

УДК 612.1/.8
ББК 28.707.3
3-61

Серия основана в 2006 г.

Зильбернагель С.

3-61 Наглядная физиология / С. Зильбернагель, А. Деспопулос ; пер. с англ. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Лаборатория знаний, 2019. — 424 с. : ил. — (Наглядная медицина).

ISBN 978-5-00101-042-5

В справочном издании в удобной, легкой для чтения форме изложены основы нормальной физиологии человека и показаны связи с патофизиологическими процессами. Книга построена как атлас, в котором на каждом развороте помещены иллюстрации и описания физиологических процессов с необходимыми терминами и понятиями. Несмотря на краткость изложения, даже трудные вопросы раскрыты детально и четко.

Для студентов вузов медико-биологического профиля, студентов медицинских училищ, врачей различной специализации, научных сотрудников, а также всех, кто интересуется физиологическими функциями человеческого организма и их патологий.

**УДК 612.1/.8
ББК 28.707.3**

Справочное издание

Серия: «Наглядная медицина»

**Зильбернагель Стефан
Деспопулос Агамемнон**

НАГЛЯДНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Ведущие редакторы канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*, канд. биол. наук *Т. Е. Толстихина*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

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

Компьютерная верстка: *Т. Э. Внукова*

Подписано в печать 23.04.19. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 34,45. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

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

Copyright © 2015 of the original English language edition by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany. Original title: “Color Atlas of Physiology”, 7th ed. by Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos, 201 color plates by Ruediger Gay and Astrid Rothenburger

© Перевод на русский язык, оформление. Лаборатория знаний, 2019

ISBN 978-5-00101-042-5

Содержание

Предисловие к седьмому изданию	5
Предисловие к первому изданию	6
Из предисловия к третьему изданию	7

1 Основы физиологии. Физиология клетки 8

Организм: открытая система с внутренней средой	8
Контроль и регуляция	10
Клетка	14
Транспорт внутри клетки, из клетки и между клетками	22
Внутриклеточный транспорт	22
Внутриклеточный трансмембранный транспорт	22
Транспорт между соседними клетками	22
Транспорт через клеточные слои	24
Пассивный транспорт. Диффузия	26
Осмоз, фильтрация и конвекция	30
Активный транспорт	32
Миграция клеток	36
Мембранный потенциал и ионные каналы	38
Участие ресничек в развитии и обеспечении двигательных и сенсорных функций	42
Роль Ca^{2+} в клеточной регуляции	44
Круговорот энергии	46
Старение	50

2 Нервы и мышцы. Физическая работа 52

Строение и функции нейрона	52
Потенциал покоя	54
Потенциал действия	56
Распространение потенциала действия по нервному волокну	58
Искусственная стимуляция нервной клетки	60
Синаптическая передача	60
Двигательная концевая пластинка	66
Способность двигаться. Типы мышц	68
Двигательная единица скелетной мышцы	68
Сократительный аппарат скелетной мышцы	70
Механика скелетной и сердечной мышц	76
Гладкая мышца	80
Энергетическое обеспечение мышечного сокращения	82
Физическая работа	84
Общая физическая подготовка и тренировки спортсменов	86

3**Вегетативная нервная система****88**

Организация вегетативной нервной системы	88
Ацетилхолин и холинергическая передача	92
Катехоламины. Адренергическая передача и адренорецепторы	94
Мозговое вещество надпочечников	96
Нехолинергические и неадренергические нейромедиаторы	96

4**Кровь****98**

Состав и функции крови	98
Метаболизм железа и эритропоэз	100
Реологические свойства крови	102
Плазма, распределение ионов	102
Иммунная система	104
Реакция гиперчувствительности (аллергия)	110
Группы крови	110
Гемостаз	112
Фибринолиз и тромبوпротекция	116

5**Дыхание****118**

Функции легких. Дыхание	118
Механизм дыхания	120
Очистка вдыхаемого воздуха	122
Искусственное дыхание	122
Пневмоторакс	122
Объем легких и его измерение	124
Мертвый объем, остаточный объем, сопротивление дыхательных путей	126
Кривая давление–объем, работа дыхания	128
Поверхностное натяжение. Сурфактант	130
Тестирование динамических функций легких	130
Газообмен в легких	132
Легочный кровоток, соотношение «вентиляция–перфузия»	134
Альвеоларно-артериальная разность по кислороду (AaD_{O_2})	136
Транспорт CO_2 в крови	138
Связывание CO_2 в крови	140
CO_2 в спинномозговой жидкости	140
Связывание и транспорт кислорода в крови	142
Тканевое дыхание. Гипоксия	144
Контроль и стимуляция дыхания	146
Дыхание при подводном плавании	148
Дыхание в условиях высокогорья	150
Токсичность кислорода	150

6**Кислотно–основной гомеостаз****152**

pH, pH-буферы. Кислотно-основной баланс	152
Буферная система бикарбонат – диоксид углерода	154
Ацидоз и алкалоз	156
Оценка кислотно-основного статуса	160

Строение и работа почек	162
Строение нефрона	162
Мочеиспускание	162
Почечная циркуляция	164
Клубочковая фильтрация и клиренс	166
Транспорт в нефроне	168
Реабсорбция органических веществ	170
Экскреция органических веществ	174
Реабсорбция Na^+ и Cl^-	176
Реабсорбция воды. Механизм концентрирования мочи	178
Гомеостаз жидкостей организма	182
Регуляция содержания солей и воды	184
Диурез и диуретики	188
Почки и кислотно-основной баланс	190
Реабсорбция и экскреция фосфата, Ca^{2+} и Mg^{2+}	194
Баланс калия	198
Тубулогломерулярная обратная связь, ренин-ангиотензиновая система	202

Общие сведения	204
Кровеносные сосуды и кровоток	206
Сердечный цикл	208
Генерация и проведение сердечного импульса	210
Электрокардиограмма (ЭКГ)	214
Возбуждение при электролитных нарушениях	216
Аритмии	218
Зависимость «давление–объем» для желудочков сердца	220
Работа и мощность сердца	220
Регуляция ударного объема	222
Венозный возврат	222
Артериальное давление	224
Обменные процессы в эндотелии	226
Снабжение сердца кислородом	228
Регуляция кровотока в организме	230
Циркуляторный шок	236
Кровообращение в организме плода и новорожденного	238

Тепловой баланс	240
Терморегуляция	242

Питание	244
Энергия метаболизма и калориметрия	246
Энергетический гомеостаз и масса тела	248
Желудочно-кишечный тракт: общие сведения, иммунная защита, кровоснабжение	252

Взаимосвязь нервной и эндокринной систем	254
Слюна	256
Глотание	258
Рвотный рефлекс	258
Строение и моторика желудка	260
Желудочный сок	262
Функции тонкого кишечника	264
Поджелудочная железа	266
Желчь	268
Выделительная функция печени. Билирубин	270
Переваривание липидов	272
Распределение и хранение липидов	274
Переваривание и всасывание углеводов и белков	278
Всасывание витаминов	280
Всасывание воды и минеральных веществ	282
Толстый кишечник. Дефекация. Фекалии	284

11
Гормоны и репродуктивная система
286

Интегративные системы организма	286
Гормоны	288
Гуморальные сигналы: контроль и эффекты	292
Внутриклеточное проведение сигналов от внеклеточных мессенджеров	294
Гипоталамо-гипофизарная система	300
Метаболизм углеводов и гормоны поджелудочной железы	302
Гормоны щитовидной железы	306
Метаболизм кальция и фосфата	310
Биосинтез стероидных гормонов	316
Кора надпочечников и синтез глюкокортикоидов	318
Оогенез и менструальный цикл	320
Гормональный контроль менструального цикла	322
Эстрогены, прогестерон	324
Прогестерон	325
Гормональный контроль беременности и родов	326
Прولاктин и окситоцин	328
Андрогены и функция семенников	330
Сексуальные реакции, половое сношение и оплодотворение	332

12
Центральная нервная система и органы чувств
334

Центральная нервная система	334
Спинальная жидкость	334
Получение и обработка стимулов	336
Сенсорные функции кожи	338
Проприоцепция, рефлекс растяжения	340
Ноцицепция и боль	342
Полисинаптические рефлексы	344
Синаптическое ингибирование	344
Проведение сенсорного импульса в ЦНС	346
Движение	348
Гипоталамус, лимбическая система	354

Кора головного мозга, электроэнцефалограмма (ЭЭГ)	356
Цикл сна–бодрствования, циркадные ритмы	358
Сознание. Сон	360
Обучение, память, язык	362
Глядя	366
Вкус	366
Обоняние	368
Чувство равновесия	370
Строение глаза, слезная жидкость, водянистая влага	372
Диоптрический аппарат глаза	374
Острота зрения. Фоторецепторы	376
Адаптация глаза к силе света	380
Обработка сетчаткой зрительного сигнала	382
Цветовое зрение	384
Поле зрения. Зрительный путь.	
Центральная обработка зрительного стимула	386
Движения глаз, стереоскопическое зрение, глубина восприятия	388
Физические основы распространения звука.	
Звуковые стимулы и их восприятие	390
Проведение звука, звуковые рецепторы	392
Центральная обработка акустической информации	396
Голос и речь	398

13

Приложение

400

Единицы измерения (размерности)	400
Степени и логарифмы	407
Графическое представление экспериментальных данных	408
Физиологические нормы для организма человека	411
Уравнения и формулы, применяемые в физиологии	415

Литература для изучения

418

Предисловие к седьмому изданию

Со времени публикации предыдущего издания этой книги накоплено много новых научных данных по разным разделам физиологии. Особенно в области протеомики, т. е. изучения всех белков, содержащихся в одной клетке и в целом организме в различных условиях и в специфические временные периоды, причем полученные результаты привнесли в науку абсолютно новый взгляд на функции клеток и межклеточные взаимодействия, а также на многие интегративные функции организма. Это вызвало необходимость переработки некоторых тем, иногда — их расширения; заметные изменения коснулись главы о вопросах старения, избыточной массы тела, функций глии и клеточной физиологии скелетных мышц.

□ В последние годы в учебную программу медицинских факультетов было включено немало вопросов по патофизиологии в сопровождении описания клинических случаев. В данном иллюстрированном атласе также приведено много сведений, относящихся к клинической медицине, а внизу каждой страницы — ключевые слова из области патофизиологии. Это должно упростить понимание связей между физиологией и клинической медициной, а также ускорить и облегчить поиск дополнительной информации по

этим темам в руководствах по патофизиологии и клинической медицине. □

Я очень благодарен за полезные комментарии и доброжелательные отзывы моим коллегам. Было очень приятно снова работать с *Рюдигером Гей* и *Астрид Ротенбургер*, которым я очень признателен за переработку многих иллюстраций к книге и за дизайн новых цветных рисунков; выражаю им искреннюю благодарность. Я также хочу сказать спасибо издателям — переводчику *Джеральдин О'Салливан*, сотрудникам редакции *Ангелике Финдготт*, *Анни Холлинз* и *Джоан Стед*, а также *Джеральду Шмитту* за помощь в издании книги. Хотел бы поблагодарить *Катарину Фёлькер* за внимательную и добросовестную работу.

Я надеюсь, что это 7-е издание *Color Atlas of Physiology* станет полезным пособием для студентов и поможет им лучше понять физиологические закономерности, а также послужит справочником для практикующих врачей и научных сотрудников, желающих обновить свои знания и получить современные представления по физиологии.

Вюрцбург, декабрь 2014
Стефан Зильбернагель

Предисловие к первому изданию

В наше время зрительные способы передачи информации применяются чаще других. Эта книга использует преимущества, которые дает экономичность визуального представления информации, для того чтобы сделать акцент на единстве и многообразии физиологических процессов. Хотя одни темы в большей степени подходят для подобного изложения, другие – в меньшей, мы ставили перед собой задачу достаточно полно (а не выборочно) охватить все основные разделы физиологии.

Очевидно, что для серьезного студента, изучающего физиологию, эта книга, содержащая всего около 400 страниц (и только половина из них – текст), не может служить основным источником знаний. Однако здесь изложено большинство теоретических принципов и фактов, которые изучаются на первых курсах медицинских институтов. Каждый блок текст–иллюстрации может служить прежде всего для ознакомления с темой или закрепления ее в памяти. В книгу включена как традиционная (классическая) информация для начинающих студентов, так и наиболее свежие факты и только что выявленные тенденции, адресованные тем, кто более углубленно изучает физиологию.

В книге такого типа неизбежно излагается уже известный материал, но отраженные здесь взгляды являются новаторскими и, надеемся, передовыми. В работе над этой книгой принимали участие многие наши коллеги, но в первую очередь хочется отметить *Сару Джонс*, вклад которой превосходит обычную работу редактора. Наши благодарности за полезную критику и советы адресованы д-ру *Р. Грегери*, д-ру *А. Ратеру*, д-ру *Дж. Вайссу*, д-ру *С. Вуд* и проф. *Х. Селлеру*. Мы также благодарны *Дж. Висер* за ее помощь в работе над корректурой. *Вольф Рюдигер* и *Барбара Гей* достойны особой признательности не только за художественное оформление, но и за концептуальный вклад. Издательства *Georg Thieme Verlag* и *Deutscher Taschenbuch Verlag* на основе своего богатого опыта внесли ценный вклад в это произведение, авторы не могли бы пожелать лучшего сотрудничества, чем было между нами. Наконец, отдельная признательность д-ру *Вальтеру Кампманну* за то, что он вдохновил авторов на этот проект, и за его безоговорочную веру в успех.

Базель и Инсбрук, лето 1979 г.
Агамемнон Деспопулос,
Стефан Зильбернагель

Из предисловия к третьему изданию

Первое немецкое издание этой книги уже было в печати, когда 2 ноября 1979 года *Агамемнон Деспопулос* и его жена *Сара-Джонс Деспопулос* вышли в море из Бизерты в Тунисе. Они намеревались пересечь Атлантику на своем рыболовном судне. Это последнее, что мы знаем о них, и больше нет надежды когда-либо увидеть их снова.

Без творческого энтузиазма *Агамемнона Деспопулоса* появление этой книги было бы просто невозможным, и весьма не легко было продолжать этот проект без его личного участия. Следуя нашим первоначальным замыслам, я полностью переработал книгу, отразив последние достижения в области физиологии, а также учел замечания читателей наших предыдущих изданий, которым я очень благодарен за проявленный интерес.

Вюрцбург, осень 1985 г.
Стефан Зильбернагель



Д-р Агамемнон Деспопулос

Родился в 1924 г. в Нью-Йорке; до 1971 г. профессор физиологии университета Нью-Мексико в Альбукерке, США; впоследствии научный консультант CIBA-GEIGY в Базеле.

«... изучать организм по частям можно только для того, чтобы было проще понять его строение, но ни в коем случае нельзя рассматривать части независимо от целого. В самом деле, когда мы хотим описать физиологическое проявление и познать его истинное значение, мы обязаны относить наблюдаемые процессы к целому организму и сделать наши конечные выводы только во взаимосвязи части с целым».

Клод Бернар (1865)

Организм: открытая система с внутренней средой

Существование одноклеточного организма есть проявление жизни в ее простейшей форме. Даже противостоит для своего выживания должны отвечать основополагающим, но по сути своей противоположным требованиям. Одноклеточный организм должен, с одной стороны, изолировать себя от внешнего беспорядка неживой среды, но в то же время как открытая система (с. 48) он зависим от своего внешнего окружения из-за необходимости обмена теплом, кислородом, питательными веществами, отходами жизнедеятельности и информации.

«Изоляция» в основном обеспечивается клеточной мембраной, гидрофобные («водоотталкивающие», плохо растворимые в воде) свойства которой предотвращают потенциально фатальное перемешивание гидрофильных (водорастворимых) компонентов водных растворов внутриклеточной и внеклеточной среды. Проницаемость клеточной мембраны обеспечивают белковые молекулы, которые могут существовать в форме *пор* (каналов) или более сложных транспортных *белков-переносчиков* (с. 28, 32 и сл.). Оба типа белков селективны к определенным веществам, и их активность обычно регулируется. Клеточная мембрана сравнительно хорошо проницаема для гидрофобных молекул, например для газов. Это необходимо для обмена O_2 и CO_2 и для поглощения липофильных (жирорастворимых) сигнальных веществ, хотя и делает клетку уязвимой для ядовитых газов, например для монооксида углерода (СО), и липофильных повреждающих агентов, например органических растворителей. Клеточная мембрана содержит и другие белки — рецепторы и ферменты. *Рецепторы* получают сигналы из внешнего пространства и проводят информацию внутрь клетки (*сигнальная трансдукция*), а ферменты позволяют клетке усваивать внеклеточные субстраты.

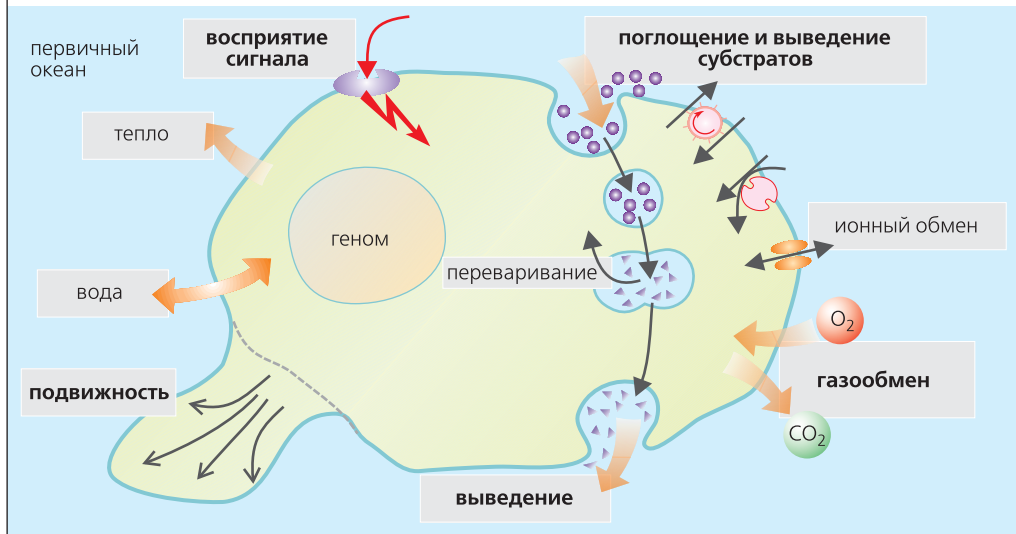
Представим себе первичный океан как внешнее пространство для одноклеточного организма (А). Эта среда остается более или менее постоянной, несмотря на то что организм поглощает оттуда питательные вещества и выделяет туда отходы жизнедеятельности. Имея простое строение, одноклеточный организм тем не менее способен отвечать на сигналы из окружающей среды путем своего перемещения. Это достигается движением псевдоподий или жгутиков, на-

пример, в ответ на изменение количества (концентрации) пищи.

