Российская
Академия
Наук — учителю

Актуальные проблемы биологии

Сборник статей

1

дрофа

Уважаемый читатель!

Если ты держишь в руках этот сборник, то для тебя, наверное, не секрет, что в настоящее время биология развивается очень быстрыми темпами. Телевизионные передачи, газеты и журналы, сайты Интернета — эти и другие современные источники информации насыщены биологическими сведениями. Да простят меня химики и физики, математики и географы — все-таки именно биология сейчас является всеобъемлющей наукой, которая так или иначе охватывает все сферы человеческой деятельности. Продукты, которые мы едим, воздух, которым мы дышим, здоровье нас и наших близких, наши домашние мохнатые и пернатые питомцы, заповедники и национальные парки, загрязнение биосферы и перерасход пресных вод, клонирование и трансгенные организмы — все это биология. Этот список можно продолжать бесконечно.

Согласись, уважаемый читатель, что в нашем насыщенном событиями мире довольно сложно успевать отслеживать все новости интересующей тебя науки. Именно поэтому мы и решили собрать в один сборник разные интересные статьи об актуальных проблемах современной биологии.

Учитель и студент, школьник и родитель — каждый читатель, интересующийся биологией, сможет узнать для себя что-то новое. Этот сборник первый, но в дальнейшем мы планируем регулярно знакомить наших читателей с последними достижениями биологии. Мы надеемся, что подобные издания помогут каждому из нас стать биологически грамотным человеком, который сможет адекватно ориентироваться в огромном потоке информации, принимать корректные решения и отвечать за них.

До будущих встреч!
Зав. редакции биологии и экологии
И. Б. Морзунова

ГРИБЫ

Л. В. Гарибова, С. Н. Лекомцева

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра микологии и альгологии

Грибы — это большая группа эукариотных (имеющих ядро) гетеротрофных организмов с абсорбционным (осмотрофным) способом питания, включающая к настоящему времени, по разным оценкам, от 100 тыс. до 250 тыс. видов. Наука о грибах называется «микология», что в дословном переводе с древнегреческого означает «слово о грибах». Учитывая, что ежегодно описывают около 700 новых видов (в основном микроскопических грибов), некоторые специалисты-микологи считают, что в настоящее время известно лишь около 4,6% от всех обитающих на земном шаре грибов. Таким образом, реальное многообразие грибов может составлять, по приблизительным подсчетам, около 1,5 млн видов (Д. Л. Хоукворст, 1992).

В бытовом плане наиболее известны съедобные дикие лесные и культивируемые грибы (шампиньон, вешенка и др.). Однако эта группа включает только незначительную часть видов огромной группы живых организмов.

Грибы играют очень важную роль в жизни природы и человека. Они активно участвуют в почвообразовательном процессе, разлагая, наряду с бактериями и актиномицетами, растительные остатки в лесах и на полях, активно участвуя, таким образом, в круговороте веществ. Грибы синтезируют ферменты, разрушающие такие полимеры, как клетчатка и лигнин. Именно эти вещества являются главными составными частями растительного опада и древесины. От разложения клетчатки зависит круговорот углерода в природе.

Подсчитано, что на земном шаре ежегодно синтезируется от 50 до 100 млрд т органического вещества, основную массу которого составляют органические соединения растительного происхождения. Ежегодно в таежной зоне опад составляет от 2 до 7 т на каждый гектар, в лиственных лесах — от 5 до 13, а на лугах от 5 до 9,5 т. И основную работу по разложению отмерших растений выполняют грибы, активнейшие разрушители целлюлозы и лигнина.

Лихенизированные грибы (лишайники), поселяясь на каменистых субстратах (скалах, каменных осыпях), способствуют превращению их в почву. Их называют «пионерами» растительности, поскольку в дальнейшем на местах произрастания лишайников могут поселиться растения.

Микоризные грибы, развивающиеся в симбиозе с корнями растений, способствуют лучшему росту лесных пород и повышению урожая многих травянистых растений.

Пищевые дрожжи служат кормом для животных и могут добавляться непосредственно в пищевые продукты, употребляемые человеком. Во многих странах люди собирают и употребляют в пищу дикорастущие лесные грибы (белый гриб, подосиновик, лисички и др.) и грибы, выращиваемые в культуре (шампиньон, вешенка и др.).

Высокая активность ферментов грибов используется в сыроварении, при получении ферментов в промышленном масштабе и производстве ферментированной пищи.

Грибы служат источником полезных метаболитов. Они могут синтезировать стероиды, антибиотики, гормоны роста, используемые в растениеводстве. Широко известно дрожжевое брожение, которое используется в хлебопечении и получении спирта (дрожжи).

Грибы могут играть и отрицательную роль в жизни человека. Многие из них являются возбудителями болезней сельскохозяйственных растений, вызывая при массовом развитии (эпифитотиях) гибель урожая. Широко распространены вызываемые грибами заболевания человека и животных — микозы. Ядовитые шляпочные грибы, спорынья и некоторые другие вырабатывают микотоксины, служащие при-

чиной отравлений человека и животных. Грибы могут служить причиной аллергических реакций у человека (плесневые грибы). Многие виды грибов наносят значительный ущерб различным материалам и изделиям, например разрушают специальные стекла оптических приборов, портят бумагу, повреждают произведения искусства и т. д. Даже металлы оказались доступны некоторым грибам, которые вызывают у них биокоррозию.

Из дали веков дошли до нас представления о грибах как о чем-то таинственном и непонятном. «Грибы называют детьми богов, ибо родятся они без семян, не так, как другие», — написано о них в одной из средневековых книг по ботанике. Или, наоборот, их появление считали делом нечистой силы. Так, французский ботаник Вейан в 1727 г. писал, что грибы — это изобретение дьявола, придуманное им для того, чтобы нарушать гармонию остальной природы, смущать и приводить в отчаяние исследователей-ботаников. Суеверия, связанные с грибами, были очень сильны, особенно в средние века, а их отголоски дошли до наших дней. Например, большие круги лугового опенка или грибов-зонтиков называли «ведьминими кольцами» или «ведьминими кругами», так как считали, что эти грибы появляются там, где ведьмы водили хороводы, а трава около этих колец вызывает болезни у коров, поевших ее. Но постепенно накапливались более точные правильные сведения о грибах. Еще в Древнем Риме знали, что многие грибы съедобны, например сморчки. А один из немногих съедобных грибов из рода мухоморов даже получил название цезарского за свой прекрасный вкус. Его подавали только к столу императора. Знали древние римляне, что трутовиком, который растет на стволах лиственниц (лиственничный трутовик, или лиственничная губка), можно лечить многие болезни. Эти сведения мы находим в работах древнеримского ученого Диоскорида, жившего в I в. н. э. (около 2 тыс. лет назад). Этот гриб пользовался популярностью в Европе вплоть до начала XX в. и был предметом традиционного экспорта из России. Так, в 1879 г. из России за границу было вывезено около 8 т сухих плодовых тел этого гриба.

ПОЛОЖЕНИЕ ГРИБОВ В СИСТЕМЕ ЖИВОГО МИРА

Великий ученый-систематик XVIII в. Карл Линней долго колебался, куда отнести грибы, к какому царству природы: растениям, животным или даже минералам. К растениям? Но ведь они не зеленые, у них нет ни цветов, ни семян. Стеблей, листьев, корней у них тоже нет. К животным? Но они не передвигаются и не заглатывают пищу, как большинство животных. После долгих раздумий и колебаний Карл Линней отнес грибы к царству растений. Со времен Линнея («Система природы», 1735) грибы традиционно относили к царству растений и рассматривали в курсах ботаники. Однако уже в XIX в. ряд ботаников указывали на значительные отличия грибов от растений. В 1851 г. шведский ученый Э. Фриз впервые предложил выделить грибы в самостоятельное царство живого мира. Но у большинства биологов как в XIX в., так и в первой половине XX в. этот взгляд на грибы поддержки не нашел.

В настоящее время представления о месте грибов в системе живого мира, объеме этой группы живых организмов и ее классификации существенно изменились. Бурное развитие физиологии и биохимии, особенно со второй половины XX в., вновь вернуло биологов к вопросу о систематическом положении грибов. Новые данные о строении и составе клетки грибов все более ставили под сомнение отнесение грибов к царству растений.

Первое и существеннейшее отличие грибов от растений заключается в том, что зеленые растения — это автотрофные первичные продуценты, синтезирующие в процессе фотосинтеза органические вещества из неорганических. Грибы же — гетеротрофные организмы — редуценты, способные разлагать готовые органические вещества и строить из их составных частей свое вегетативное тело — грибницу (мицелий) и формирующиеся из нее генеративные органы или органы размножения (плодовые тела).

Основные отличия клеток грибов от растительных клеток:

— хитиновые оболочки клеток у большинства грибов (хитин близок по составу к хитиновым покровам членистоногих — насекомые, ракообразные);

— некоторые черты углеводного и азотного обменов, в результате которых образуются такие специфические вещества, как гликоген (животный сахар), мочевина и др., характерные для клеток животных;

— особый путь синтеза одной из важнейших аминокислот (лизина) и состав стеролов.

С другой стороны, клетка грибов, как гетеротрофных организмов, существенно отличается и от клетки животных (в основном их сравнивают с клетками простейших).

Основные отличия клеток грибов от простейших животных:

— способ питания — абсорбционный (всей поверхностью тела — грибницей, или мицелием), а не голозойный (путем заглатывания пищи);

— размножение спорами;

— в основном постоянная неподвижность тела (мицелий, спороношения).

Таким образом, характер признаков, сближающих грибы с растениями, и признаков, сближающих их с животными, различен. У грибов и растений общими являются в основном морфологические признаки, а у грибов и животных — физиолого-биохимические. Именно поэтому бурное развитие физиолого-биохимических методов во второй половине XX в. поставило под сомнение отнесение грибов к царству растений.

Результаты исследований биохимии и физиологии, ультраструктуры клеток, состава и строения клеточной стенки грибов позволяют с большой степенью вероятности считать, что грибы по своему строению, характеру обмена веществ и способу питания занимают промежуточное положение между животными и растениями и несут отдельные черты как тех, так и других.

Предполагают, что грибы выделились в самостоятельный ствол живого мира еще до разделения живых организмов на животных и растения и представляют собой самостоятельную эволюционную (филогенетическую) линию эукариот. На этом осно-

вании в настоящее время грибы рассматривают как самостоятельное царство живого мира *Mycota* (*Mycetalia*), или *Fungi*, занимающее промежуточное положение между царствами животных (*Animalia*) и растений (*Plantae*) (рис. 1).

Древность происхождения грибов подтверждается данными по сравнительному изучению в различных группах организмов структуры цитохромов С, имеющих важнейшее значение в цепи дыхательных ферментов. Эти исследования определяют время расхождения (дивергенции) грибов и животных примерно в 1,1 млрд лет (Л. Маргелис, 1983). При таком подходе наиболее достоверной представляется гипотеза происхождения грибов от первично бесцветных жгутиковых организмов, или флагеллят, обитавших в первичном океане. При этом, судя по строению подвижных стадий (зооспор, гамет) многих микроскопических грибов, можно предположить, что грибы произошли от разных групп флагеллят, поэтому грибы рассматривают как полифилетическую группу.

Разработка и применение молекулярных методов в исследовании генома многих грибов показало, что грибы, животные и растения дивергировали из одной точки, что подтверждает гипотезу о выделении грибов еще до основного расхождения живого мира на растения и животные. Отсюда следует, что уже на уровне первичных ядерных организмов (эукариот) в докембрии (протерозой) наметилось и даже получило морфологическое и физиолого-биохимическое оформление разделение органического мира на животных, растения и грибы. На основании этих данных с начала 70-х гг. XX в. грибы рассматривают как самостоятельное царство живого мира, наряду с царствами животных и растений.

Дальнейшие детальные исследования грибов и анализ всего комплекса характеризующих их признаков, включая ультраструктуру клеток, показали, что сама эта группа гетерогенна. Часть грибов, включающая, например, такие известные виды, как картофельный гриб — фитофтора, возбудители ложной мучнистой росы винограда и многих других растений, сапролегниевые грибы, паразитирующие на

Положение грибов в системе живого мира

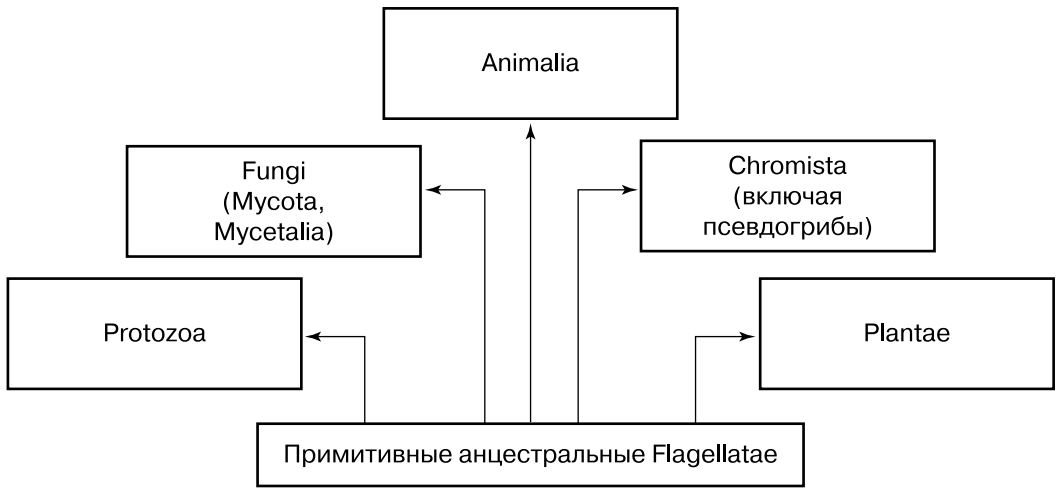


Рис. 1. Положение грибов в системе живого мира

рыбах как в природе, так и при их аквариумном разведении, и др., значительно отличаются от остальных грибов.

Эти различия заключаются в том, что:

— их клеточная стенка, как и стенка клеток растений, содержит целлюлозу;

— вместо гликогена у них накапливается растительный углевод ламинарин, встречающийся у многих групп водорослей;

— в отличие от типичных грибов путь синтеза лизина у этих грибов сходен с таковым синтезом у растений;

— существуют отличия в ультраструктуре клетки.

Таким образом, сходство этой группы с настоящими грибами заключается только в строении вегетативного тела — грибницы, или мицелия, и размножении спорами, что можно рассматривать как конвергентное сходство в результате параллельной эволюции (О. Г. Кусакин, А. Л. Дроздов, 1994, 1998).

На основании вышеперечисленных данных в настоящее время специалисты-микологи выделяют эту группу организмов из настоящих грибов. Вместе с бурыми, золотистыми, желто-зелеными и диатомовыми водорослями их объединяют в одну группу — крупное царство Хромиста (*Chromista*) подцарство Гетероконтные (*Heterocontae*) (разножгутиковые) (см. рис. 1). Для этой группы используют термины «псевдогрибы» или «грибоподобные организмы». Их происхождение связывают с желто-зелеными водорослями, предки которых потеряли хлорофилл в связи с переходом к гетеротрофному способу питания (Л. В. Гарибова, 1999).

Организмы подцарства Гетероконтные отличаются по строению митохондрий. Кроме того, у подвижных стадий (зооспор, гамет) наряду с гладким жгутиком присутствует перистый с трубчатыми волосками — мастигонемами.

Миксомицеты (*Myxomycota*), или слизевики, относившиеся ранее к грибам, в настоящее время в составе четырех отделов включены в царство Простейшие (*Protozoa*) (табл.). С простейшими эти организмы объединяет наличие фаготрофной стадии.

Систематика грибов и грибоподобных организмов

	ГРИБЫ			
Царства	FUNGI (MYCOTA)			
Отделы	Хитридиомикота (*Chytridiomycota*)	Зигомикота (*Zygomycota*)	Аскомикота (*Ascomycota*)	
Число видов	Около 900	Около 1 тыс.	Около 30 тыс.	
Представители (примеры)	Синхитриум эндобиотикум (*Synchytrium endobioticum*) — возбудитель рака картофеля	Серая плесень мукор (*Mucor*), арбускулярные микоризные грибы рода гломус (*Glomus*)	Дрожжи сахаромицес (*Saccharomyces*); пеницилл (*Penicillium*); мучнисторосяные грибы (патогены растений); сморчки, строчки, трюфели	

Таблица

		ГРИБОПОДОБНЫЕ ОРГАНИЗМЫ	
		CHROMISTA	PROTOZOA
	Базидиомикота (*Basidiomycota*)	Лабиринтуломикота (*Labyrinthulomycota*), Гифохитридиомикота (*Hyphochytridiomycota*), Оомикота (*Oomycota*)	Миксомикота (*Myxomycota*), Плазмодиофоромикота (*Plasmodiophoromycota*), Диктиостелиомикота (*Dictyosteliomycota*), Акразиомикота (*Acrasiomycota*)
	Около 25 тыс.	Около 1 тыс. видов	Около 500
	Съедобные и ядовитые шляпочные грибы, паразитные, ржавчинные и головневые грибы	Паразиты водорослей макрофитов, беспозвоночных животных, ценных пород рыб в водоемах и при аквариумном разведении. Облигатные паразиты растений: «корнеед» всходов в теплицах, фитофтора — картофельный гриб, ложная мучнистая роса многих видов растений	Сапротрофы, развиваются в глубине гниющих пней, валежника, в лесной подстилке. Виды родов трихия (*Trichia*) и стемонитес (*Stemonites*); ликогала древесинная (*Lycogala epidendrum*); паразит, возбудитель килы крестоцветных (*Plasmodiophora brassicae*)

Эта группа включает эукариотные гетеротрофные организмы, вегетативная (трофическая) стадия которых представлена голым многоядерным протопластом, способным к амебоидному движению по субстрату — плазмодием. Реже — вегетативное тело этих организмов — одноядерная амеба (амебоид) или псевдоплазмодий, где амебоиды не теряют своей обособленности. Способ питания в основном голозойный. Размер — от нескольких микрометров до нескольких сантиметров. Репродуктивная стадия — простой или сложный спорангий.

У миксомицетов сложный цикл развития, включающий зооспоры с двумя гладкими жгутиками, гаплоидные и диплоидные миксоамебы, у представителей двух отделов — диктиостелиевых (*Dictyosteliomycota*) и акразиевых (*Acrasiomycota*) — жгутиковая стадия отсутствует.

Большинство миксомицетов — сапротрофы, живущие в гнилой древесине и листовом опаде. Немногие из них — внутриклеточные паразиты растений. Группа включает около 500 видов и подразделяется по уровню организации плазмодия, особенностям цикла развития и способу питания.

Широко распространены в лесах на мелких гнилушках виды родов трихия (*Trichia*) с мелкими золотистыми цилиндрическими спорангиями 1—2 мм высотой, расположенными тесными группами, и стемонитес (*Stemonites*), спорангии которых после разрушения оболочки имеют вид крошечных перышек темно-коричневого цвета 5—15 мм высотой.

Хорошо заметна и часто встречается на замшелой древесине ликогала древесинная (*Lycogala epidendrum*). Ее довольно крупные (до 1 см в диаметре), шаровидные плодовые тела кораллово-красной окраски представляют собой соединение нескольких спорангиев под общей оболочкой.

Наибольшее хозяйственное значение имеет род плазмодиофора (*Plasmodiophora*) с хорошо изученным видом *P. brassicae* — возбудителем заболевания, называемого кила крестоцветных. Паразит поражает корни капусты и других крестоцветных, вызывая на них большие опухоли. Зараженная рассада

не образует кочанов, если же поражено взрослое растение, то кочаны недоразвиваются.

Таким образом, традиционное представление о грибах как о единой группе организмов в результате современных исследований претерпело значительные изменения. В связи с этим в настоящее время организмы царства Грибы (*Fungi*, или *Mycota*) считают настоящими грибами (в традиционном понимании), а виды, выделенные из этой группы в царство *Chromista* и *Protozoa*, называют грибоподобными организмами или псевдогрибами (см. табл. на с. 12—13).

СИСТЕМАТИКА ГРИБОВ

Царство Настоящие грибы
(*Fungi,* или *Mycota*)

В современных системах растений, грибов и животных принят принцип иерархии, выражающийся в последовательном объединении групп одного ранга в группы более высоких рангов. Систематическое объединение называют таксоном.

Классификация грибов строится в соответствии с «Международным кодексом ботанической номенклатуры» (1994). Согласно указанному кодексу, грибы представляют собой царство, которое разделяют на отделы, отделы — на классы, классы — на более мелкие группы — порядки, порядки — на семейства, семейства — на роды, а последние — на виды.

Например, красный мухомор относится к отделу Базидиомикота, классу Базидиомицеты, порядку Пластинчатые, семейству Мухоморовые, роду мухомор и виду мухомор красный. Хорошо всем известный белый гриб принадлежит к тем же отделу и классу, одноименным порядку и семейству болетовых, роду болетус и виду болетус съедобный.

Многие распространенные виды грибов имеют местные названия. Например, лекцинум оранжевый у нас называют подосиновиком. В некоторых местностях встречаются и иные названия этого гриба —

осиновик, красноголовик. Во многих европейских языках в названии гриба отражены морфологические особенности данного вида. Например, в английском языке его называют *orange-cup boletus* (гриб с оранжевой шляпкой) или *aspen mushroom* (осиновый гриб), в немецком — *Rotkappe* (близко к русскому красноголовик), во французском — *bolet rude* (красный гриб) и т. п. Поэтому все виды грибов имеют латинские названия. Эти международные названия известны специалистам всех стран. Если у гриба нет русскоязычного названия делается перевод его латинского названия или транслитерация.

По современным представлениям, настоящие грибы составляют царство, которое подразделяют на четыре отдела, связанные родственными (филогенетическими) связями. Разделение на отделы произведено по морфологическим, физиолого-биохимическим и ультраструктурным признакам, а также по особенностям циклов развития, в том числе по типу полового процесса (см. табл. на с. 12—13).

Отдел Хитридиомикота. Отдел Хитридиомикота (*Chytridiomycota*) с одноименным классом Хитридиомицеты (*Chytridiomycetes*) включает преимущественно микроскопические грибы со слабо развитым мицелием, обитающие в воде или переувлажненной почве. Это в основном внутриклеточные паразиты водорослей, реже паразиты высших растений. Особенность отдела — присутствие в цикле развития подвижной стадии — зооспор и гамет, несущих на заднем конце гладкий бичевидный жгутик. Представитель отдела — синхитриум эндобиотикум (*Synchytrium endobioticum*), возбудитель рака картофеля — вызывает образование бугорчатых опухолей на клубнях и столонах этой культуры. Общее число видов около 900.

У представителей трех следующих отделов подвижных стадий нет.

Отдел Зигомикота. Отдел Зигомикота (*Zygomycota*) с основным классом Зигомицеты (*Zygomycetes*) включает грибы с хорошо развитым неклеточным (лишенным клеточных перегородок) мицелием. Половой процесс состоит в слиянии двух клеток, от-

деляющихся на кончиках соседних гиф (зигогамия). У грибов этой группы очень развито бесполое размножение эндогенными спорами, образующимися в больших количествах внутри спорангиев, одетых черной оболочкой. Эти грибы обитают преимущественно в почве и на растительных остатках, вызывают гниение плодов и овощей при хранении, плесневение многих продуктов питания. За черные округлые спорангии их называют головчатые плесени. Типичный представитель — род мукор (*Mucor*), виды которого встречаются особенно часто. Общее число видов более 1 тыс.

Отдел Аскомикота. Отдел Аскомикота (*Ascomycota*) и класс Аскомицеты (*Ascomycetes*), или Сумчатые, объединяет грибы с хорошо развитым клеточным мицелием и сложным половым процессом, в результате которого споры образуются в округлых или чаще продолговатых микроскопических клетках — сумках (асках). Сумки обычно расположены внутри или на поверхности плодовых тел разнообразной формы. К сумчатым относят, например, сморчковые грибы, у которых сумки располагаются на поверхности плодовых тел, на шляпке. Когда грибы созревают, можно наблюдать, как из сумок даже при слабом сотрясении вылетает облачко спор. Это самые известные сумчатые грибы. К этому же отделу относятся описанные далее пецица и алеврия с чашевидными плодовыми телами, отидеи ослиная и заячья, сапротрофные грибы, а также микоризные трюфели. Среди сумчатых грибов очень много микроскопических видов, и многие из них являются паразитами высших растений. Например, эризифальные, или мучнисторосяные грибы — возбудители настоящей мучнистой росы многих растений (смородины, яблони, роз и т. д.), вызывающие обильный белый налет на листьях, описанная ниже спорынья злаков и другие. Для многих сумчатых характерно бесполое размножение экзогенными спорами — конидиями, в массе образующимися на особых выростах мицелия — конидиеносцах. Иногда разные стадии развития одного вида имеют даже собственные названия. Так, хорошо известные плесневые грибы

пеницилл (*Penicillium*) и аспергилл (*Aspergillus*) являются конидиальными стадиями родов Эуроциум (*Eurotium*) и Эмерицелла (*Emericella*) соответственно. Всего в отделе сумчатых около 30 тыс. видов.

Отдел Базидиомикота. Отдел Базидиомикота (*Basidiomycota*) и класс Базидиомицеты (*Basidiomycetes*), или Базидиальные грибы, объединяет виды с хорошо развитым клеточным мицелием и довольно простым половым процессом, заключающимся в слиянии двух клеток мицелия. В результате образуются специализированные клетки — базидии, на которых экзогенно формируются споры — базидиоспоры. Базидии относительно крупных макроскопических грибов (макромицетов) обычно расположены на поверхности складок, пластинок, трубочек или шипиков разнообразных по форме плодовых тел. (Однако иногда эта поверхность может быть гладкой, как у рогатиков.) Большинство шляпочных грибов (пластинчатых и трубчатых), трутовики, рогатики, ежовики, дрожалки относятся к классу базидиальных. Однако в этом отделе есть и микроскопические грибы (микромицеты). Это паразитирующие на злаках головневые грибы — класс Устилагиномицеты (*Ustilaginomycetes*), например пыльная головня овса, и ржавчинные грибы — класс Урединиомицеты (*Urediniomycetes*), например стеблевая или черная ржавчина хлебных злаков. Эти два класса отличаются по микроскопическим особенностям строения базидий. Отдел Базидиомикота включает около 25 тыс. видов.

Несовершенные (анаморфные) грибы. В отдельной большой группе микроскопических настоящих грибов, не уступающей по числу видов сумчатым и базидиальным грибам, половая стадия неизвестна и плодовые тела никогда не образуются. У этих грибов известна только бесполая (конидиальная) стадия. Их называют несовершенными или анаморфными грибами. Сюда относят грибы с клеточным мицелием, утратившие в ходе эволюции половую стадию (сумчатую или, реже, базидиальную) и размножающиеся только бесполым путем (конидиями) или вегета-

тивно (почкованием). Таким образом, виды этой группы связаны происхождением с аскомицетами и базидиомицетами и рассматриваются как новая, находящаяся в процессе становления эволюционная ветвь грибов полифилетического происхождения. Эволюция группы на данном этапе направлена на усовершенствование конидиального аппарата — основного органа размножения и на компенсацию отсутствующего полового процесса другими механизмами (гетерокариозом, парасексуальным процессом), которые обеспечивают этим грибам новые возможности микроэволюции.

Выявить родство видов этой группы с отделами сумчатых или базидиальных грибов можно по молекулярно-генетическим и микроморфологическим (строение септы, наличие пряжек и т. д.) признакам. Для некоторых видов этой группы установлена связь между бесполым спороношением (анаморфами) и телиоморфой (половой стадией). В настоящее время эту группу не выделяют в отдельный таксономический ранг (например, отдел в царстве грибов), поскольку до сих пор идет изучение особенностей их циклов развития. Система анаморфных грибов строится на характере конидиального (бесполого) спороношения и носит пока искусственный характер.

Представители анаморфных грибов широко распространены в природе. Сапротрофные виды этой группы составляют значительную часть микобиоты почв, среди последних многие являются продуцентами антибиотиков и ферментов. Многие из них вызывают болезни человека и животных, а также являются возбудителями заболеваний растений.

Царство Хромиста
(*Chromista*)

Грибоподобные организмы, входящие в царство Хромиста, разделены на три отдела. У этих организмов в циклах развития присутствует подвижная стадия (зооспоры и гаметы) с двумя жгутиками: передний перистый, покрыт тонкими волосками (мастигонемами), второй задний гладкий. Общее число

видов грибоподобных организмов, относящихся к царству Хромиста, — около 1 тыс.

Отдел Лабиринтуломикота. К отделу Лабиринтуломикота (*Labyrinthulomycota*), у которого выделяют два класса, относятся сапротрофы и паразиты, встречающиеся на водных (чаще морских) растениях. Их вегетативное тело (трофическая стадия) представляет собой эктоплазматическую слизистую сеть или систему ходов, на поверхности или внутри которой скользят отдельные клетки, лишенные собственной оболочки (сетчатый плазмодий).

Отдел Гифохитридиомикота. Отдел Гифохитридиомикота (*Hyphochytridiomycota*) с одним одноименным классом объединяет немногочисленные микроскопические водные грибы со слабо развитым мицелием, паразитирующие на водорослях и некоторых водных беспозвоночных. Половой процесс у них заключается в слиянии двух подвижных гамет.

Отдел Оомикота. Отдел Оомикота (*Oomycota*) с одним классом Оомицеты имеет оогамный половой процесс, при котором сливаются яйцеклетка и специализированная многоядерная ветвь мицелия — антеридий. