снижается и вода выходит из клетки, актин полимеризуется и толкает ламеллоподию вперед.
- Одновременно на противоположном конце клетки плазматическая мембрана инвагинирует и от нее отпочковываются внутриклеточные **эндоцитозные везикулы**. Они транспортируются вдоль микротрубочек к передней части клетки, или «ведущему краю» (*leading edge*), где встраиваются в липидный бислой плазматической мембраны (*lipid flow*).
- В передней части клетки посредством специфических **транспортных механизмов** ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -антипорта,  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антипорта) поглощается  $\text{NaCl}$  вместе с водой. «Ведущий край» увеличивается в объеме и продвигается вперед.
- На противоположном, заднем, конце клетки ионы выходят из нее вместе с водой через **каналы**. При этом конец клетки укорачивается.

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

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

## Коротко

### Цитоскелет и клеточная динамика

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

### 1.3. Функциональные системы клетки

#### Процессы поглощения и выделения

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

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

- **Диффузия** — процесс, при котором вещество мигрирует в направлении более низкой его концентрации, т. е. со снижением энергии (упрощенное определение). Это может происходить с помощью **белков мембранных пор (белков-переносчиков)** или в случае жирорастворимых соединений путем перехода через липидный матрикс.
- **Активный транспорт** — так называется передвижение вещества в направлении более высокой его концентрации, т. е. с повышением энергии (упрощенное определение). Возможный механизм — перенос вещества через плазматическую мембрану (или мембраны других структур: лизосом, эндоплазматического ретикулума, ядра и т. д.) с помощью специфических интегральных мембранных белков (**насосов**) с затратой энергии (АТФ, ГТФ и т. д.). Такие транспортные механизмы пригодны в основном для неорганических ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  и т. д.) и для мелких органических молекул массой менее 100 кДа (например, глюкозы).

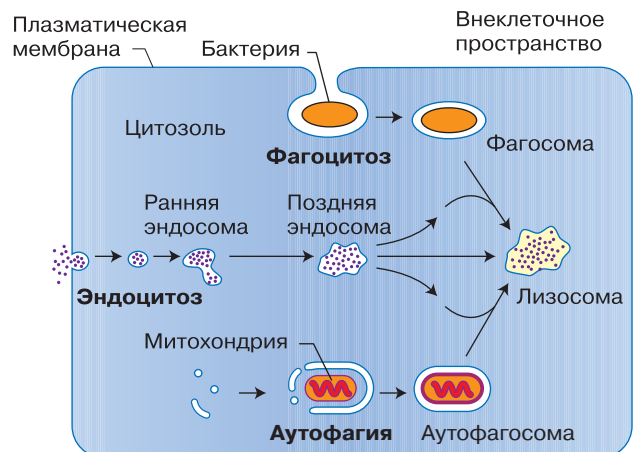
**Эндоцитоз.** Для проникновения в клетку крупных частиц необходим их полный охват (окаймление) клеточной мембраной. Этот процесс называется эндоцитозом (рис. 1.9). Существует два типа эндоцитоза.

- **Пиноцитоз** — поглощение очень мелких белковых молекул, которое постоянно происходит в большинстве клеток, но с наиболее высокой частотой — в специализированных клетках. Пример — **макрофаги**, в которых каждую минуту отпочковывается ~3% плазматической мембраны для получения внеклеточных соединений. Пиноцитозные везикулы достигают размеров не более 100–200 нм. Их можно визуализировать с помощью электронной микроскопии целой клетки (с высоким оптическим разрешением) либо методом флуоресцентной микроскопии (с низким оптическим разрешением) в живой клетке.
- **Фагоцитоз** — поглощение очень крупных структур (бактерий, целых клеток, отмерших тканей

и т. д.). К фагоцитозу способны лишь немногие клетки, а именно тканевые макрофаги и некоторые виды лейкоцитов крови. Бактерия или мертвая клетка сначала прикрепляется к специфическому мембранному рецептору фагоцита. Что касается **бактерий**, то их поверхность уже несет на себе антитела, которые служат «молекулярным посредником», обеспечивая соединение с клеточной поверхностью фагоцита. Это явление называют **опсонизацией**. Далее процесс идет так же, как при пиноцитозе (см. выше).

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

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



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

[ . . . ]



Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

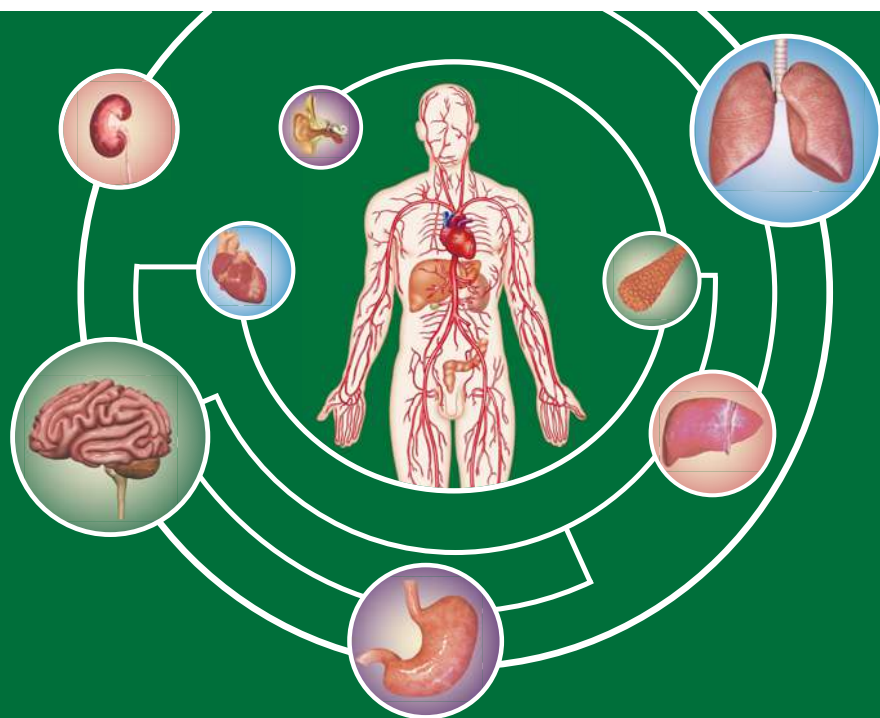
Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

*Краткое содержание 1-го тома*

- Общая физиология клетки
- Интегративные функции нервной системы
- Физиология чувств
- Регуляция вегетативных функций

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ



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

2

ФИЗИОЛОГИЯ  
ЧЕЛОВЕКА  
С ОСНОВАМИ  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ

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

# PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

## mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen  
und 85 Tabellen

**Mit herausnehmbaren Repetitorium**

 Springer

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

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

В двух томах

2

2-е издание, исправленное

Перевод с немецкого

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



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 612  
ББК 28.707.3+52.5  
Ф50

Переводчики:

К. Л. Тарасов, А. Ю. Головина, Д. И. Земледельцев

Редакторы перевода:

М. А. Каменская, В. М. Ковальзон, И. В. Филиппович, Т. В. Липина,  
В. Н. Егорова, Т. С. Филатова, Е. К. Селиванова

**Физиология человека** с основами патофизиологии : в 2 т.  
Ф50 Т. 2 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем.  
под ред. М. А. Каменской и др. — 2-е изд., испр. — М. : Лаборатория  
знаний, 2021. — 494 с. : ил.

ISBN 978-5-00101-303-7 (Т. 2)

ISBN 978-5-00101-301-3

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

Для студентов медицинских, биологических вузов, врачей различных специальностей.

УДК 612

ББК 28.707.3+52.5

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами.

Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

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

---

*Учебное издание*

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА  
с основами патофизиологии**

В двух томах

Том 2

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 16.06.20. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 62,00. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

---

ISBN 978-5-00101-303-7 (Т. 2)

ISBN 978-5-00101-301-3

Translation from the German language edition:  
Physiologie des Menschen edited by Robert F. Schmidt,  
Florian Lang, Manfred Heckmann

Copyright © Springer Medizin Verlag Heidelberg 1936, 1938, 1948,  
1955, 1956, 1960, 1964, 1966, 1971, 1973, 1976, 1977,  
1980, 1983, 1985, 1987, 1990, 1993, 1995, 1997, 2000,  
2005, 2007, 2011

Springer is a part of Springer Science + Business Media  
All Rights Reserved

© Лаборатория знаний, 2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

## V. Кровь и иммунная защита

### Глава 23. Кровь ..... 10

*Вольфганг Йелкманн*

Введение .....	10
23.1. Функции и состав крови .....	10
23.2. Плазма крови .....	11
23.3. Эритроциты .....	15
23.4. Лейкоциты .....	23
23.5. Тромбоциты .....	25
23.6. Остановка кровотечения и свертывание крови ..	27
23.7. Группы крови человека .....	34
Литература .....	37

### Глава 24. Иммунная система ..... 38

*Эрих Гульбинс, Карл С. Ланг*

Введение .....	38
24.1. Врожденный иммунитет .....	38
24.2. Приобретенный иммунитет .....	41
24.3. Патофизиология иммунной системы .....	48
Литература .....	49

## VI. Сердце и кровеносная система

### Глава 25. Электрофизиология сердца ..... 52

*Ханс-Михаэль Пипер*

Введение .....	52
25.1. Клетка рабочего миокарда в покое и в возбужденном состоянии .....	52
25.2. Проводящая система сердца .....	57
25.3. Электрокардиограмма .....	64
Литература .....	75

### Глава 26. Механика сердца ..... 76

*Юрген Даут*

Введение .....	76
26.1. Сердце как мышечный насос .....	76
26.2. Механизм Франка–Старлинга и закон Лапласа ..	79

26.3. Диаграмма работы сердца .....	84
26.4. Взаимодействие сердца и кровеносной системы ..	88
26.5. Регуляция силы сокращения сердца .....	92
26.6. Сердечная недостаточность .....	96
26.7. Исследование механики сердца у пациента .....	99
Литература .....	103

### Глава 27. Обмен веществ в сердце и коронарный кровоток ..... 104

*Андреас Дойссен*

Введение .....	104
27.1. Энергетический обмен миокарда .....	104
27.2. Субстраты и обмен веществ .....	106
27.3. Коронарный кровоток .....	108
Литература .....	110

### Глава 28. Кровообращение ..... 111

*Ральф П. Брандес, Руди Буссе*

Введение .....	111
28.1. Введение и механика кровотока .....	111
28.2. Свойства стенок сосудов и артериальная гемодинамика .....	116
28.3. Система низкого давления .....	121
28.4. Микроциркуляция .....	127
28.5. Нервная регуляция кровоснабжения .....	133
28.6. Компоненты базального сосудистого тонуса .....	136
28.7. Модуляция тонуса сосудов циркулирующими гормонами и вазоактивными пептидами .....	139
28.8. Эндотелий: центральный модулятор сосудистых функций .....	142
28.9. Синописис локальной и системной регуляции кровоснабжения .....	149
28.10. Механизмы долгосрочной регуляции .....	155
28.11. Адаптация системы кровообращения к меняющимся условиям .....	158
28.12. Малый круг кровообращения .....	164
28.13. Особенности кровообращения в различных органах .....	166
28.14. Измерение параметров кровообращения .....	169
Литература .....	171

**VII. Регуляция внутренней среды организма****Глава 29. Почки . . . . . 174***Флориан Ланг*

Введение . . . . .	174
29.1. Функции и строение почек . . . . .	174
29.2. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация . . . . .	178
29.3. Процессы транспорта в проксимальных канальцах . . . . .	184
29.4. Транспортные процессы в петле Генле и концентрирование мочи . . . . .	192
29.5. Транспортные процессы в дистальной части нефрона . . . . .	197
29.6. Нарушение процессов транспорта, влияние диуретиков, уролитиаз . . . . .	198
29.7. Метаболизм почек и протекающие в них биохимические процессы . . . . .	202
29.8. Регуляция функционирования почек . . . . .	203
29.9. Гормоны почек . . . . .	206
29.10. Важнейшие количественные характеристики функционирования почек . . . . .	210
Литература . . . . .	215

**Глава 30. Водный и электролитный обмен . . . . . 216***Понтус Б. Перссон*

Введение . . . . .	216
30.1. Водно-электролитный баланс . . . . .	216
30.2. Жидкость во внутриклеточном и межклеточном пространствах . . . . .	217
30.3. Регулирование выделения воды и соли . . . . .	223
30.4. Регулирование потребления воды и соли . . . . .	227
30.5. Нарушения водно-электролитного обмена . . . . .	230
30.6. Калиевый обмен . . . . .	233
Литература . . . . .	236

**Глава 31. Обмен кальция, магния и фосфора . . . . . 237***Флориан Ланг, Хайни Мурер*

Введение . . . . .	237
31.1. Физиологическое значение фосфата кальция . . . . .	237
31.2. Регулирование обмена фосфата кальция . . . . .	239
31.3. Кость . . . . .	243
31.4. Нарушения обмена фосфата кальция . . . . .	245
31.5. Магниевый обмен . . . . .	248
Литература . . . . .	249

**VIII. Процесс дыхания****Глава 32. Легочное дыхание . . . . . 252***Карл Кунцельманн, Оливер Тьюс*

Введение . . . . .	252
32.1. Основные механизмы, лежащие в основе процесса дыхания . . . . .	252

32.2. Вентиляция легких . . . . .	258
32.3. Механика дыхания . . . . .	263
32.4. Газообмен в легких . . . . .	274
32.5. Перфузия легких и артериализация крови . . . . .	279
Литература . . . . .	283

**Глава 33. Регуляция дыхания . . . . . 284***Дительм В. Рихтер*

Введение . . . . .	284
33.1. Дыхательный ритм . . . . .	284
33.2. Дыхательные центры . . . . .	288
33.3. Химический контроль дыхания . . . . .	294
33.4. Рефлекторный контроль дыхания . . . . .	299
Литература . . . . .	301

**Глава 34. Транспорт дыхательных газов . . . . . 302***Вольфганг Йелкман*

Введение . . . . .	302
34.1. Биофизические основы транспорта газа . . . . .	302
34.2. Гемоглобин . . . . .	304
34.3. Транспорт O <sub>2</sub> в крови . . . . .	305
34.4. Транспорт CO <sub>2</sub> в крови . . . . .	311
34.5. Зародышевый газообмен . . . . .	313
Литература . . . . .	314

**Глава 35. Кислотно-основной баланс . . . . . 315***Флориан Ланг*

Введение . . . . .	315
35.1. Уровень pH и его поддержание за счет буферов . . . . .	315
35.2. Регулирование pH . . . . .	319
35.3. Нарушения кислотно-основного баланса . . . . .	324
Литература . . . . .	327

**Глава 36. Кислород в тканях: субстрат, сигнал и повреждающий фактор . . . . . 329***Ульрих Пол*

Введение . . . . .	329
36.1. Потребность в кислороде . . . . .	329
36.2. Обеспечение ткани кислородом . . . . .	331
36.3. Последствия дефицита кислорода . . . . .	335
36.4. Кислород как сигнальная молекула . . . . .	340
36.5. Кислород как повреждающий фактор . . . . .	341
Литература . . . . .	344

**IX. Обмен веществ, работа, возраст****Глава 37. Питание . . . . . 346***Ханс К. Бизальски*

Введение . . . . .	346
37.1. Рацион питания . . . . .	346



37.2. Макронутриенты . . . . .	348	39.6. Терморегуляция в норме и при патологии . . . . .	425
37.3. Витамины . . . . .	352	Литература . . . . .	428
37.4. Макро- и микроэлементы . . . . .	355	<b>Глава 40. Спортивная физиология и физиология</b>	
Литература . . . . .	357	<b>труда . . . . .</b>	<b>429</b>
<b>Глава 38. Функции желудочно-кишечного тракта . . 358</b>		<i>Урс Бутелье</i>	
<i>Петер Вупель</i>		Введение . . . . .	429
Введение . . . . .	358	40.1. Мощность и производительность . . . . .	429
38.1. Общий обзор функций желудочно-кишечного		40.2. Продукция энергии . . . . .	430
тракта . . . . .	358	40.3. Аэробная и анаэробная нагрузка . . . . .	432
38.2. Секреция и моторика желудочно-кишечного		40.4. Физиологические адаптации к физической	
тракта . . . . .	362	активности . . . . .	436
38.3. Ротовая полость, гортань и пищевод . . . . .	366	40.5. Нагрузочные тесты . . . . .	443
38.4. Желудок . . . . .	370	40.6. Моторное обучение и тренировка . . . . .	446
38.5. Поджелудочная железа . . . . .	378	40.7. Усталость, истощение, перегрузка и отдых . . . . .	449
38.6. Печень и секреция желчи . . . . .	380	40.8. Допинг . . . . .	453
38.7. Тонкий кишечник . . . . .	387	Литература . . . . .	454
38.8. Толстый кишечник и прямая кишка . . . . .	390	<b>Глава 41. Старость и старение . . . . . 455</b>	
38.9. Абсорбция электролитов, воды, витаминов		<i>Томас фон Зглински</i>	
и железа . . . . .	392	Введение . . . . .	455
38.10. Переваривание и абсорбция питательных		41.1. Что такое старение? . . . . .	455
веществ . . . . .	397	41.2. Клеточные и молекулярные механизмы	
38.11. Интестинальные механизмы защиты		старения . . . . .	458
и кишечные бактерии . . . . .	403	41.3. Изменения органов в старости . . . . .	462
Литература . . . . .	406	41.4. Функциональные нарушения и болезни . . . . .	467
<b>Глава 39. Энергетический и тепловой баланс,</b>		41.5. Вмешательство в процесс старения . . . . .	468
<b>терморегуляция . . . . . 407</b>		Литература . . . . .	471
<i>Понтус Б. Персон</i>		<b>Приложение . . . . . 472</b>	
Введение . . . . .	407	<b>A1 Таблицы . . . . . 472</b>	
39.1. Энергетическая ценность питательных		<b>A2 Словарь сокращений . . . . . 488</b>	
веществ . . . . .	407	<b>A3 Единицы измерения и физиологические нормы 489</b>	
39.2. Энергетический обмен . . . . .	410		
39.3. Температура тела человека . . . . .	414		
39.4. Терморегуляция . . . . .	416		
39.5. Теплопродукция, теплоотдача . . . . .	419		

# V

## КРОВЬ И ИММУННАЯ ЗАЩИТА

---

**ГЛАВА 23. КРОВЬ**

**ГЛАВА 24. ИММУННАЯ СИСТЕМА**

# Глава 23

## Кровь

Вольфганг Йелкманн

### Введение

Пациент 40 лет с детства страдал болезнью почек и нуждался в проведении периодических процедур гемодиализа. После неудачной пересадки почки ему, несмотря на лечение андрогенами, требовалось переливание эритроцитов каждые 2–3 недели. На момент обследования он получил свыше 300 порций крови и имел положительную реакцию на ВИЧ. Он был одним из первых пациентов, которые стали принимать рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) для лечения угрожающей жизни анемии. Через несколько месяцев после начала курса рчЭПО показатели гемоглобина у него нормализовались и в дальнейшем сохранялись. Общее состояние больного улучшилось настолько, что он смог вернуться к своей прежней работе продавца.

### 23.1. Функции и состав крови

#### Функции крови

! Кровь — жидкая ткань, которая переносит клетки и растворенные вещества; наряду с прочими функциями, кровь важна для транспорта газов при дыхании, регуляции температуры и защиты от патогенов.

#### Транспортная функция

- Кровь участвует в транспорте различных молекул и клеток.
- Кровь связывает и переносит газы при дыхании, т. е.  $O_2$  от легких к периферическим тканям, а  $CO_2$  обратно к легким (гл. 34).
- Кровь переносит **питательные вещества** от мест их абсорбции или хранения к местам потребления; обратно она транспортирует **метаболиты**

к местам их дальнейшего использования или к органам выделения.

- Кровь **транспортирует** гормоны, витамины и минеральные вещества.
- Благодаря большой теплоемкости своего главного компонента — воды кровь распределяет **тепло**, выделяемое в процессе метаболизма, и обеспечивает теплоотдачу через кожу.

**Функция среды.** Химические и физические свойства крови при циркулировании по телу постоянно контролируются и при необходимости корректируются таким образом, что поддерживается гомеостаз. Это означает, что концентрации растворенных веществ, значение pH и температура поддерживаются на постоянном уровне.

**Свертываемость крови.** Кровь обладает важной способностью в процессе первичного и вторичного **гемостаза** противодействовать кровотечению за счет сворачивания и закупоривания поврежденных сосудов (разд. 23.6).

**Защитная функция.** Внедряющиеся в организм инородные тела и возбудители болезней обезвреживаются за счет растворимых белков, а также **белых кровяных телец**, или лейкоцитов, обладающих фагоцитарной активностью и образующих антитела (гл. 34).

#### Объем крови у человека и ее компоненты

! В организме взрослого человека примерно 5 л крови, состоящей преимущественно из плазмы и эритроцитов; кроме того, в крови присутствуют лейкоциты и тромбоциты.

**Объем.** У взрослого человека объем крови составляет 6–8% от массы тела, у ребенка — 8–9%. Таким образом, у взрослых объем крови достигает 3,5–5,5 л (**нормоволемия**). Увеличение этого показателя называют **гиперволемией**, а уменьшение — **гиповолемией**.

**Состав.** Кровь представляет собой мутноватую жидкость красного цвета. Она состоит из желтоватой жидкой **плазмы** (которая без фибриногена называется сывороткой) и суспендированных в ней красных кровяных телец (**эритроцитов**), белых кровяных телец (**лейкоцитов**) и кровяных пластинок (**тромбоцитов**). Анализ крови имеет большое значение в клинической диагностике, так как пробу крови легко получить, а ее состав и свойства при многих заболеваниях изменяются характерным образом.

**Гематокрит.** Доля **эритроцитов** в общем объеме крови называется гематокритом (Гкт). У здоровой взрослой **женщины** гематокрит составляет в среднем **0,42**, а у **мужчины** **0,47**. У новорожденных его значение примерно на 20% выше, а у маленьких детей на 10% ниже, чем у женщин.

■ ■ ■ **Определение Гкт.** Для определения Гкт (по Винтробу) относительно тяжелые эритроциты (из несвертывающейся пробы крови) отделяют от плазмы посредством центрифугирования в стандартизированных пробирках (пробирках для Гкт) при 1000 g в течение 1 мин (g – относительное ускорение гравитации). Центрифугирование приводит также к отделению более легких тромбоцитов и лейкоцитов, которые образуют тонкий беловатый слой между осажденными эритроцитами и плазмой. С помощью современных автоматических приборов для подсчета числа клеток (гематологических счетчиков) и аналитических устройств, исходя из среднего объема эритроцитов (*mean corpuscular volume*, MCV) и их концентрации подсчитывают Гкт. На основе особенностей реологических свойств эритроцитов устанавливают значения Гкт в отдельных органах. Кроме того, имеются различия между венозной (относительно высокий Гкт), артериальной и капиллярной кровью. Умножение значения Гкт, измеренного в локтевой вене, на 0,9 дает показатель, соответствующий среднему гематокриту цельной крови.

**Определение объема крови.** Зная средний гематокрит и объем плазмы крови (PV), можно вычислить объем крови (BV) по формуле  $BV = PV / (1 - 0,9 \times Hct)$ . PV может быть установлен методом разведения после внутривенной инъекции красителя (Evans blue), который связывается с белками плазмы или радиоактивно мечеными белками.

■ ■ ■ Гкт и вязкость крови. Относительно воды (ее вязкость равна 1) средняя вязкость крови здорового взрослого человека составляет 2,2 (1,9–2,6). Вязкость крови возрастает с повышением Гкт не прямо пропорционально (разд. 28.1). Поскольку сопротивление потока крови линейно возрастает с вязкостью, патологическое увеличение гематокрита ведет к перегрузке сердца и при определенных обстоятельствах к недостаточному кровоснабжению органов.

### Коротко

#### Функции и состав крови

Циркулирующая кровь — важная транспортная среда, снабжающая ткани  $O_2$ , питательными веществами и витаминами. Кроме того, транспортируя гормоны, кровь является важным каналом связи между органами.

Количество крови у взрослого человека достигает примерно 7% от массы тела, т. е. 4–6 л (нормоволемия). Кровь состоит из неклеточного компонента — **плазмы** (без фибриногена называется сывороткой) и форменных элементов. Более 99% массы последних составляют эритроциты, которые содержат красный пигмент гемоглобин и необходимы для транспортировки дыхательных газов. Доля эритроцитов в общем объеме крови обозначается как гематокрит. В среднем он составляет у женщин 0,42, а у мужчин 0,47. С увеличением гематокрита увеличивается **вязкость крови**.

## 23.2. Плазма крови

### Электролиты плазмы

! Плазма крови состоит из воды, белков и низкомолекулярных веществ; электролиты плазмы поддерживают осмотическое давление крови.

**Концентрации электролитов.** В табл. 23.1 дан обзор ионного состава плазмы крови. В норме концентрация отдельных ионов поддерживается в узких границах (**изоиония**). Концентрации  $Na^+$  и  $Cl^-$

**Таблица 23.1.** Средние значения концентрации электролитов и неэлектролитов в плазме крови человека

	г/л	мвал/л	ммоль/кг воды плазмы
<b>Электролиты</b>			
<i>Катионы</i>			
Натрий	3,27	142	152
Калий	0,16	4	4
Кальций	0,10	5	3
Магний	0,03	3	1,6
Всего		154	
<i>Анионы</i>			
Хлорид	3,65	103	110
Бикарбонат	1,65	27	29
Фосфат	0,10	2	1
Сульфат	0,05	1	1
Органические кислоты		5	
Белки	65–80	16	
Всего		154	
<b>Неэлектролиты</b>			
Глюкоза	0,7–1,1		5
Мочевина	0,40		7

обуславливают распределение воды в организме. Концентрация внеклеточного  $K^+$  существенно влияет на мембранный потенциал покоя электрически возбудимых тканей. Кальциевая фракция состоит примерно на 50% из свободного  $Ca^{2+}$ , остальная часть кальция преимущественно связана с белками (45%).

■ Мерой концентрации какого-либо вещества в растворе являются **молярность** (моль/л) и **нормальность** (моль-эквивалентов/л = моль × валентность/л). Чтобы учесть уменьшение реального объема раствора, часто в качестве меры концентрации используется **моляльность** (моль/кг растворителя). **Осмолярность** (осмоль/л) и **осмоляльность** (осмоль/кг растворителя) выражают концентрацию осмотически активных отдельных частиц в растворе.

**Осмотическое давление.** Нормальная осмоляльность плазмы крови составляет **280–296 мосмоль × кг воды**. До 96% осмотического давления плазмы крови дают неорганические электролиты, главным образом  $Na^+$  и  $Cl^-$ . **Осмотическое давление** составляет около 7,3 атм. (5600 мм рт. ст. = 745 кПа). Растворы, имеющие такое же осмотическое давление, что и плазма, называют **изотоническими**.

Осмотическое давление определяет водный обмен между клетками и межклеточным пространством. Гипотония внеклеточной жидкости приводит к **клеточному отеку** за счет проникновения в клетки воды. Напротив, гипертония вызывает уменьшение объема клеток.

### Свойства белков плазмы

! Молекулы белков создают коллоидно-осмотическое давление; некоторые белки плазмы выполняют транспортную функцию, другие являются ферментами или гормонами.

**Концентрация.** Концентрация белков в плазме в норме составляет **65–80 г/л**. Так называемый белок плазмы представляет собой смесь из нескольких тысяч разных белков.

**Создание коллоидно-осмотического давления.** Белки плазмы из-за своей незначительной молярной концентрации слабо влияют на осмотическое давление. Однако они важны для поддержания коллоидно-осмотического давления, или КОД (синоним **онкотическое давление**), которое определяет водный обмен между плазмой крови и интерстицием.

Белки плазмы из-за своего размера почти не могут проходить через стенки капилляров, в результате чего между плазмой крови и интерстицием возникает большой градиент концентрации белка (КОД 25 мм рт. ст. = 0,7 кПа). Снижение концентрации белка в плазме приводит к **интерстициальному отеку**.

■ Поэтому **растворы — заменители плазмы** обычно имеют такое же коллоидно-осмотическое давление, что и плазма крови. В качестве коллоидов в инфузионном растворе (растворе для вливания) используются преимущественно полисахариды (гидроксипроцетилкрахмал, декстран) и полипептиды (желатин).

**Транспортная функция.** Многие низкомолекулярные вещества в плазме связываются с белками неспецифически (например,  $Ca^{2+}$  с альбумином) или специфически ( $Fe^{3+}$  с трансферрином).

Большая поверхность белковой молекулы с ее многочисленными гидро- и липофильными участками связывания делает их особенно подходящими для транспортной функции. За счет связывания их липофильных групп с водонерастворимыми жироподобными веществами белки служат в качестве **солубилизаторов**.

**Буферная функция.** Белки, будучи **амфолитами**, способны связывать рН-зависимые ионы  $H^+$  и  $OH^-$  и участвуют в поддержании рН на постоянном уровне (разд. 35.1).

**Пул аминокислот.** Примерно в 3 л плазмы взрослого человека растворено около 200 г белков. Они представляют собой важный пул аминокислот.

**Защита от потерь крови.** Способность плазмы крови к свертыванию служит для защиты организма от потерь крови. В конце цепи определенных реакций, в которой участвует ряд факторов свертывания, ферментативно воздействующих друг на друга, происходит преобразование растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин (разд. 23.6).

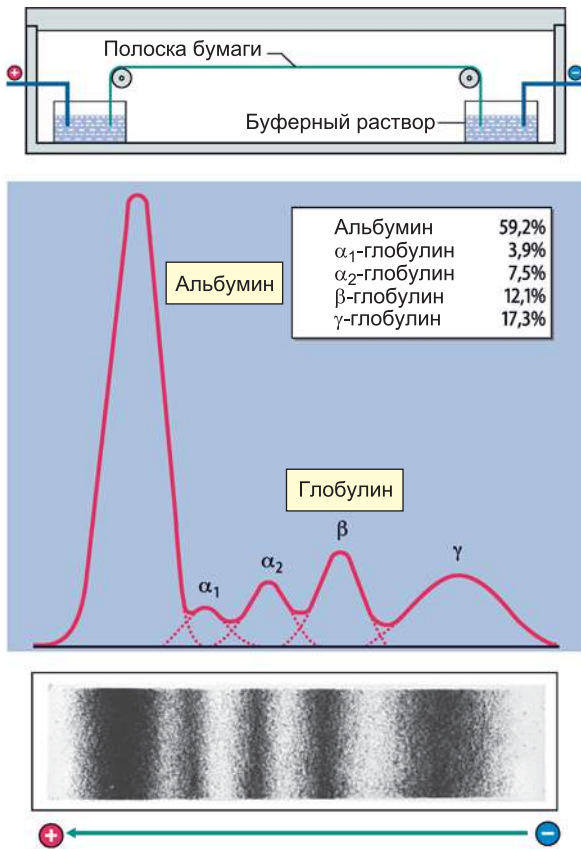
**Защитная функция.** Определенные белки плазмы (антитела, белки системы комплемента, белки острой фазы) служат для специфического или неспецифического распознавания и уничтожения патогенов (раздел 24.2).

### Фракции белков плазмы

! Крупные фракции альбумина, такие как  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины, различаются по электрофоретической подвижности; печень является главным местом образования белков плазмы, за исключением  $\gamma$ -глобулинов.

**Электрофорез.** **Электрофорез белков плазмы** используют в качестве важного средства диагностики, так как многие заболевания вызывают характерные изменения спектра белков (диспротеинемия). С помощью электрофореза можно выделить следующие крупные белковые фракции: **альбумин,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины (рис. 23.1)**. Альбумин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины образуются преимущественно в **печени**, тогда как  $\gamma$ -глобулин продуцируется плазматическими клетками лимфатической системы (разд. 24.2).





**Рис. 23.1.** Электрофореграмма сыворотки человека. Внизу окрашенная полоска бумаги, сверху — фотометрические кривые, процентные доли отдельных белковых фракций сыворотки и оборудование для электрофореза на бумаге

Под электрофорезом понимают разделение растворенных или суспендированных заряженных частиц в электрическом поле постоянного тока. Электролитная природа белковых молекул отчасти основана на способности к ионизации amino- и карбоксильных групп, которые, особенно в боковых цепях, несут электрические заряды, в зависимости от значения pH ( $-\text{NH}_3^+$  или  $-\text{COO}^-$ ). Еще важнее имидазольные группы гистидинов, заряд которых также зависит от pH. Скорость электрофоретической миграции белков в основном является функцией приложенного напряжения, величины и формы молекул и их электрического заряда, зависящего от того, насколько изоэлектрическая точка удалена от преобладающего в растворе значения pH. При нейтральной или щелочной реакции раствора белки движутся к аноду с различной скоростью (рис. 23.1).

### Альбумин

Молекулы альбумина обеспечивают примерно 80% коллоидно-осмотического давления; кроме того, они служат переносчиками многих органических и неорганических веществ.

**Концентрация.** Примерно 60% всех белков плазмы составляет альбумин (35–40 г/л; табл. 23.2), который продуцируется исключительно в печени. Имея молекулярную массу 69 кДа,

он является одним из самых маленьких в плазме. Благодаря своей высокой концентрации альбумин обеспечивает почти 80% коллоидно-осмотического давления. При многих патологиях концентрация альбумина снижается, особенно при воспалительных заболеваниях, а также при повреждении печени и почек.

**Транспортная функция.** Большая общая поверхность позволяет молекулам альбумина особенно легко транспортировать вещества в крови. С альбумином связываются катионы (прежде всего  $\text{Ca}^{2+}$ ), билирубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и некоторые посторонние для организма вещества, например пенициллин, сульфонамиды и ртуть. Так, только одна молекула альбумина может связывать 25–50 молекул билирубина.

### Глобулины

$\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -Глобулины служат специфическими переносчиками гормонов, липидов и минеральных веществ;  $\gamma$ -глобулины — это растворимые антитела.

**$\alpha_1$ -Глобулины.** К этой фракции относятся различные гликопротеины, которые имеют разветвленные углеводные боковые цепи, состоящие преимущественно из гексоз и гексозамина.

Важными представителями являются (табл. 23.1):

- $\alpha$ -липопротеины, транспортирующие липиды (ЛПВП, липопротеины высокой плотности);
- глобулин, связывающий тироксин;
- глобулин, связывающий витамин  $\text{B}_{12}$  (транскобаламин);
- глобулин, связывающий билирубин;
- глобулин, связывающий кортизол (транскортин).

**$\alpha_2$ -Глобулины.** Представителями этой фракции являются гаптоглобин, функция которого состоит в связывании свободного гемоглобина, и обладающий окислительным действием церулоплазмин.

**$\beta$ -Глобулины.** Представителями этой фракции являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые служат растворителями и переносчиками веществ, нерастворимых в воде. Повышенная концентрация ЛПНП провоцирует развитие коронарной болезни сердца и закупорку периферических артерий. С  $\beta$ -фракцией глобулинов при электрофорезе перемещаются также металло-связывающие белки, в том числе трансферрин, служащий для транспорта железа. Этот металлопротеин может связывать два атома железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ) на молекулу и представляет собой транспортную форму железа. В норме насыщение сыворотки железом в форме трансферрина составляет только 30% (1 мг  $\text{Fe}^{3+}$ /1 л сыворотки). **С-реактивный белок (СРБ)** интенсивно синтезируется при воспалительных заболеваниях и представляет собой

Таблица 23.2. Белковые фракции плазмы крови человека

Белковые фракции, обнаруженные методом		Средняя концентрация		ММ	IP	Физиологическая роль
электрофореза	иммуноэлектрофореза	г/л	мкмоль/л	кДа		
Альбумин	Преальбумин (транстиреин)	0,3	4,9	61	4,7	Связывание тироксина
	Альбумин	40	579	69	4,9	Коллоидно-осмотическое давление, функция переноса; пул аминокислот
$\alpha_1$ -Глобулины	Кислый $\alpha_1$ -гликопротеин	0,8	18,2	44	2,7	Продукт деградации тканей?
	$\alpha_1$ -Липопротеин (HDL)	3,5	17,5	200	5,1	Транспорт липидов (преимущественно фосфолипидов)
$\alpha_2$ -Глобулины	Церулоплазмин	0,3	1,9	160	4,4	Оксидазная активность, связывание меди
	$\alpha_2$ -Макроглобулин	2,5	3,1	820	5,4	Ингибирование плазмينا и протеазы
	$\alpha_2$ -Гаптоглобин	1	11,8	85	4,1	Связывание гемоглобина в плазме
$\beta$ -Глобулины	Трансферрин	3	33,3	75–80	5,8	Транспорт железа
	$\beta$ -Липопротеин (ЛПНП)	5,5	0,3–1,8	$3 \cdot 10^3$ – $2 \cdot 10^4$	—	Транспорт липидов (преимущественно холестерина)
	Фибриноген	3	8,8	340	5,8	Свертывание крови
$\gamma$ -Глобулины (иммуноглобулины)	IgG	12	76,9	156	5,8	Антитела против бактериальных антигенов и чужеродного белка
	IgA	2,4	16	150	7,3	
	IgM	1,2	1,3	960		Агглютинины

ММ — молекулярная масса; IP — изоэлектрическая точка; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

классический белок острой фазы. Повышенная концентрация СРБ свидетельствует об остром или хроническом инфекционном (бактериальном) или воспалительном процессе.

**$\gamma$ -Глобулины.** Эта очень гетерогенная фракция включает крупные антитела, или иммуноглобулины (Ig), которые медленнее всего перемещаются при электрофорезе. По химическому строению различают пять классов Ig. В плазме крови присутствуют главным образом IgG, IgA и IgM (табл. 23.2).

### Соотношение альбумин/глобулин

**!** Альбумины и глобулины постоянно синтезируются в организме; при воспалительных заболеваниях увеличивается относительная доля глобулинов, что проявляется в увеличении скорости оседания эритроцитов.

**Образование и обновление белков плазмы.** При нормальном питании за 24 ч заново образуется

примерно 0,2 г альбумина и 0,2 г глобулина на 1 кг массы тела. Время полужизни альбумина составляет в среднем 19 дней, тогда как для отдельных глобулинов оно очень различно (для  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, IgA и IgM — 4–8 дней, для IgG — 20–25 дней). Для глобулинов характерны выраженные колебания в преобладающем типе и количестве, так как они в больших количествах образуются почти при всех, особенно воспалительных, заболеваниях. Общее количество белков плазмы остается, как правило, неизменным, так как увеличение доли глобулинов сопровождается примерно равным уменьшением концентрации альбумина, поэтому снижается лишь соотношение альбумин/глобулин.

**Скорость оседания эритроцитов.** Эритроциты оседают в несвертывающемся неподвижном образце крови, так как их удельный вес (1,096) больше, чем у плазмы (1,027). Однако они оседают медленно, так как взаимно отталкиваются из-за отрицательного поверхностного заряда. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составляет у здоровой женщи-

ны 6–11 мм/ч, у здорового мужчины — 3–9 мм/ч. СОЭ зависит от состава белков плазмы. Снижение соотношения альбумин/глобулин сопровождается повышением СОЭ.

**Повышение СОЭ.** СОЭ повышается при бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (разд. 24.3) и усиленном разрушении тканей (например, при опухолях). Сопутствующие воспалительные процессы ведут к усиленному образованию таких высокомолекулярных глобулинов, как фибриноген,  $\gamma$ -глобулины и белки острой фазы (см. 23.3), которые в качестве так называемых агломеринов вызывают слипание эритроцитов. Агломераты оседают быстрее, чем соответствующее число отдельных клеток.

■ **Определение СОЭ.** Определение СОЭ. При использовании стандартного метода Вестергрена из локтевой вены берут 1,6 мл крови 2-миллилитровым шприцом, содержащим 0,4 мл антикоагулянта цитрата натрия. Кровь переносят в градуированную пробирку объемом 200 мл и диаметром 2,5 мм, которую фиксируют в вертикальном положении. Высота супернатанта, свободного от эритроцитов, измеряется через 1 ч (= СОЭ).

На СОЭ влияют различные **отрицательные факторы**. Снижение гематокрита за счет уменьшения **вязкости крови** приводит к повышению СОЭ, а увеличение гематокрита — к снижению. Изменения формы эритроцитов, например при **серповидно-клеточной анемии**, или их неодинаковая форма (**пойкилоцитоз**, например при злокачественной анемии), затрудняют их слипание, что приводит к снижению СОЭ. **Стероидные гормоны** (эстроген, глюкокортикоиды) и **фармакологические препараты** (например, салицилаты) ускоряют СОЭ пока еще неизвестным способом.

### Транспортирующие компоненты плазмы

! Плазма крови — транспортная среда для питательных веществ, витаминов, микроэлементов и продуктов обмена веществ.

**Питательные вещества, витамины и микроэлементы.** Среди питательных веществ, переносимых кровью, преобладают липиды. Их концентрация (в норме 4–7 г/л) может после приема жирной пищи подниматься столь высоко (до 20 г/л), что плазма выглядит молочно-белой (**липидемия**). Примерно 80% липидов присутствует в форме глицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина, связанных с глобулином (липопротеинов), тогда как жирные кислоты, не связанные в сложные эфиры, преимущественно образуют комплексы с альбумином.

Концентрация свободной глюкозы (независимо от ее поглощения и потребления) поддерживается на относительно постоянном уровне 0,8–1,2 г/л (4–7 ммоль/л). Аминокислоты в плазме присутствуют в средней концентрации 0,04 г/л. Витамины (разд. 37.3) и микроэлементы (разд. 37.4) транспортируются в свободной форме или будучи связанными с белком.

**Продукты обмена веществ.** Среди промежуточных продуктов по количеству преобладает молочная кислота. Ее концентрация в плазме (в норме 1–2 ммоль/л) повышается при недостатке кислорода и интенсивной мышечной работе. К метаболитам, подлежащим выведению из организма, относятся мочевины, креатинин, мочевины, билирубин и аммиак. Они содержат азот и выводятся с мочой. При нарушении функций почек их концентрация в плазме повышается.

### Коротко

#### Плазма крови

В 1 л плазмы крови человека содержится примерно 900–910 г воды, 65–80 г белков и 20 г низкомолекулярных веществ. Удельный вес плазмы составляет 1,025–1,029. В плазме артериальной крови рН в норме равен 7,4. В плазме венозной крови рН имеет разное значение в зависимости от метаболической активности и сдвинут в сторону кислой реакции.

С **альбумином** связано 80% коллоидно-осмотического давления плазмы. Кроме того, как и  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулины, он служит в качестве переносчика.  **$\gamma$ -Глобулины** выполняют специфические защитные функции. Изменения соотношения белковых фракций плазмы могут быть выявлены с помощью электрофореза или на основе СОЭ.

Плазма содержит энергетические липиды, углеводы и аминокислоты. При приеме пищи концентрация этих веществ может резко возрастать. Некоторые вещества (например, молочная кислота) повторно поглощаются из плазмы клетками. Азотсодержащие продукты обмена веществ выводятся из организма почками.

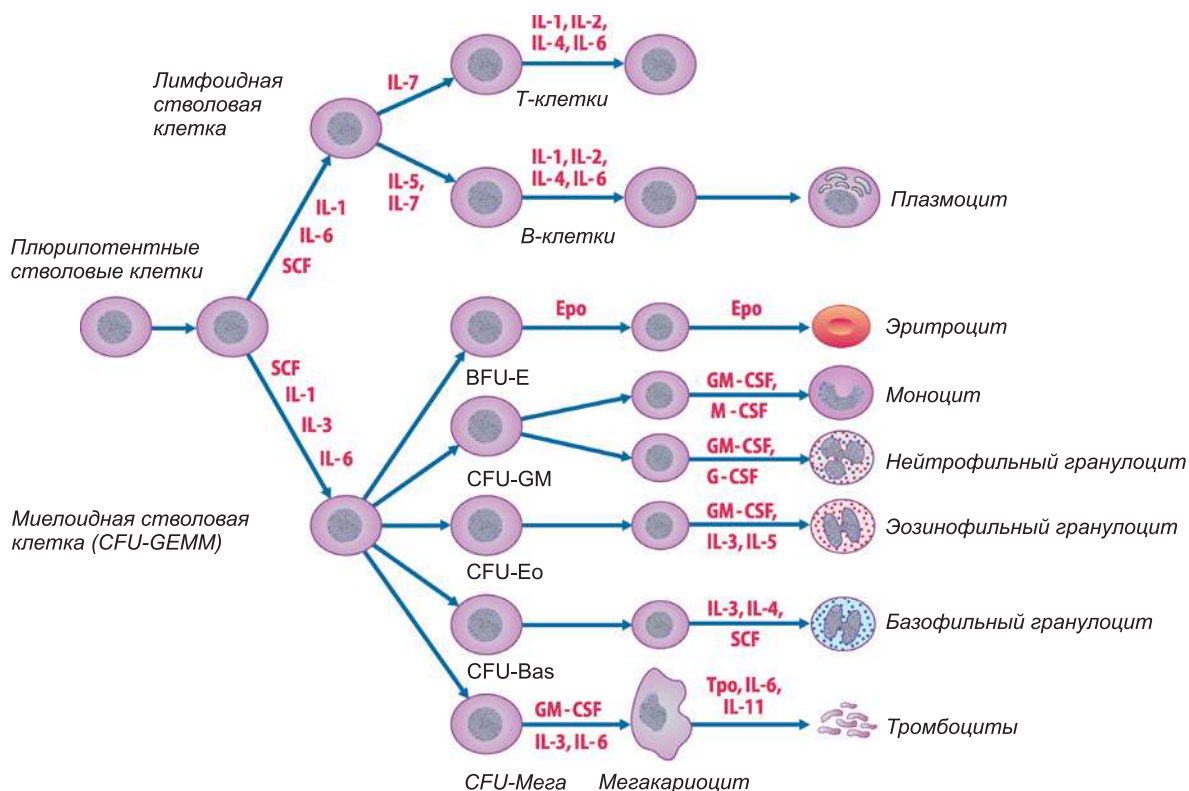
## 23.3. Эритроциты

### Гемопоз

! Все форменные элементы крови развиваются из общих стволовых клеток; гемопоз регулируется специфическими факторами роста и гормонами.

**Стволовые клетки.** Клетки крови имеют ограниченный срок жизни, который может составлять несколько часов (нейтрофилы), несколько месяцев (эритроциты) или много лет (лимфоцитарные клетки памяти). Состарившиеся клетки заменяются более молодыми. Процесс образования молодых клеток крови называют **гемопозом** (греч. *haima* — кровь; *poiein* — делать). **Генеалогическое дерево клеток крови (рис. 23.2)** показывает, что они развиваются из **плюрипотентных гемопозитических стволовых клеток**. Стволовые клетки обладают способностью к делению и, следовательно, самообновлению (**ауторепродукции**), что поддерживает их постоянное существование. Помимо это-





**Рис. 23.2.** Схема генеалогического дерева гемопоэза. На многих этапах пролиферации в костном мозге и лимфатических органах клетки крови возникают как потомки небольшого числа плюрипотентных стволовых клеток ( $CD34^+$ -клетки). Специфические факторы роста (IL — интерлейкин; SCF — фактор стволовых клеток; CSF — колониестимулирующие факторы; Еро — эритропоэтин; Тро — тромбопоэтин) управляют скоростью пролиферации и дифференцированием предшественника (BFU, *burst forming unit* — бурстообразующая единица; CFU, *colony forming unit* — единица, образующая колонии) гранулоцитов (G), моноцитов (M), мегакариоцитов (M, Mega) и эритроцитов (E)

го, они дают более дифференцированных потомков. Среди их прямых потомков различают **миелоидные** и **лимфатические клетки**.

Гемопоэтические стволовые клетки в клинической практике часто называют  $CD34^+$ -клетками (от англ. *cluster of differentiation*, что указывает на наличие у них определенных, обозначаемых числами мембранных белков). С использованием антител против белка  $CD34$  можно накапливать гемопоэтические стволовые клетки для **трансплантации стволовых клеток**. Стволовые клетки также характеризуются **пластичностью**, т. е. могут давать начало не только мезодермальным (кровяным) клеткам, но и эндо- и эктодермальным клеткам. При лечении стволовыми клетками делается попытка путем пересадки собственных стволовых клеток (аутологичная трансплантация) восстановить поврежденные ткани (например, в мозге или в сердце).

**Клетки-предшественники.** За миелоидными и лимфоидными стволовыми клетками следуют более специализированные клетки-предшественники. На ранних стадиях развития они морфологически не дифференцированы — все выглядят похожими на лимфоциты. Клетки-предшественники дают на-

чало колониям более дифференцированных клеток (отсюда название «колониеобразующие единицы», КОЕ). Обозначение **КОЕ-ГЕММ** свидетельствует о том, что из них вырастает клеточная колония, состоящая из многих гранулоцитов (Г), эритроцитов (Е), моноцитов (Н) и мегакариоцитов (Н).

**Гемопоэтические факторы роста.** Пролиферация и дифференцировка стволовых клеток и клеток-предшественников регулируются различными факторами роста. Некоторые из них представляют собой настоящие гормоны и вырабатываются в отдаленных от костного мозга органах, таких как почки и печень, другие — **цитокины** — образуются локально гемопоэтическими клетками, фибробластами и эндотелиальными клетками (см. Приложение, табл. А5). Знание факторов роста существенно важно для клинической практики, так как некоторые — **полученные с помощью методов генной инженерии** — используются в качестве средств лечения. Среди важнейших средств, назначаемых в качестве лекарственных препаратов, — рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рчГ-ксФ).

### Число, форма и размер эритроцитов

! Эритроциты — безъядерные двояковогнутые диски диаметром около 7,5 мкм. В среднем на 1 л крови приходится  $4,8 \times 10^{12}$  эритроцитов у женщин и  $5,3 \times 10^{12}$  у мужчин.

#### 23.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пул гемопоэтических стволовых  $CD34^+$  клеток в костном мозге в норме способен на протяжении всей жизни продуцировать достаточное число клеток-предшественников, из которых образуются различные клетки крови. Эта способность утрачивается, когда пациентам со злокачественными заболеваниями, такими как лейкозы (рак крови) или лимфомы, назначают химические препараты в высоких дозах, возможно, в сочетании с радиотерапией, поскольку при этом уничтожаются стволовые клетки.

Их потеря может быть компенсирована внутривенным введением новых стволовых клеток, которые заселяют в костный мозг (*homing*) и регенерируют гемопоэтическую ткань. Трансплантация может осуществляться аутологично, когда в распоряжении имеются здоровые криоконсервированные стволовые клетки самого пациента. При аллогенной трансплантации клетки берут от другого человека, который должен иметь сходные HLA-маркеры (человеческие лейкоцитарные антигены), чтобы предотвратить реакцию иммунокомпетентных клеток донора (реакция трансплантата против хозяина) на здоровые ткани реципиента. Однако интересно, что трансплантированные чужеродные лейкоциты также могут разрушать лейкоэмические клетки реципиента.

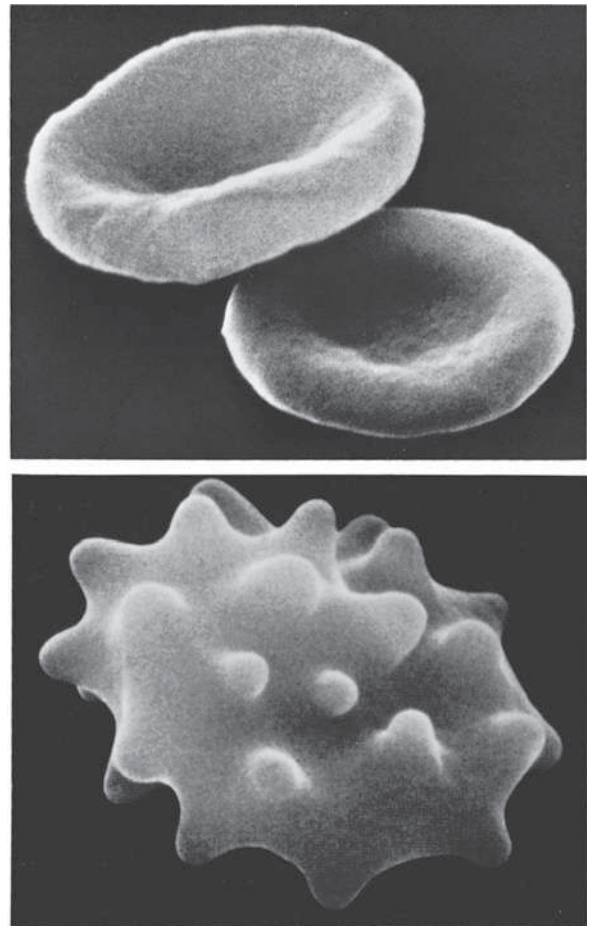
Ранее красный костный мозг, полученный из тазовых костей, трансплантировали (ТКМ) или использовали для получения стволовых клеток. В прежнее время предпочтение отдавали трансплантации стволовых клеток периферической крови (ТПСК), которая менее болезненна для донора. Поскольку в норме в крови циркулирует мало стволовых клеток, за несколько дней до взятия материала донору вводят Г-КСФ, что стимулирует выход стволовых клеток из костного мозга (мобилизацию стволовых клеток). Стволовые клетки выделяют из крови донора в системе рециркуляции путем многочасового процесса (аферез). Третий вариант, который особенно подходит для детей, — это трансплантация стволовых клеток из пуповинной крови новорожденного.

**Количество эритроцитов.** Большинство форменных элементов крови — это эритроциты (по объему > 99%), которых в 1 л крови у женщин в среднем насчитывается  $4,8 \times 10^{12}$ , а у мужчин  $5,3 \times 10^{12}$  (табл. 23.2). Наряду с водой главным компонентом

эритроцитов является красный пигмент крови гемоглобин, связывающий  $O_2$  (разд. 34.2).

За детские годы концентрация эритроцитов изменяется. У новорожденных она высокая ( $5,5 \times 10^{12}/л$ ) вследствие внутриутробной гипоксии (разд. 34.5), кроме того, при рождении кровь проходит через плаценту в кровеносную систему ребенка и при этом сильно обезвоживается. В последующие месяцы эритроциты плода погибают, поскольку они чувствительны к окислительному стрессу из-за поступающего от легких кислорода. Формирование эритроцитов не поспевает за гибелью фетальных эритроцитов, вследствие чего имеет место снижение их концентрации на 3-м месяце жизни примерно до  $3,5 \times 10^{12}/л$ . У детей дошкольного и школьного возраста отмечается несколько меньшая концентрация эритроцитов, чем у взрослых женщин.

**Форма.** Эритроциты человека — безъядерные двояковогнутые диски, средний диаметр которых составляет 7,5 мкм, а максимальная толщина (с края) 2 мкм (рис. 23.3). По сравнению с шаро-



**Рис. 23.3.** Формы эритроцитов. Вверху: двояковогнутая дисковидная форма нормальных эритроцитов. Внизу: шиповатая форма (как плод дурмана, эхиноцит), которая встречается, в частности, при внесении эритроцитов в гипертонический солевой раствор (По данным: Bessis, 1974.)

видной уплощенная форма увеличивает площадь поверхности. Это облегчает газообмен при дыхании (разд. 34.1), так как диффузионная поверхность большая, а диффузионный путь короткий. Кроме того, плоские гибкие эритроциты могут при прохождении через узкие и изогнутые участки капилляров легко менять свою форму. Гибкость эритроцитов уменьшается с возрастом. Она также меньше у аномально деформированных эритроцитов, например, у **эллиптоцитов**, **сфероцитов** (шаровидных) или **серповидных клеток** (см. 23.3), поэтому они часто застревают в красной пульпе селезенки, где затем деградируют.

**Размер.** Средний объем эритроцитов (MCV, *mean corpuscular volume*) составляет 85 фемтолитров (нормоцит). Аномально крупные эритроциты называют **макроцитами** (например, при злокачественной анемии), а аномально мелкие — **микроцитами** (например, при недостатке железа). При одновременном наличии макро- и микроцитов говорят об **анизоцитозе**. Если эритроциты обладают аномальной формой, то имеет место **пойкилоцитоз**

**Таблица 23.3.** Показатели крови у взрослого человека

Параметры		Нормальное значение (пределы)	Единица*
Эритроциты	♀	4,8 (4,0–5,2)	$10^{12}/\text{л}$
	♂	5,3 (4,6–5,9)	$10^{12}/\text{л}$
Ретикулоциты		0,07 (0,02–0,13)	$10^{12}/\text{л}$
Гематокрит	♀	0,42 (0,37–0,47)	
	♂	0,47 (0,40–0,54)	
Гемоглобин	♀	140 (120–160)	г/л
	♂	160 (140–180)	г/л
MCV		85 (80–96)	
MCH		30 (27–34)	
MCHC		340 (300–360)	
<b>Лейкоциты</b>		7 (4–10)	
Гранулоциты		4,4 (2,5–7,5)	$10^9/\text{л}$
	– нейтрофильные	4,2 (2,5–7,5)	$10^9/\text{л}$
	– эозинофильные	0,2 (0,04–0,4)	$10^9/\text{л}$
	– базофильные	0,04 (0,01–0,1)	$10^9/\text{л}$
Моноциты		0,5 (0,2–0,8)	$10^9/\text{л}$
Лимфоциты		2,2 (1,5–3,5)	$10^9/\text{л}$
<b>Тромбоциты</b>		250 (150–400)	$10^9/\text{л}$

\* В клинической практике:  $10^{12} = \text{T}$  — тера,  $10^9 = \text{Г}$  — гига

(например, при злокачественной анемии или талассемии).

**Картина красной крови.** Наряду с гематокритом, концентрацией гемоглобина, числом кровяных клеток и MCV, к основополагающим параметрам крови (табл. 23.3) относятся среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH, *mean corpuscular hemoglobin*) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*). MCH показывает рассчитанную среднюю массу гемоглобина в отдельном эритроците (30 пг — нормохромная, > 34 пг — гиперхромная, < 27 пг — гипохромная).

Значение MCHC даже у больных редко отклоняется от нормы (на  $300\text{--}360 \text{ г} \times 1 \text{ л}^{-1}$ ).

■ ■ ■ **Подсчет эритроцитов.** Определение числа эритроцитов с помощью микроскопа и **счетной камеры** в настоящее время практически не производится. Вместо этого для подсчета клеток используют **автоматические анализаторы**. В этом случае концентрация эритроцитов в разведенной суспензии определяется либо по степени рассеивания проходящего лазерного луча (проточная цитометрия), либо по изменению электрической проводимости при прохождении клеток через тонкую трубочку. Анализаторы рассчитывают гематокрит, MCV, MCH и MCHC.

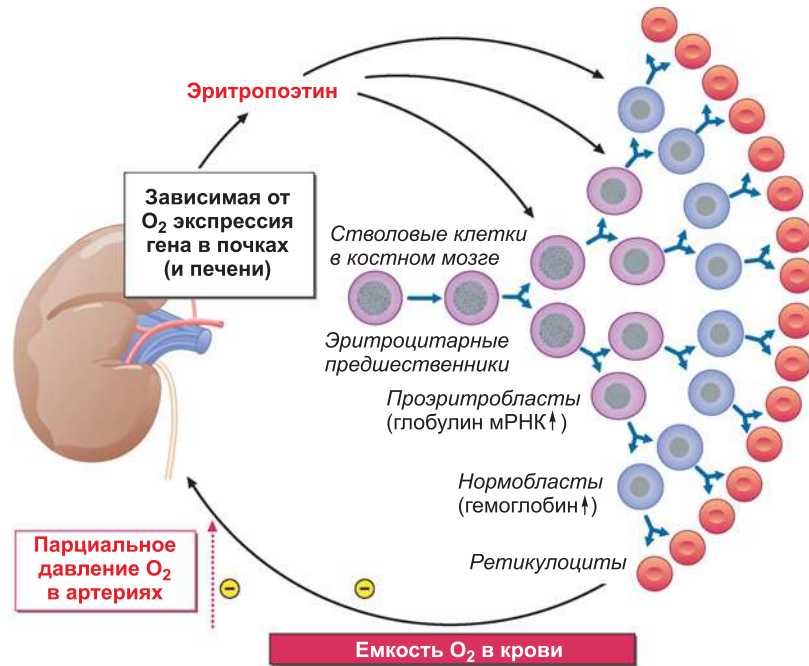
### Эритропоэз

! Формирование эритроцитов контролируется гормоном эритропоэтином, основным источником которого служат почки; экспрессия гена эритропоэтина усиливается при тканевой гипоксии.

**Жизненный цикл эритроцитов.** Эритроциты образуются в гемопоэтических тканях, т. е. в желточном пузыре (до 6-й недели после зачатия) у эмбриона, у плода — в печени (с 6-й недели и до рождения) и селезенке (с 15-й недели и до рождения) и, наконец (с 18-й недели), в красном костном мозге плоских и коротких костей (почти исключительно со 2-го месяца после рождения). Среди **предшественников эритроцитов** различают клетки нескольких стадий дифференцировки и созревания (в том числе КОЭ-Э и эритробласты) от миелоидных стволовых клеток до молодых безъядерных эритроцитов, которые выходят из костного мозга как ретикулоциты (рис. 23.2). Эритроциты циркулируют в крови 100–120 дней. Затем они разрушаются фагоцитирующими клетками в костном мозге, печени и селезенке. Примерно 0,8% из  $2,5 \times 10^{13}$  эритроцитов взрослого человека обновляются за 24 ч. Это означает, что образование эритроцитов (эритропоэз) происходит со скоростью  $1,6 \times 10^8$  эритроцитов в минуту.

**Регуляция.** После кровопотери или при заболеваниях, сопровождающихся снижением продолжительности жизни эритроцитов, скорость эритропоэза может увеличиваться. Эффективным стимулом





**Рис. 23.4.** Регуляция эритропоэза. Синтез гормона эритропоэтина в почках зависит от снабжения O<sub>2</sub> (по принципу обратной связи) и стимулирует рост предшественников эритроцитов в костном мозге, что приводит к повышению концентрации эритроцитов в крови (и следовательно, кислородной емкости крови)

при этом является снижение парциального давления O<sub>2</sub> в ткани (**тканевая гипоксия**). В таких условиях в плазме можно обнаружить эритропоэтин (Еро) — гликопротеиновый гормон (30 кДа; 165 аминокислот, 40% углеводов), который специфически усиливает эритропоэз.

**Эритропоэтин** образуется прежде всего в **почках**, а именно в перитубулярных фибробластоподобных клетках. При недостатке O<sub>2</sub>, например, в результате кровопотери или при нахождении на большой высоте над уровнем моря, увеличивается образование эритропоэтина (рис. 23.4). В небольших количествах эритропоэтин образуется также в других органах (печени, головном мозге). В **эмбриональный период** основным местом синтеза этого гормона является **печень**.

**HIF-2.** Экспрессия гена эритропоэтина стимулируется индуцируемым гипоксией фактором транскрипции 2 (HIF-2), который стабилизируется недостатком O<sub>2</sub>. HIF-2 и его изоформа HIF-1 активируют множество генов, продукты трансляции которых защищают организм от недостатка O<sub>2</sub> и глюкозы (в дополнение к эритропоэтину: фактор роста эндотелия сосудов VEGF, различные гликолитические ферменты и мембранные транспортеры глюкозы).

**Действие эритропоэтина.** Эритропоэтин связывается со специфическими гомодимерными трансмембранными рецепторами (Еро-R) на клетках-мишенях. За счет связывания эритропоэтина с Еро-R активируются внутриклеточные тирозинкиназы, которые стимулируют сигнальные

молекулы, предотвращающие запрограммированную гибель (апоптоз) предшественников эритроцитов в костном мозге (рис. 23.4). Клетки вступают на путь **пролиферации** и **дифференцировки**, за счет чего увеличивается число эритробластов, синтезирующих гемоглобин. Наконец, нормобласты выталкивают свое ядро в окружающее межклеточное пространство и созревают, превращаясь при этом в ретикулоциты (см. ниже). Увеличение концентрации эритропоэтина через 3–4 дня приводит к ретикулоцитозу. В его отсутствие эритроциты не могут образовываться.

**Другие гормоны.** Гормоны щитовидной железы (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) стимулируют продукцию эритропоэтина, андрогенов и соматомединов (инсулиноподобных факторов роста, *insulin like growth factors*) в костном мозге. Зависимые от пола различия в гематокрите, массе эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови мужчин и женщин (см. выше) связаны прежде всего с усилением эритропоэза **андрогенами**.

**Ретикулоциты.** С помощью прижизненного окрашивания (например, бриллиантовым крезиловым синим или метиленовым синим) можно показать наличие в ретикулоцитах гранулярных или **ретикулярных структур** (*substantia granuloreticulo-filamentosa*), состоящих из рибосомной РНК и органелл. Ретикулоциты могут быть крупнее, чем эритроциты. В течение 1–2 дней ретикулоциты теряют свою ретикулярную структуру и созревают в свободные от органелл эритроциты. Число и концентрация ретикулоцитов в крови дают диагностическую информацию об активности эритропоэза.

В норме доля ретикулоцитов составляет 1–1,5% от красных кровяных телец (абсолютные значения:  $20\text{--}130 \times 10^9$  на 1 л). Подавление эритропоэза ведет к уменьшению числа ретикулоцитов и стимулирует увеличение их размера. В экстремальных случаях доля ретикулоцитов может увеличиваться до 40% от содержания красных телец в крови.

### Анемия

❗ Недостаток железа вызывает гипохромную микроцитарную анемию, недостаток витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты — гипохромную макроцитарную анемию; анемии также возникают в результате повышенного гемолиза или первичной недостаточности костного мозга.

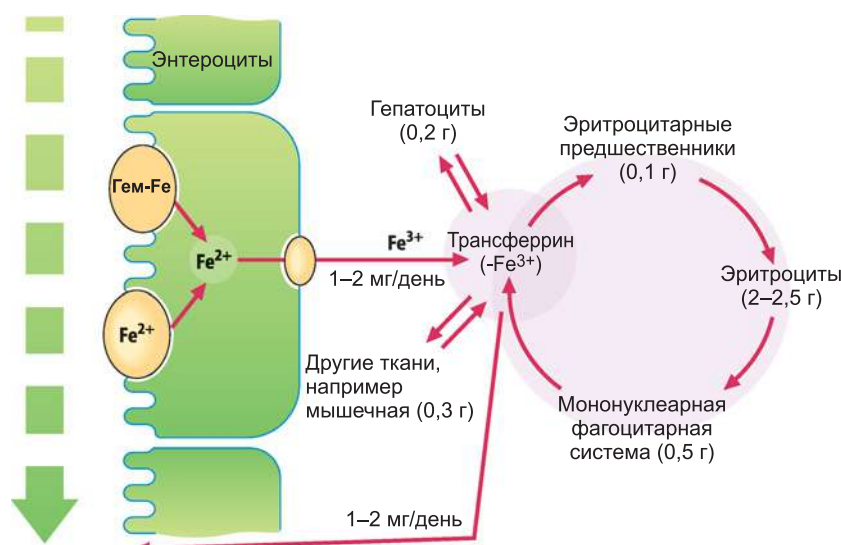
**Содержание железа.** Из 3–4 г находящегося в организме железа примерно 70% входят в состав гемоглобина (разд. 34.2). Железо, высвобождающееся из гема при разрушении старых эритроцитов, связывается в плазме крови гликопротеином трансферрином (общее количество примерно 3 мг), транспортируется в костный мозг и повторно используется для синтеза гемоглобина. В норме насыщение плазмы трансферрином у взрослого человека составляет 20–30%. Предшественники эритроцитов (и других клеток) обладают специфическими рецепторами к трансферрину (TfR), с помощью которых они поглощают трансферрин вместе с  $Fe^{3+}$  путем эндоцитоза. После отщепления  $Fe^{3+}$  комплекс трансферрин–TfR транспортируется назад в мембрану (рециклирование) и свободный от железа трансферрин (апо-трансферрин) выходит в межклеточное пространство.

Макрофаги и гепатоциты содержат около 0,7 г железа, связанного с ферритином (до  $4500 Fe^{3+}$  на молекулу ферритина). В норме организм теряет только 1–2 мг железа в день, которые должны быть возмещены железом из пищи (рис. 23.5). В среднем в тонком кишечнике (прежде всего в двенадцатиперстной кишке) всасывается около 1,2 мг негемового железа и 0,4 мг гемового железа. Поступление железа из эритроцитов кишечника и макрофагов осуществляется за счет транспортного белка ферропортина. Активность ферропортина подавляется гормоном **гепсидином**, продуцируемым гепатоцитами. Гепсидин представляет собой белок острой фазы, состоящий из 25 аминокислот, который присоединяется к ферропортину, после чего последний интернализуется и протеолитически деградирует.

**Анемия, связанная с недостатком железа.** Дефицит железа широко распространен (примерно у 40% населения) в развивающихся странах и является основной причиной анемий и в индустриально-развитых странах. При дефиците железа образуются мелкие эритроциты с пониженной массой гемоглобина (**гипохромная микроцитарная анемия**).

Недостаток железа могут вызывать:

- недостаточное содержание элемента в пище (особенно часто у грудных детей);
- **сниженное поглощение железа** из пищеварительного тракта (например, при синдроме мальабсорбции);
- **хроническая кровопотеря** (например, при интенсивных менструальных кровотечениях, а также при язвах или злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта);



**Рис. 23.5. Круговорот железа.** Около 70% всего железа содержится в гемоглобине, остальные 30% — в других гемсодержащих белках или же связаны с ферритином в гепатоцитах и макрофагах. В плазме крови  $Fe^{3+}$  переносится трансферрином. Ежедневно 1–2 мг железа с помощью специальных белков-переносчиков поглощается в виде  $Fe^{2+}$  или гема в двенадцатиперстной кишке; таким образом восполняется утрата клетками железа

■ функционально в результате **воспалений** с повышенным образованием гепсидина (анемия хронических заболеваний).

**Мегалобластические анемии.** Отличительная особенность этих анемий — наличие аномально крупных эритроцитов (мегацитоз, или макроцитоз) и их незрелых предшественников (мегалобластов) в крови или в костном мозге. Причина аномалии — **недостаток витамина В<sub>12</sub>** (пернициозная анемия) или **фолиевой кислоты** в пище или нарушение их усвоения. Оба витамина необходимы для пролиферации клеток (и синтеза ДНК).

**Почечная анемия.** Недостаток эритропоэтина при хронической почечной недостаточности приводит при отсутствии лечения к нормохромной нормоцитарной анемии. Однако с последней можно успешно бороться путем лечения рекомбинантным эритропоэтином (рчЭПО).

**Апластическая анемия.** Апластические анемии и **панцитопении** характеризуются тем, что, несмотря на наличие всех веществ, необходимых для кроветворения, гемопоэз в костном мозге снижен. При апластических анемиях происходит уменьшение числа только эритроцитов, при панцитопениях — всех клеток крови, образующихся в костном мозге. Причинами панцитопений могут быть повреждения костного мозга ионизирующими излучениями (при радиотерапии), клеточные яды (цитостатики, бензол и т. д.) или замещение здоровых тканей опухолевыми.

**Гемолитические анемии.** Болезни, при которых происходит интенсивное разрушение эритроцитов (гемолиз), могут вызывать гемолитическую анемию. Эритроциты могут лопаться (аналогично некрозу клеток, содержащих ядра) или гибнуть (аналогично апоптозу клеток, содержащих ядра). При программируемой гибели эритроциты сморщиваются и экспонируют фосфатидилсерин в своей клеточной мембране (**эриптоз**). Клетки, которые несут фосфатидилсерин на своей мембране, распознаются макрофагами, подвергаются фагоцитозу и разрушаются. К гемолизу и/или эриптозу приводят также наследственные заболевания: **шаровидно-клеточная анемия**, **серповидно-клеточная анемия** и **талассемии**, а также малярия, сепсис, отравления (в том числе свинцом, медью), аутоиммунные реакции против эритроцитов (разд. 24.3) и несовместимость резус-факторов при фетальном эритробластозе.

## 23.2. Анемии

**Патология.** Анемия — симптом заболеваний различной природы, а не самостоятельное заболевание. Это понятие относится к снижению (общего) объема циркулирующих эритроцитов (малокровие), в клинической практике оно используется для обозначения пониженной концентрации гемоглобина

в крови. При анемии может уменьшаться как число эритроцитов, так и содержание гемоглобина в отдельных эритроцитах.

**Формы.** Анемии — следствие врожденной аномалии, недостатка витаминов или железа, недостаточной продукции эритропоэтина, отравления, облучения или воспалительного или неопластического заболевания. **Нарушение образования эритроцитов** характеризуется низким уровнем ретикулоцитов ( $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ). **Гемолитические анемии** отличаются повышенным числом ретикулоцитов и измененными параметрами оборота гемоглобина (непрямой билирубин ↑, лактатдегидрогеназа сыворотки ↑, гаптоглобин ↓).

**Симптомы.** Симптомы хронической анемии обусловлены сниженным снабжением тканей  $\text{O}_2$ . Пациенты страдают от утомляемости, одышки, тахикардии, головной боли и головокружений, у них снижена работоспособность. Кроме того, у пациентов наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек. Другие симптомы могут быть связаны с причинами анемии (например, жжение на языке при недостатке витамина В<sub>12</sub>, желтуха при гемолизе).

После **острого кровотечения** концентрация гемоглобина в крови сначала остается нормальной. Клинические симптомы при этом определяются прежде всего гиповолемией, в итоге может наступить циркуляторный шок.

## Метаболическая активность эритроцитов

! Зрелые безъядерные эритроциты получают АТФ анаэробным путем в процессе гликолиза; НАД-Н и НАДФ-Н действуют как антиоксиданты.

**Анаэробный синтез АТФ.** Поскольку эритроциты не имеют митохондрий, они зависимы от анаэробного расщепления глюкозы, которую получают через транспортер глюкозы 1 (GLUT 1). Наряду с АТФ, необходимым для активного транспорта ионов через мембрану эритроцитов, в ходе гликолиза образуются такие восстановители как НАД-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид) и — в пентозофосфатном цикле — НАДФ-Н (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат).

**Восстановители.** НАД-Н используется, помимо прочего, для восстановления постоянно образующегося из-за самоокисления ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ ) **метгемоглобина** (гемиглобина) до гемоглобина, способного транспортировать  $\text{O}_2$ . НАДФ-Н используется для восстановления присутствующего в эритроцитах глутатиона. Легко окисляемый **глутатион**, в свою очередь, защищает от окисления внутриклеточные белки с SH-группами, в частности молекулы гемоглобина и белки мембраны эритроцитов.

■■■ **Недостаток Г6Ф-ДГ.** Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6Ф-ДГ) — наиболее ча-



стый наследственный ферментативный дефект. Он сцеплен с X-хромосомой. Заболевание проявляется в периодических эпизодах гемолиза, которые могут быть вызваны инфекциями или приемом определенных лекарств (сульфонамидов) и питательных веществ (конских бобов).

### Биофизические свойства

! Эритроциты могут изменять свою форму и объем в зависимости от осмотических условий.

**Проницаемость.** Мембрана эритроцитов представляет собой эластичную молекулярную мозаику, состоящую из белков, глико- и липопротеидов и липидных участков. Проницаемость мембраны эритроцитов (толщиной около 10 нм) для анионов примерно в 1 млн раз больше, чем для катионов.

**Мембранные белки.** Эритроциты проходят по капиллярам, ширина просветов которых меньше, чем их собственный диаметр (7,5 мкм). С внутренней стороны мембраны эритроцитов расположены структурные белки, которые обеспечивают им способность к легкой деформации. Особенно важными структурными белками являются **спектрин**, состоящий из двух длинных параллельно расположенных скрученных гибких цепей и способный образовывать олигомеры, **актин** и **протеин 4.1**. Сеть из этих белков прикрепляется к мембране или к специальным белкам-мостикам, таким как **протеин 4.2**, или **анкирин**, который соединяет спектрин с белком полосы 3 (Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-обменник) на мембране эритроцитов. Генетически обусловленный дефект одного из этих белков может приводить к внутри- или внесосудистому гемолизу, например при наследственном эллипсоцитозе или сфероцитозе (круглоклеточной анемии).

**Осмотические свойства.** В гипертонической среде эритроциты теряют воду. За счет образования складок мембран эритроциты приобретают **формы, напоминающие шиповатые плоды дурмана** (рис. 23.3). В гипотонической среде эритроциты, напротив, набухают и их форма приближается к шаровидной (сфероциты). В итоге мембрана разрывается и гемоглобин высвобождается (**осмотический гемолиз**). Примерно 50% эритроцитов здорового человека гемолизуют в гипотоническом водном растворе при концентрации NaCl 4,3 г/л. При определенных дефектах мембраны эритроцитов или синтеза гемоглобина осмотическая устойчивость снижается и может развиваться гемолитическая анемия.

### 23.3. Серповидно-клеточная анемия

**Причины и патология.** Причина серповидно-клеточной анемии — замена глутамата в 6-м положении β-цепи гемоглобина на валин. У **гомозиготных носителей гена серповидно-клеточной анемии** до 50%

нормального гемоглобина А (HbA), который представляет собой тетрамерную молекулу, имеющую по две α- и две β-глобулиновые цепочки, замещены на гемоглобин S (HbS). Растворимость дезоксигенированного HbS составляет лишь около 4% от растворимости HbA. При отдаче O<sub>2</sub> (**дезоксигенации**) гемоглобином, присутствующим в эритроцитах в виде концентрированного раствора, HbS образует **волоконистый осадок**, который деформирует эритроциты, превращая их в серповидные клетки.

**Последствия.** Из-за плохой способности к изменению формы серповидные эритроциты могут закупоривать мелкие сосуды. Следствиями могут быть, в частности, почечная недостаточность, инфаркт миокарда и т. д. Пациенты страдают прежде всего от кислородной недостаточности (гипоксии, например при низком давлении O<sub>2</sub> в самолете).

■ Гемолизирующее действие некоторых видов мыла, сапонины и синтетических моющих средств основывается на снижении поверхностного натяжения между водной и липидной фазами мембраны. Липиды эмульгируются и выходят из мембраны. Из-за брешей в мембранах клетки подвергаются гемолизу. Органические растворители, такие как хлороформ, эфир и другие, также вызывают выход липидных компонентов из мембраны и тем самым гемолиз.

### Коротко

#### Эритроциты

Большая часть форменных элементов крови представлена эритроцитами. Эти двояковогнутые диски содержат высококонцентрированный раствор гемоглобина, необходимый для транспорта O<sub>2</sub>, но не содержат органелл. Благодаря сложной сети ассоциированных с мембраной белков эритроциты могут деформироваться и проходить через узкие капилляры. Они циркулируют в крови 100–120 дней, после чего подвергаются фагоцитозу. Стареющие эритроциты постепенно заменяются молодыми, которые созревают как потомки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников в эритропоэтических тканях. Для пролиферации и дифференцировки эритроцитарных предшественников необходим эритропоэтин — гликопротеиновый гормон, образующийся преимущественно в почках.

**Картина красной крови** включает сведения о концентрации гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, а также о гематокрите. Для дифференциальной диагностики анемий достаточно знать средний объем (MCV) и массу гемоглобина (MCH) в отдельных эритроцитах.

**Анемии** возникают при недостаточном образовании или избыточной потере эритроцитов. Первое имеет место при недостатке железа, витамина B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты или эритропоэтина (при хронической почечной недостаточности).

Химиотерапия вызывает гипопролиферативную анемию. При кровотечениях различают острые и хронические анемии. Гемолитические анемии могут иметь наследственный характер (ферментативные или мембранные дефекты).

## 23.4. Лейкоциты

### Нормальные характеристики и общие свойства

! Кровь здорового взрослого человека содержит в среднем  $7 \times 10^9$  лейкоцитов в 1 л; лейкоциты (гранулоциты, моноциты и лимфоциты) — амебоидные подвижные клетки, способные мигрировать в воспаленные ткани.

**Число лейкоцитов.** Лейкоциты, или белые (бесцветные) кровяные тельца, имеют ядра и не содержат гемоглобин. У здорового взрослого человека в литре крови их циркулирует в среднем  $7 \times 10^9$  (7000/мкл). В противоположность относительно постоянному числу эритроцитов, число лейкоцитов в крови колеблется в зависимости от времени суток и активности организма. При  $> 1 \times 10^{10}$ /л лейкоцитов ( $> 10\,000$ /мкл) говорят о **лейкоцитозе**, при  $< 4 \times 10^9$ /л ( $< 4000$ /мкл) — о **лейкопении**. Лейкоцитоз имеет место прежде всего при воспалительных заболеваниях и — в самой тяжелой форме — в случае лейкозов. У грудных детей и дошкольников в норме число лейкоцитов несколько выше (примерно  $1 \times 10^{10}$ , или 10 000/мл), чем у взрослых.

**Виды лейкоцитов и их образование.** С морфологической и функциональной точек зрения и по месту образования различают три основных вида лейкоцитов: гранулоциты, моноциты и лимфоциты (табл. 23.3). Все они — так же как эритроциты и тромбоциты — являются потомками плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Предшественники лимфоцитов первыми ответвляются от общей линии стволовых клеток (рис. 23.2), гранулоциты и моноциты формируются в костном мозге под воздействием определенных гликопротеиновых гормонов мезенхимального происхождения (**КСФ, колониестимулирующие факторы**; см. Приложение, табл. А5).

**Наличие.** Наибольшее число лейкоцитов ( $> 50\%$ ) находится вне сосудов, а более 30% — в костном мозге. Очевидно, что кровь для этих клеток — за исключением базофильных гранулоцитов (см. ниже) — представляет преимущественно транзитный путь от мест образования в костном мозге и в лимфоидной ткани к местам функционирования.

**Миграция.** Лейкоциты способны к амебоидному движению. Они могут выходить через стенки сосудов (**лейкодиapedез**). Лейкоциты мобилируются определенными веществами эндогенного и бактериального происхождения (**хемотаксис**) и мигрируют в направлении увеличения концентраций этих веществ, т. е. к месту заражения или воспаления. В частности, хемотаксическим действием обладают интерлейкин-8, фактор комплемента С5а (разд. 24.1), эйкозаноиды (см. ниже) и фактор,

активирующий тромбоциты (РАФ, лейкоцитарный фосфолипид).

**Фагоцитоз.** Фагоциты могут окружать и поглощать инородные тела. Они располагают — в зависимости от вида лейкоцитов — ферментами, ускоряющими процесс деградации (в том числе гидропероксидазами, протеазами, амилазами, липазами и нуклеотидазами).

▀ **Подсчет лейкоцитов.** Число лейкоцитов определяется или автоматически, или с помощью микроскопа в счетных камерах. При обоих методах подсчитывают ядра лейкоцитов после гемолиза в гипотоническом растворе. Для определения **числа отдельных видов лейкоцитов** в крови высушенный на воздухе мазок капиллярной крови на предметном стекле окрашивают стандартизированными смесями из кислых и щелочных красителей (например, по Гимзе) и дифференцируют под микроскопом отдельные виды лейкоцитов (дифференциальная картина крови). Без микроскопа различные виды лейкоцитов можно определять методом точной цитометрии. Для этого материал маркируют с помощью специфических антител.

### Гранулоциты

! Гранулоциты играют важную роль при неспецифической защите от возбудителей болезней; различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты.

**Виды гранулоцитов.** Примерно 60% лейкоцитов крови составляют гранулоциты. В соответствии с окрашиванием гранул в цитоплазме различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты (табл. 23.3). Гранулоциты берут начало в костном мозге (**миелоидные лейкоциты**). Диаметр гранулоцитов в препарате мазка крови составляет 10–17 мкм.

**Нейтрофильные гранулоциты.** Почти все гранулоциты — нейтрофилы, также называемые **полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами (ПЯНГ)**. Среднее время их циркуляции в крови составляет всего 6–8 ч. Примерно 50% ПЯНГ, находящихся внутри сосудов, не циркулируют, а прикрепляются к эндотелиальной стенке, чаще всего сосудов легких и селезенки. Эти покоящиеся клетки в стрессовых ситуациях могут быть быстро мобилизованы (под действием кортизола и адреналина). В начале острых инфекций число ПЯНГ возрастает особенно быстро. Другим признаком инфекции является увеличение числа метамиелоцитов (палочкоядерных или «молодых») в белой картине крови (так называемый **сдвиг влево**).

ПЯНГ обладают важными функциями во врожденной неспецифической системе защиты (разд. 24.1). При активации они продуцируют, помимо прочего, активные формы  $O_2$ , простагландины и лейкотриены (разд. 2.6), которые вызывают воспаление (гл. 7; см. 23.4), сосудистые реакции

[ . . . ]

Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

*Краткое содержание 2-го тома*

- Кровь и иммунная защита
- Сердце и кровеносная система
- Регуляция внутренней среды организма
- Процесс дыхания
- Обмен веществ, работа, возраст