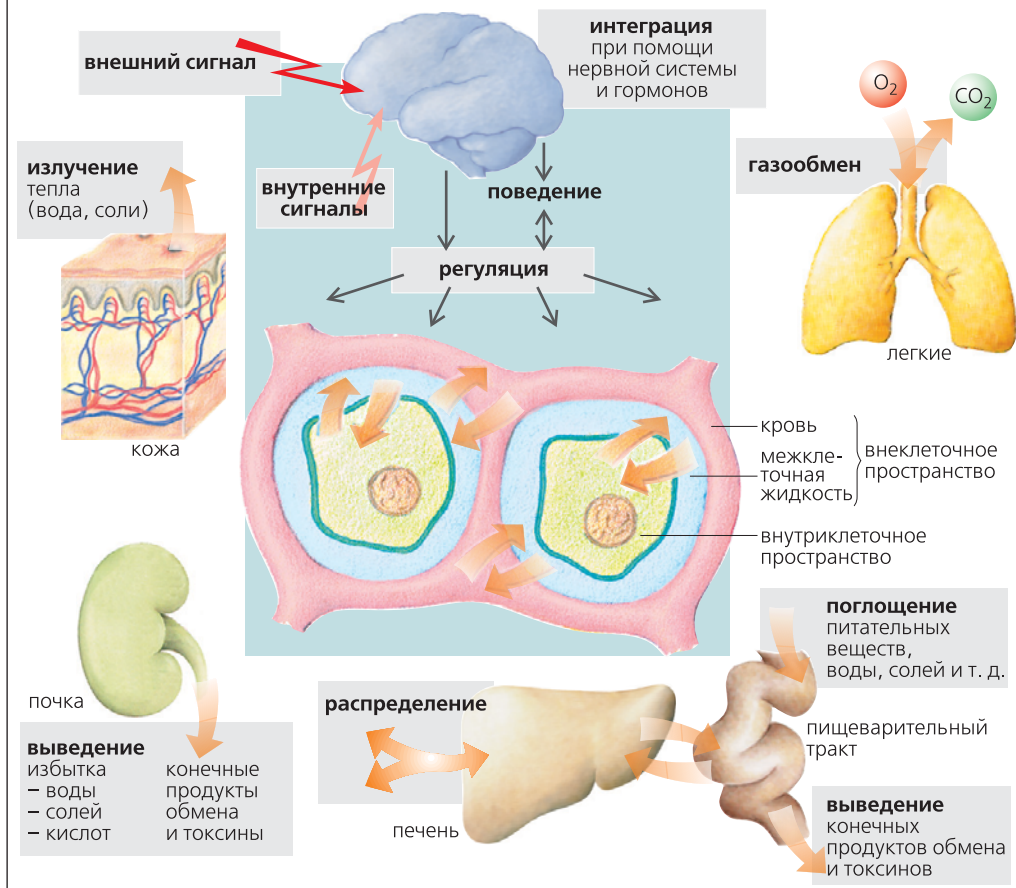
Эволюция от одноклеточного к многоклеточному организму, переход от специализированных групп клеток к органам, появление двух полов, сосуществование особей в социальных группах и выход из воды на сушу — все это многократно увеличило эффективность, выживание, ареал распространения и независимость живых организмов. Тем не менее индивидуальная клетка организма по-прежнему нуждается в среде, подобной первичному океану. Теперь за обеспечение постоянных условий среды отвечает **межклеточная жидкость (Б)**, но объем этой среды уже не безграничен. На самом деле он даже меньше, чем внутриклеточный объем (с. 182). Благодаря своей метаболической активности клетки быстро истощили бы запасы кислорода и питательных веществ в жидкостях и окружили себя отходами, если бы не развились органы, способные поддерживать **постоянство внутренней среды**. Это достигается путем **гомеостаза** — процесса, с помощью которого физиологические механизмы саморегуляции (см. ниже) поддерживают постоянный состав внутри организма посредством координации физиологической активности. Специализированные органы обеспечивают постоянное потребление питательных веществ, электролитов и воды и выведение отходов с мочой и фекалиями. *Циркулирующая кровь* соединяет между собой все органы, а обмен веществами между кровью и межклеточным пространством (*интерстиций*) создает клетке стабильную среду. Такие органы, как пищеварительный тракт и печень, поглощают питательные вещества и переводят их в доступную для усвоения форму после распределения их по организму. Легкие отвечают за обмен газов (поглощение O_2 и выведение CO_2), печень и почки — за выведение отходов метаболизма и чужеродных веществ, а кожа — за теплообмен. Почки и легкие играют также важную роль в регуляции внутреннего пространства, т. е. они «отслеживают» содержание воды, осмотическое давление, концентрацию ионов, рН (это все за почками и легкими) и давление O_2 и CO_2 (легкие) (Б).

Для выполнения различных функций специализированными клетками и органами, естественно, требуется их **интеграция**, которую осуществляют системы транспорта на большие расстояния (кровеносная и дыхательная системы), гуморальная передача информации (гормоны) и проведение электрических сигналов в нервной системе; и это только

А. Одноклеточный организм в постоянной внешней среде (первичный океан)



Б. Поддержание постоянства внутренней среды в организме человека



несколько примеров. Эти транспортные системы отвечают за «поставку» и удаление веществ и, таким образом, поддерживают стабильность внутренней среды даже в условиях экстремально больших нагрузок и стресса. Более того, они контролируют и регулируют функции, обеспечивающие выживание как **сохранение вида**. Важнейшие элементы этих систем не только отвечают за своевременное развитие репродуктивных органов и доступность способных к оплодотворению гамет при половой зрелости, но также они контролируют эрекцию, эякуляцию, оплодотворение и nidацию. Важную роль играют также координация взаимодействия матери и плода во время беременности, регуляция процесса родов и периода лактации.

Центральная нервная система (ЦНС) проводит сигналы от периферических рецепторов (отдельных сенсорных клеток или сенсорных органов), активирует периферические эффекторы (например, **скелетные мышцы**) и влияет на эндокринные **железы**. При изучении **поведения** человека и животных особое внимание уделяется ЦНС. Она помогает нам обнаруживать пищу и воду, а также защищаться от жары и холода. Центральная нервная система играет важную роль при выборе партнера, при заботе о потомстве на протяжении длительного времени после рождения и при социальной интеграции. ЦНС участвует в формировании, выражении и обработке эмоций, таких как влечение, равнодушие, любопытство, желание, счастье, гнев, ярость и зависть, а также таких черт характера, как творческие способности, любознательность, самосознание и ответственность. Эта тема выходит далеко за рамки физиологии, которая в узком смысле есть изучение функций организма, и, следовательно, за рамки этой книги. Несмотря на то что науки о поведении социология и психология граничат с физиологией, реальные связи между ними и физиологией налажены только в некоторых случаях.

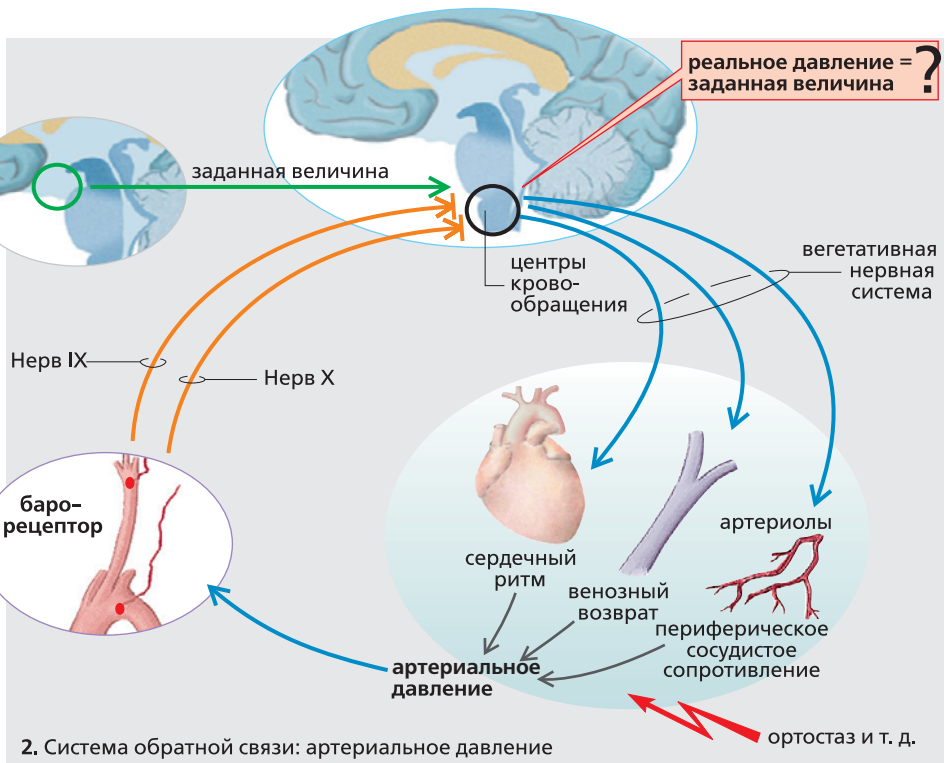
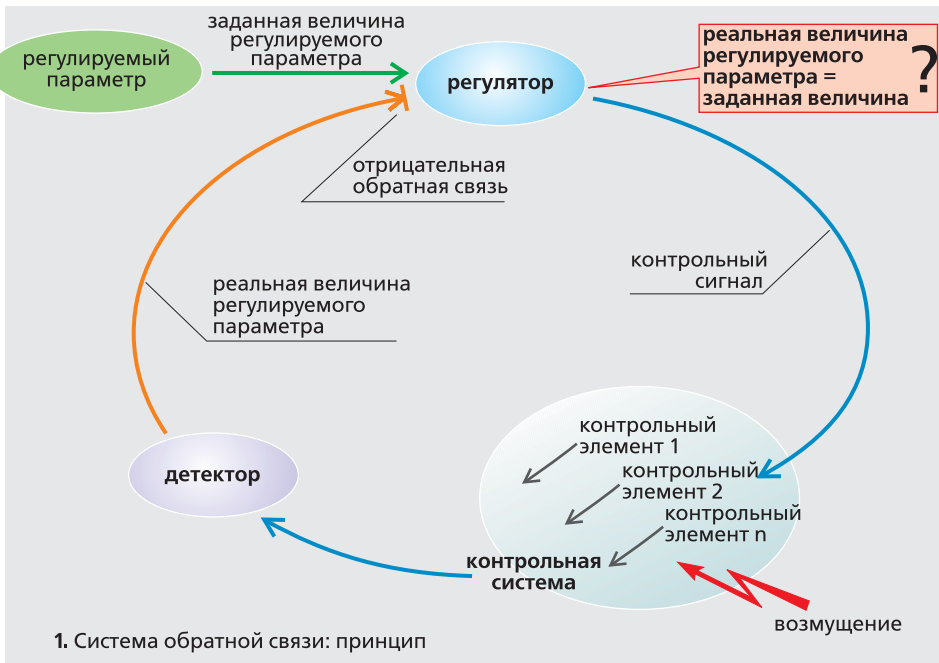
Контроль и регуляция

Для эффективного взаимодействия между специализированными органами организма их функции должны быть отрегулированы в соответствии с нуждами всего организма. Другими словами, органы должны подлежать контролю и регуляции. **Контроль** подразумевает, что *контролируемый параметр*, например артериальное давление, становится объектом избирательной внешней модификации, например, через изменение частоты сердечных сокращений (с. 234). Поскольку на артериальное давление и частоту сердечных сокращений воздействует множество других факторов, контролируемый параметр может поддерживаться на постоянном уровне

только при непрерывном измерении текущего артериального давления, сравнении его с соответствующей величиной (*точкой контроля*) и путем постоянной корректировки любых отклонений. Если артериальное давление падает, например когда мы резко встаем из положения лежа, частота сердечных сокращений увеличивается до тех пор, пока артериальное давление не выровняется. Когда кровяное давление поднимается выше определенного уровня, частота сердечных сокращений опять уменьшается и артериальное давление нормализуется. Этот **замкнутый тип управления** называется **системой контроля по принципу отрицательной обратной связи**, или **замкнутым контролем (B1)**. Система состоит из *регулятора* с запрограммированной *точкой контроля* (заданной величиной) и *контрольных элементов (эффекторов)*, которые могут привести *регулируемый параметр* к заданной величине. Система также включает *детекторы*, которые постоянно определяют реальное значение данного регулируемого параметра и передают его (обратная связь) регулятору, который сравнивает реальное значение регулируемого параметра с его заданной величиной и, если имеется расхождение, производит необходимое выравнивание. Система управления действует или изнутри органа (*ауторегуляция*), или через *субординированный орган*, такой как центральная нервная система или эндокринные железы. В отличие от обычного управления элементы системы замкнутого контроля по принципу обратной связи могут работать более точно, не вызывая отклонений от заданной величины (по крайней мере, в среднем). Кроме того, системы обратной связи способны реагировать на неожиданные возмущения. В случае регуляции артериального давления (**B2**), например, система может реагировать на такие события, как ортостаз (с. 222) или внезапная потеря крови.

Тип замкнутого контроля, описанный выше, удерживает регулируемый параметр на постоянном уровне в том случае, когда **возмущения** вынуждают этот параметр отклоняться от заданной величины (**G2**). В пределах организма заданная величина редко бывает неизменной и, при необходимости, может быть «смещена». В этом случае расхождение между номинальным и реальными значениями вызывается **изменением заданной величины** и ведет к активации эффекторов (**G3**). Поскольку процесс регуляции в этом случае запускается вариациями заданной величины (а не возмущением), этот процесс называется **служебным управлением** или **служебным механизмом**. В качестве примеров служебного управления можно назвать лихорадку (с. 242) и регуляцию длины мышц при помощи мускульных веретен и γ -мотонейронов (с. 340).

В. Система обратной связи



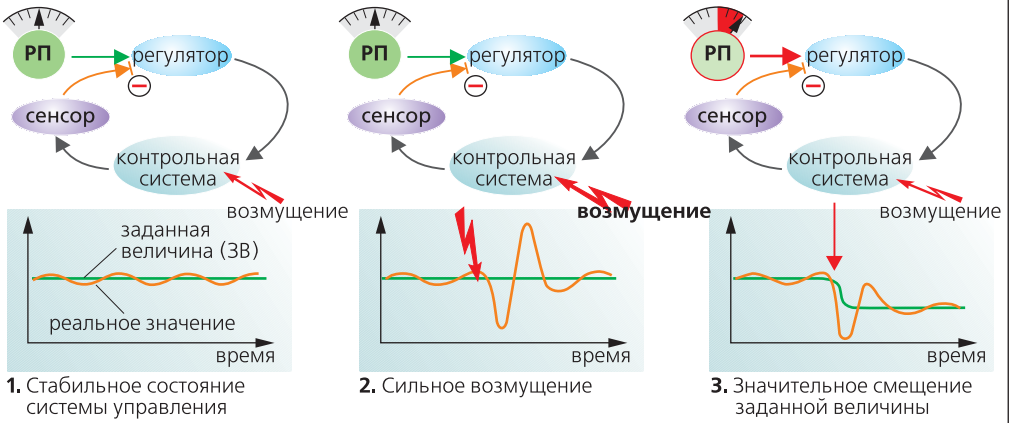
Кроме обычных параметров, таких как артериальное давление, внутриклеточный pH, длина мышц, масса тела и концентрация глюкозы в плазме крови, организм регулирует и сложные процессы, такие как оплодотворение, беременность, рост, дифференциация органов, а также проведение нервных импульсов и двигательная активность скелетных мышц, например для поддержания равновесия при беге. Процесс регуляции может занимать от долей секунды (направленное движение) до нескольких лет (процесс роста).

В системе обратной связи, описанной выше, регулируемые параметры поддерживаются на постоянном уровне лишь в среднем, на практике наблюдаются различные по величине волнообразные отклонения от среднего. Стрессовые возмущения вызывают более значительные отклонения, которые быстро нормализуются стабильной системой управления (Д, тест-объект 1). **Степень отклонения** может быть незначительной в одних случаях и существенной в других. Последнее верно, например, для уровня глюкозы в крови – почти вдвое увеличивается после еды. Этот тип регуляции, разумеется, используется только для предотвращения экстремальных повышений и падений (гипер- или гипогликемия) или при хронических отклонениях регулируемого параметра. Для более точной регуляции необходима более высокая чувствительность системы управления (*усиление ответа*). Однако это увеличивает время стабилизации регулируемого параметра (Д, тест-объект 3) и может вести к регуляторной нестабильности, т. е. к ситуации, когда актуальный па-

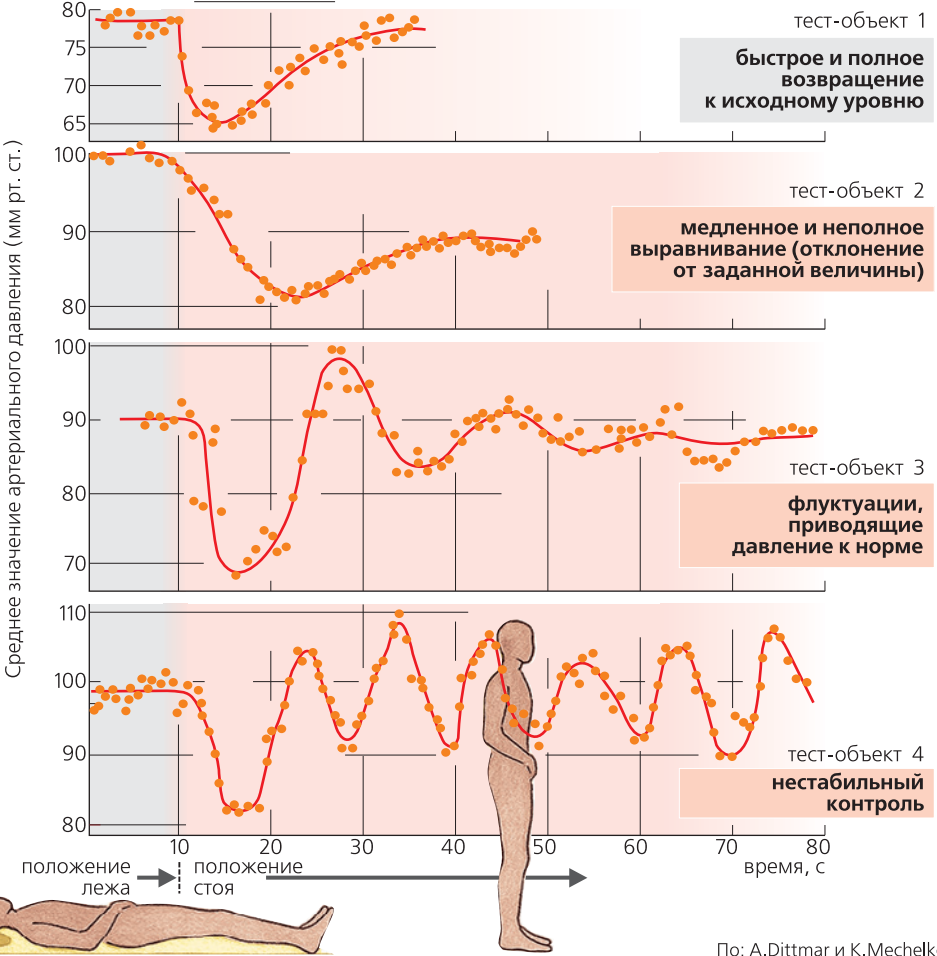
раметр колеблется то вверх, то вниз между крайними позициями (*нестабильная осцилляция*) (Д, тест-объект 4).

Колебание (осцилляция) регулируемого параметра в ответ на возмущение может быть ослаблено двумя путями. Во-первых, сенсоры с различными характеристиками (*D-сенсоры*) обеспечивают увеличение интенсивности целевого сигнала пропорционально **степени отклонения** регулируемого параметра от заданной величины (с. 336 и сл.). Во-вторых, **механизм раннего предупреждения** обеспечивает регулятор информацией относительно ожидаемой интенсивности возмущения еще *до того*, как величина регулируемого параметра действительно изменилась. Механизм раннего предупреждения можно объяснить на примере терморегуляции – процесса, при котором холодные рецепторы на поверхности кожи запускают корректировку до того, как изменения регулируемого параметра (поверхностной температуры тела) действительно произойдут (с. 242). Наличие в схеме регулирования *только* D-сенсоров имеет свои недостатки. Это видно на примере сенсоров артериального давления (барорецепторов) при срочной регуляции артериального давления. Очень медленные, но постоянные изменения, наблюдаемые при развитии артериальной гипертензии, не регулируются. На самом деле быстрое снижение артериального давления пациента-гипертоника, вероятно, даже может вызвать обратное регуляторное повышение артериального давления. Поэтому для обеспечения долгосрочной регуляции необходимы другие системы управления.

Г. Реакция системы с обратной связью на возмущение или отклонение от регулируемого параметра (РП) заданной величины



Д. Регуляция артериального давления после резкого приведения тела в вертикальное положение (ортостаз)



Клетка

Клетка – это наименьшая функциональная единица живого организма. Иными словами, клетка способна выполнять основные жизненные функции, такие как метаболизм, рост, движение, размножение и передача наследственной информации (с. 10). Рост, размножение и передача наследственной информации осуществляются путем *клеточного деления*.

Компоненты клетки. Все клетки состоят из клеточной мембраны, цитозоля, или цитоплазмы, занимающей 50% объема, и мембранно-связанных субклеточных структур – *органелл (А, Б)*. Органеллы эукариотических клеток высокоспециализированы. Например, большая часть генетического материала клеток сконцентрирована в клеточном ядре, пищеварительные ферменты локализованы в лизосомах. Окислительный синтез АТФ происходит в митохондриях.

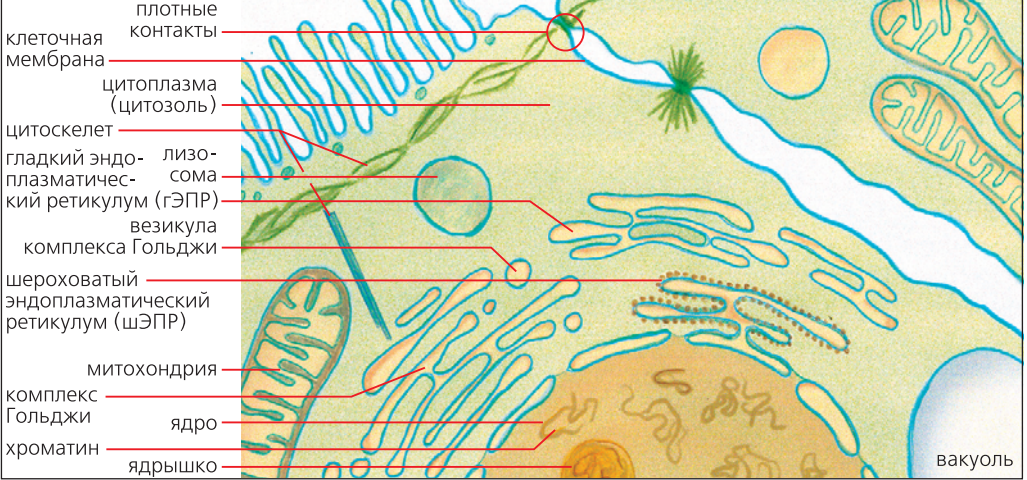
Клеточное ядро содержит жидкость – кариоплазму, ядрышко и хроматин. В состав хроматина входит дезоксирибонуклеиновая кислота (**ДНК**) – носитель генетической информации. Две цепи ДНК образуют *двойную спираль* (длиной до 7 см). Молекулы ДНК скручены и уложены в хромосомы длиной 10 мкм. В норме у человека 46 хромосом, включающих 22 пары аутомосом и хромосомы, определяющие пол (XX у женщин и XY у мужчин). ДНК построена из связанных в цепь *нуклеотидов*; в состав нуклеотида входят: пентоза (дезоксирибоза), фосфатная группа и азотистое основание. В повторяющейся цепочке сахарофосфатного остова (...дезоксирибоза–фосфат–дезоксирибоза...) каждая молекула сахара связана с одним из четырех азотистых оснований. Последовательность оснований представляет собой **генетический код** для каждого из примерно 100 000 различных белков, которые клетка продуцирует во время жизненного цикла (**экспрессия генов**). В двойной спирали ДНК каждое основание из одной цепи ДНК связано с комплементарным основанием другой цепи в соответствии с правилом: аденин (А) соединяется с тиминем (Т), а гуанин (G) – с цитозином (С). Последовательность оснований в одной цепи двойной спирали (**Д**) всегда является зеркальным отражением последовательности оснований в противоположной. Таким образом, одна из цепей может быть использована как основа для изготовления новой комплементарной цепи, информационное содержание которой идентично оригиналу. При клеточном делении этот процесс служит для удвоения генетической информации (**репликации**).

Информационная РНК (**иРНК**) отвечает за передачу кода для синтеза белка (аминокислотная последо-

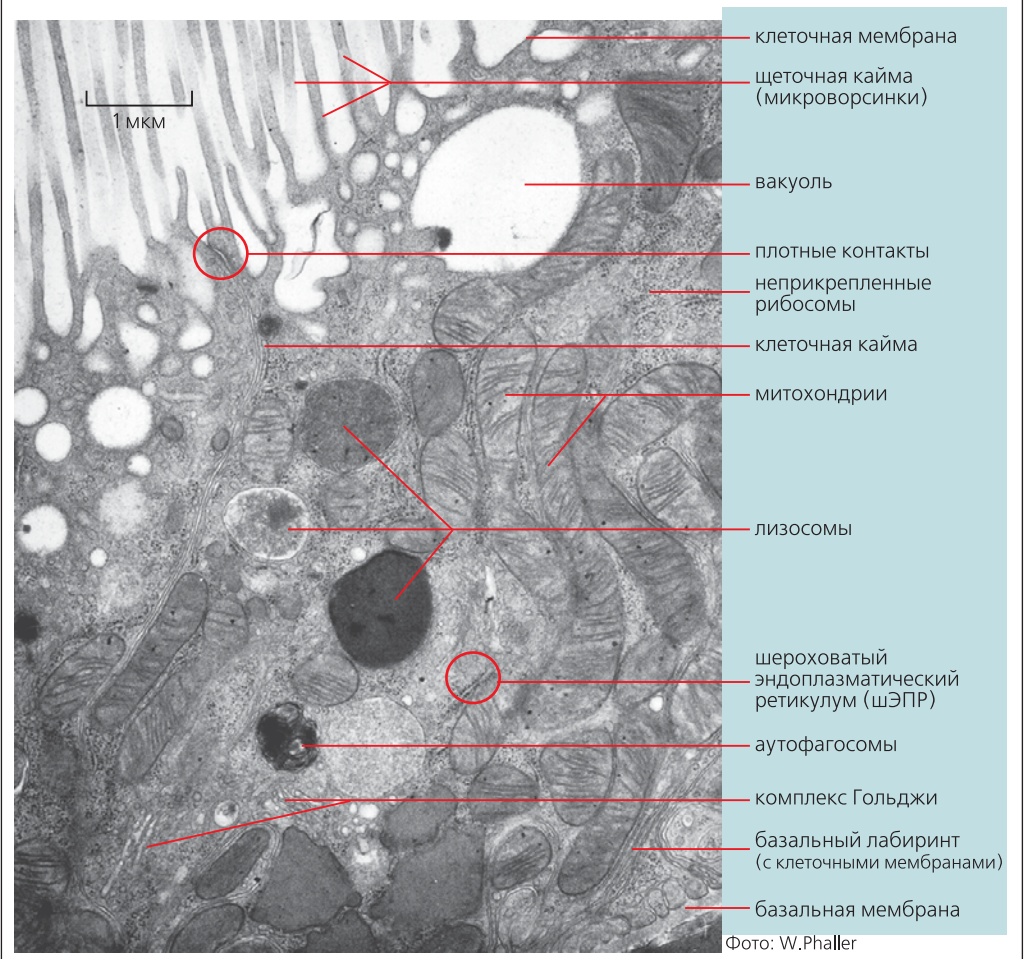
вательность), т. е. перенос кодирующих последовательностей ДНК (последовательность оснований) из ядра в цитозоль (**В1**). Информационная РНК образуется в ядре и отличается от ДНК тем, что состоит только из одной цепи, содержит рибозу вместо дезоксирибозы и урацил (U) вместо тимина. В ДНК каждая аминокислота (например, глутаминовая кислота, **Д**), необходимая для синтеза белка, кодируется набором трех последовательных оснований, называемых *кодоном* или *триплетом* (например, С-Т-С для глутаминовой кислоты). Для того чтобы транскрибировать триплет ДНК, на иРНК должен образоваться комплементарный кодон (например, G-A-G для глутаминовой кислоты). Относительно небольшая молекула транспортной РНК (**тРНК**) отвечает за чтение кодона на рибосомах (**В2**). Для этой цели тРНК содержит комплементарный кодон, называемый *антикодоном*. Антикодон для глутаминовой кислоты представляет собой последовательность С-U-С (**Д**).

Синтез РНК в ядре контролируется *РНК-полимеразами* (I–III типов). Действие этих полимераз на ДНК обычно заблокировано *белком-репрессором*. Фосфорилирование полимеразы происходит, если репрессор удаляется (ДНК дерепрессируется), и *основной транскрипционный фактор* прикрепляется к так называемой промоторной последовательности молекулы ДНК (Т-А-Т-А для полимеразы II типа). Будучи активированной, она расплетает две цепи ДНК на определенном участке, так что код на одной из цепей может быть прочитан и транскрибирован в форме иРНК (**транскрипция (В1а, Г)**). Молекулы гетерогенной ядерной РНК (гяРНК), синтезированные полимеразой, несут на 5'-конце специфическую «головку» («кэп»-структуру), а на 3'-конце — «хвост» в виде полиадениновой последовательности (А-А-А...) (**Г**). Сразу после синтеза они покрываются белковой оболочкой, образуя гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиновые частицы (гяРНК-частицы). *Первичная РНК*, или *пре-иРНК* гяРНК, содержит как транслируемые последовательности (*экзоны*), так и нетранслируемые (*интроны*). Экзоны кодируют аминокислотные последовательности, с которых происходит синтез белков, тогда как интроны не вовлечены в процесс кодирования. Интроны могут содержать от 100 до 10 000 нуклеотидов, они удаляются из первичной цепи иРНК при помощи процесса **сплайсинга (В1б, Г)** и затем деградируют. Интроны несут информацию о месте сплайсинга. Сплайсинг является АТФ-зависимым процессом и требует взаимодействия нескольких белков в составе рибонуклеопротеинового комплекса, называемого *сплайсосомой*. Интроны обычно составляют большую часть молекулы пре-иРНК. Например, в нуклеотидной цепи фактора коагуляции VIII

А. Клеточные органеллы (эпителиальная клетка)



Б. Структура эпителиальной клетки на электронной микрофотографии



на них приходится 95%, что соответствует 25 интронам. иРНК также может быть модифицирована (например, путем метилирования) во время **посттранскрипционной модификации**.

РНК выходит из ядра через **ядерные поры** (около 4000 на ядро) и входит в цитоплазму (**В1в**). Ядерные поры – это высокомолекулярные белковые комплексы (125 МДа), локализованные в ядерной мембране. Ядерные поры пропускают большие молекулы (например, транскрипционные факторы, РНК-полимеразы или цитоплазматические рецепторы стероидных гормонов) в ядро, ядерные молекулы (иРНК, тРНК и др.) – из ядра, а некоторые молекулы, например рибосомальные белки, – в оба направления. АТФ-зависимый транспорт молекул в любом направлении не может осуществиться без помощи специфического сигнала, который и направляет молекулу в пору. Вышеупомянутая *5'-концевая «кэп-структура»* отвечает за выход иРНК из ядра, а одна или две специфические последовательности некоторых (преимущественно катионных) аминокислот необходимы в качестве сигналов для входа белков в ядро. Эти последовательности формируют часть пептидной цепи так называемых *ядерных белков* и, возможно, образуют пептидную петлю на поверхности белка. В случае цитоплазматического рецептора глюкокортикоидов (с. 298) в отсутствие глюкокортикоида *сигнал ядерной локализации* замаскирован белком шапероном (белком теплового шока 90; *англ. – heat shock protein 90 или hsp90*) и становится доступен только после связывания гормона, при этом высвобождая hsp90 из рецептора. Активированный рецептор затем достигает клеточного ядра, где связывается с определенными последовательностями РНК и контролирует ряд генов.

Митохондриальная ДНК (мтДНК). В 1960-е гг., спустя долгое время после открытия и описания ядерной ДНК, она была обнаружена и в нуклеоидах митохондриального матрикса. мтДНК состоит из двух цепей, соединенных в кольцо, в котором находятся некоторые гены ферментов дыхательной цепи. Однако большинство митохондриальных белков синтезируются в цитоплазме (см. ниже). мтДНК наследуется только от матери, а отцовские митохондрии не передаются потомству при оплодотворении.

Ядерная оболочка построена из *двух* мембран (двух фосфолипидных бислоев), которые сливаются у ядерных пор. Эти две мембраны различаются по составу. Внешняя мембрана непрерывно соединена с мембраной эндоплазматического ретикула (ЭПР), который описан ниже (**Е**).

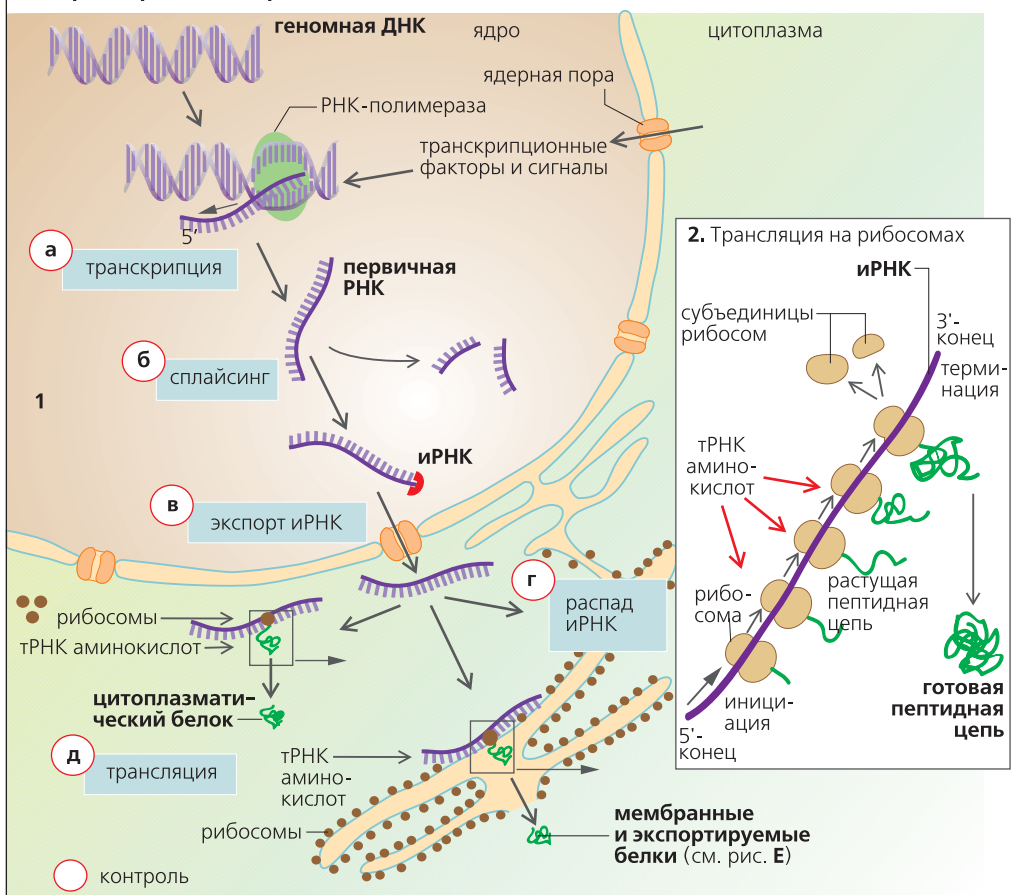
Вышедшая из ядра иРНК направляется к **рибосомам (В1)**, которые свободно плавают в цитозоле

или связаны с цитозольной стороной эндоплазматического ретикула, как описано ниже. Каждая рибосома состоит из десятков белков, ассоциированных с несколькими молекулами *рибосомальной РНК (рРНК)*. Две субъединицы рибосомы сначала транскрибируются с многочисленных генов рРНК в **ядрышке**, потом по отдельности покидают клеточное ядро через ядерные поры. Собранные вместе и формирующие рибосому, они представляют собой биохимический аппарат для **синтеза белка (трансляции) (В2)**. Для синтеза пептидной цепочки необходимы молекулы тРНК (как минимум по одной для каждой из 21 образующей белок аминокислоты). Аминокислота-мишень связывается с С-С-А-концом тРНК (одинаковым для *всех* молекул тРНК), а соответствующий антикодон, распознающий кодон иРНК, локализован на другом конце (**Д**). Каждая рибосома имеет два сайта связывания тРНК: один – для последней включенной аминокислоты и другой – для следующей за ней (не показано на **Д**). Синтез белка начинается, когда считывается *иницирующий кодон (старт-кодон)*, и заканчивается по достижении *терминирующего кодона (стоп-кодона)*. Затем рибосома диссоциирует на две субъединицы и высвобождает иРНК (**В2**). Рибосомы могут присоединять примерно 10–20 аминокислот в секунду. Однако, поскольку цепь иРНК обычно транслируется одновременно многими рибосомами (*полирибосомами*, или *полисомами*), белок синтезируется гораздо быстрее, чем его иРНК. В костном мозге, например, за одну секунду образуется в целом около $5 \cdot 10^{14}$ копий гемоглобина, содержащих 574 аминокислоты каждая.

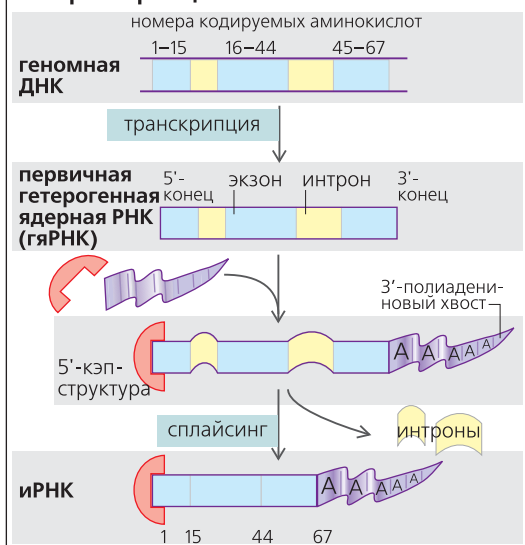
МикроРНК (= миРНК) впервые была описана около 25 лет назад. Это короткие некодирующие РНК, состоящие примерно из 22 нуклеотидов и свернутые в форме шпильки. миРНК играют важную роль в посттранскрипционной генетической регуляции, особенно в сайленсинге. Они специфически связываются с иРНК, осложняя процесс трансляции или делая ее невозможной, однако порой и облегчая ее.

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) (В, Е) играет центральную роль в *синтезе белков и липидов*, а также служит внутриклеточным хранилищем Ca^{2+} (с. 23А). ЭПР представляет собой сеть взаимосвязанных разветвленных каналов и уплощенных плоскостей, связанных с мембраной. На закрытые пространства (*цистерны*) приходится около 10% клеточного объема, а мембраны ЭПР составляют до 70% общей массы мембран клетки. *Рибосомы* могут прикрепляться к цитозольной поверхности участков ЭПР, формируя **шероховатый эндоплазматический ретикулум (шЭПР)**. Эти рибосомы синтезируют

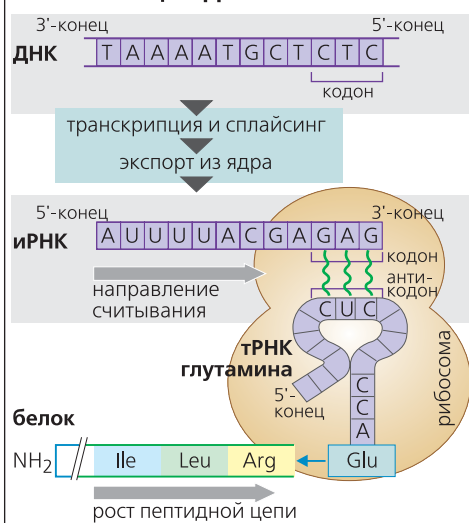
В. Транскрипция и трансляция



Г. Транскрипция и сплайсинг



Д. Кодирование белка с помощью ДНК и РНК



экспортируемые белки, а также трансмембранные белки (**Ж**) для плазматической мембраны, эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, лизосом и т. д. Начало синтеза белка (на N-конце) такими рибосомами (все еще свободными) индуцирует *сигнальную последовательность*, к которой в цитозоле прикрепляется *сигнал-распознающая частица* (СРЧ, или *англ.* SRP). В результате (а) синтез временно останавливается и (б) рибосома (посредством СРЧ и рецептора СРЧ) присоединяется к рецептору рибосомы на мембране ЭПР. После этого синтез продолжается. По мере *синтеза экспортируемого белка* белок-транслокатор проталкивает пептидную цепь в пространство цистерны. *Синтез мембранных белков* несколько раз прерывается (в зависимости от количества трансмембранных доменов) (**Ж2**) путем блокирования белка-транслокатора, а соответствующая (гидрофобная) пептидная последовательность внедряется в фосфолипидную мембрану.

Гладкий эндоплазматический ретикулум (гЭПР)

не содержит рибосом и является *местом синтеза липидов* (например, липопротеинов, с. 276 и сл.) и других веществ. Мембраны ЭПР, содержащие синтезированные мембранные белки или экспортные белки, формируют везикулы, которые транспортируются в аппарат Гольджи.

Комплекс Гольджи, или **аппарат Гольджи (Е)**, имеет последовательно соединенные компартменты для дальнейшего процессинга продуктов из эндоплазматического ретикулума. Он состоит из *цис*-Гольджи сети (обращенной входом к ЭПР), плоских запасящих цистерн (цистерны Гольджи) и *транс*-Гольджи сети (отвечающей за сортировку и распределение).

Функции комплекса Гольджи:

- синтез полисахаридов;
- процессинг белков (**посттрансляционная модификация**), например гликозилирование по некоторым аминокислотам (частично протекает в ЭПР), тех мембранных белков, которые позднее превращаются в гликокаликс на внешней поверхности клетки (см. ниже), и γ -карбоксилирование глутаматных остатков (с. 114);
- фосфорилирование сахаров гликопротеинов (например, до маннозо-6-фосфата, как описано ниже);
- «упаковка» экспортируемых белков в *секреторные везикулы* (секреторные гранулы), содержание которых выводится во внеклеточное пространство (с. 266).

Таким образом, аппарат Гольджи представляет собой главный центр **модификации, сортировки и**

распределения белков и липидов, поступивших из эндоплазматического ретикулума.

Регуляция экспрессии генов происходит на уровне транскрипции (**В1а**), модификации РНК (**В1б**), экспорта иРНК (**В1в**), ингибирования РНК (см. ниже), деградации РНК (**В1г**), трансляции (**В1ж**), модификации и сортировки (**Е, е**), а также деградации белков (**Е, ж**).

Митохондрии (А, Б; с. 23Б) служат местом окисления углеводов и липидов до CO_2 и H_2O и потребления кислорода, необходимого для этих реакций. Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты), дыхательная цепь и связанный с ними синтез АТФ также локализованы в митохондриях. Клетки, обладающие большой метаболической и транспортной активностью, богаты митохондриями, например гепатоциты, клетки кишечника, а также эпителиальные клетки почек. Митохондрии заключены в двойную мембранную оболочку, состоящую из гладкой внешней мембраны и внутренней мембраны, которая характеризуется выраженной складчатостью, формирует серии выступов, или крист, окружающих матрикс; внутренняя мембрана имеет также важные транспортные функции (с. 23Б). Вероятно, митохондрии в клетке прошли долгий путь совместной эволюции от симбиоза между аэробными бактериями и анаэробными клетками (*симбиотическая теория*) – митохондриальная ДНК (мтДНК) бактериального происхождения, а двойные мембраны митохондрий являются их эволюционными реликтами. Митохондрии содержат свои рибосомы, которые синтезируют все белки, кодирующиеся мтДНК.

Лизосомы – это везикулы (**Е**), которые покидают ЭПР (через комплекс Гольджи) и участвуют во внутриклеточном расщеплении макромолекул. Макромолекулы попадают в клетку путем *эндоцитоза* (например, поглощение альбумина в почечных канальцах, с. 172) или благодаря *фагоцитозу* (например, поглощение бактерий макрофагами, с. 104 и сл.). Лизосомы также могут участвовать в деградации собственных клеточных органелл (аутофагия, например, митохондрий), посредством аутофагосом (**Б, Е**). Часть поглощенного мембранного материала воспроизводится (например, рециркуляция рецепторов в рецептор-зависимом эндоцитозе, с. 34). *Ранние и поздние эндосомы* – это промежуточные стадии *везикулярного транспорта*. Поздние эндосомы и лизосомы содержат кислые гидролазы (протеазы, нуклеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы и т. д., активные только в кислой среде). Мембрана содержит H^+ -АТФазу, которая создает кислую среду (рН 5)

Е. Синтез белка, сортировка, повторное использование (рециркуляция) и распад

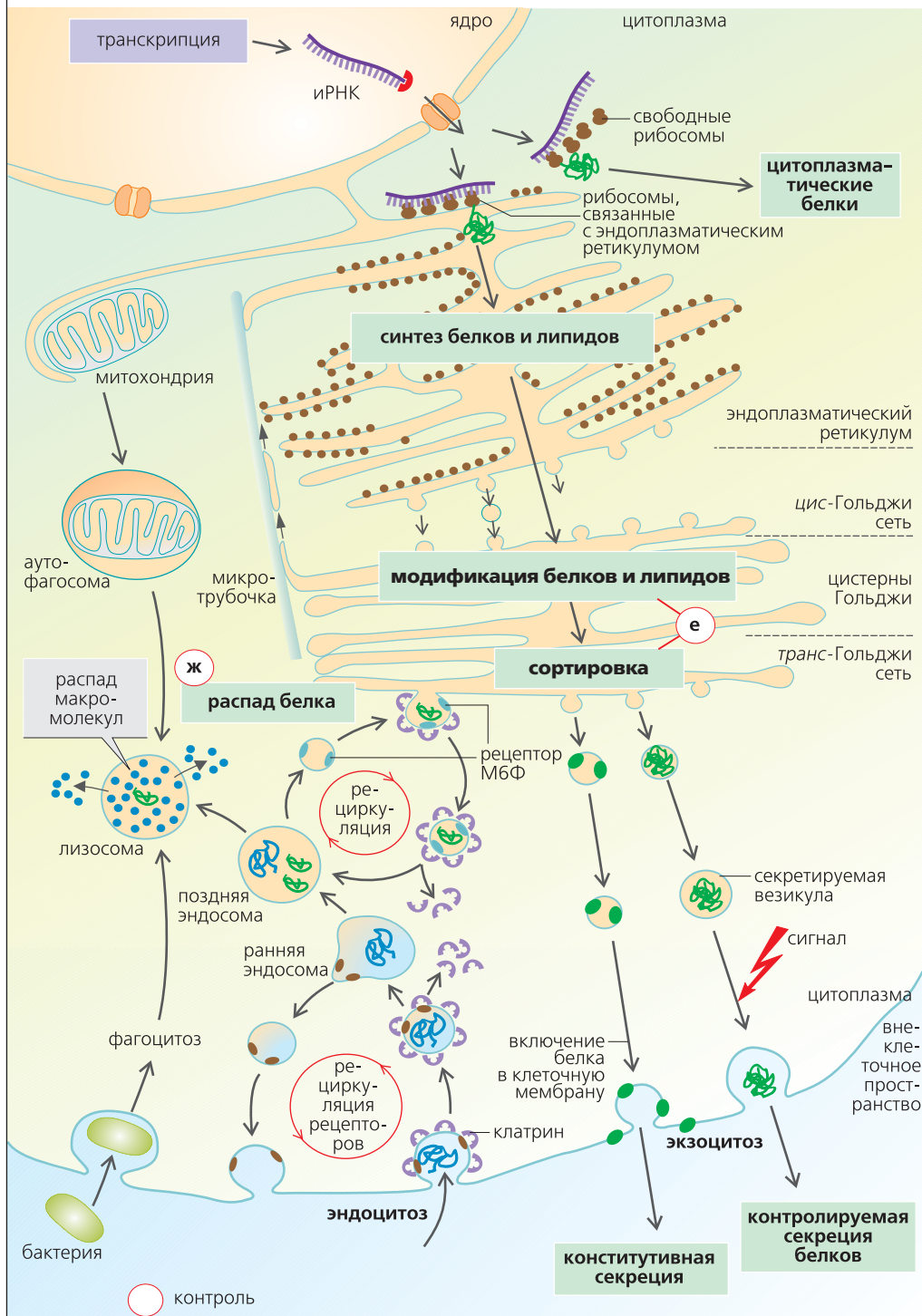


Рисунок 1.6. Клетка III

внутри лизосом, и некоторые *транспортные белки*, которые (а) высвобождают продукты расщепления (например, аминокислоты) в цитоплазму и (б) обеспечивают компенсацию заряда во время поглощения H^+ (Cl^- -каналы). Эти ферменты и транспортные белки поставляются в *первичные лизосомы* из аппарата Гольджи. Маркером этого процесса служит маннозо-6-фосфат (М6Ф), он связывается с М6Ф-рецептором в мембране комплекса Гольджи, который, как в случае рецептор-зависимого эндоцитоза (с. 34), группируется в мембране при помощи клатринового каркаса. В кислой среде лизосом ферменты и транспортные белки отсоединяются от рецептора, а М6Ф дефосфорилируется. М6Ф-рецептор возвращается в аппарат Гольджи (процесс рециркуляции; **Е**). Рецептор М6Ф больше не распознает дефосфорилированные белки, что предотвращает их возвращение в аппарат Гольджи.

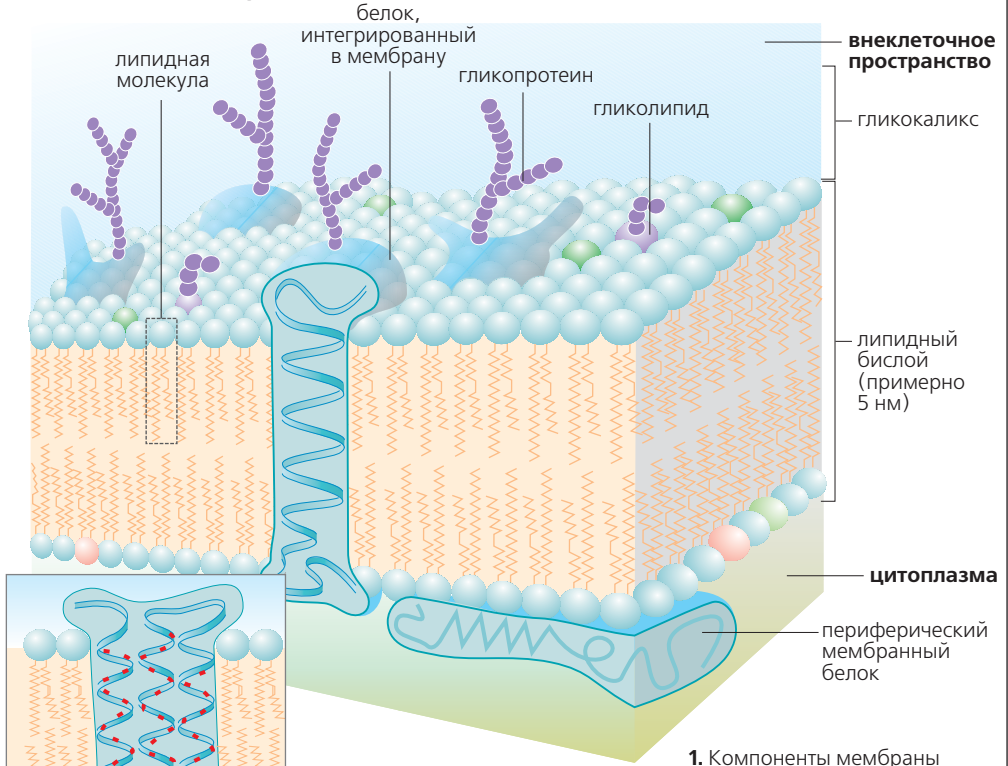
Пероксисомы – это органеллы, содержащие ферменты (импортированные по сигнальной последовательности), способствующие окислению некоторых органических молекул ($R-H_2$), таких как пурины, аминокислоты и жирные кислоты: $R-H_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$. Пероксисомы содержат каталазу, которая разрушает пероксид: $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$ и окисляет токсины, например алкоголь и другие вещества.

Клеточная мембрана. В то время как мембраны органелл отвечают за внутриклеточную компартиментализацию, основная функция **клеточной мембраны (Ж)** – отделять внутриклеточную среду от внеклеточного пространства (с. 8). Клеточная мембрана – это фосфолипидный бислой (**Ж1**), который может быть либо гладким, либо складчатым (как, например, щеточная кайма из микроворсинок или базальный лабиринт) (**Б**). В зависимости от типа клетки клеточная мембрана содержит разное количество *фосфолипидов*, *холестерина* и *гликолипидов* (например, цереброзидов). Фосфолипиды в основном состоят из фосфатидилхолина (**Ж3**), фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и сфин-

гомиелина. Гидрофобные компоненты мембраны обращены друг к другу, тогда как гидрофильные компоненты обращены к водной среде, т. е. к внеклеточной жидкости или к цитоплазме (**Ж4**). Липидный состав двух слоев мембраны сильно различается. Гликолипиды присутствуют только во внешнем слое, как описано ниже. Холестерин (присутствующий в обоих слоях) уменьшает текучесть мембраны и ее проницаемость для полярных веществ. В двумерной жидкой фосфолипидной мембране белки составляют от 25 (миелиновая мембрана) до 75% (внутренняя митохондриальная мембрана) мембранной массы в зависимости от ее типа. Многие из них пересекают весь липидный бислой один (**Ж1**) или несколько раз (**Ж2**) (*трансмембранные белки*), выполняя функцию ионных каналов, белков-переносчиков, рецепторов гормонов и т. д. Белки заякорены с помощью липофильных аминокислотных остатков или прикреплены к уже заякоренным белкам. Некоторые белки могут свободно перемещаться внутри мембраны, тогда как другие, например анионный обменник эритроцитов, заякорены на цитоскелете. Клеточная поверхность в основном покрыта *гликокаликсом*, который состоит из углеводных остатков гликопротеинов и гликолипидов клеточной мембраны (**Ж1, 4**) и внеклеточного матрикса. Гликокаликс опосредует межклеточные взаимодействия (поверхностное распознавание, прикрепление клеток и т. д.). Например, компоненты гликокаликса нейтрофилов прикрепляются к эндотелиальным мембранным белкам *селектинам* (с. 108).

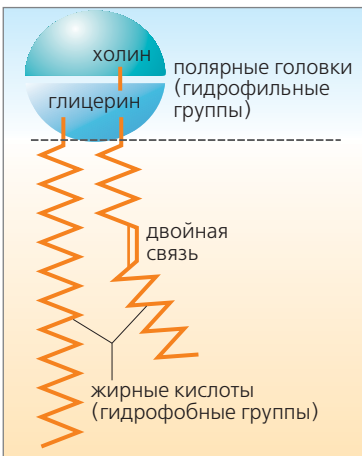
Цитоскелет позволяет клетке поддерживать и изменять форму (во время клеточного деления, например), осуществлять селективное движение (миграция, движение ворсинок) и контролирует внутриклеточную транспортную активность (везикулы, митоз). Он содержит *актиновые филаменты*, *микротрубочки* и *промежуточные филаменты* (например, виментиновые и десминовые филаменты, нейрофиламенты, кератиновые филаменты), которые тянутся от centrosомы.

Ж. Клеточная мембрана

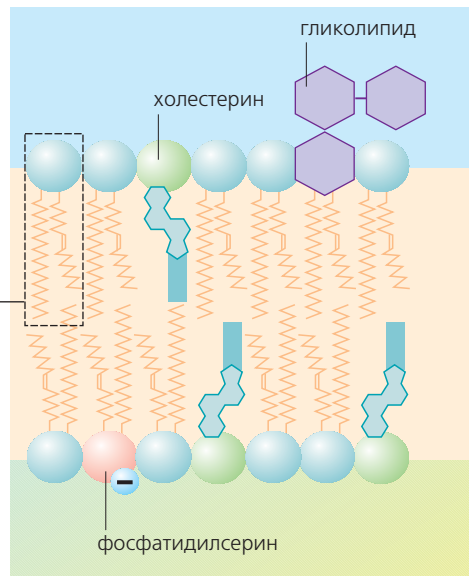


1. Компоненты мембраны

2. Интегральные белки, многократно пересекающие мембрану



3. Фосфолипид (фосфатидилхолин)



4. Липиды мембраны

Новое издание классической книги-атласа.

Просто, наглядно и достаточно подробно разобраны главные разделы нормальной физиологии человека. Каждая глава посвящена отдельной системе органов, вначале изложены основы цитологии и клеточной физиологии. Это издание дополнено такими актуальными темами, как старение, избыточная масса тела, функции глии; расширен и обновлен материал по протеомике, транспортным системам клетки и работе скелетных мышц.

Отдельно приведены некоторые аспекты патофизиологии и случаи из медицинской практики. Для удобства читателя внизу каждой страницы текста указаны заболевания, связанные с изложенными темами.

Формат атласа-справочника подойдет и студентам, изучающим физиологию, и воспитанникам медицинских училищ, и преподавателям, а также начинающим врачам, поскольку каждый найдет в этом пособии необходимую глубину знаний и ясную схему изложения. Кроме того, можно, не сомневаясь, советовать книгу всем интересующимся собственным здоровьем.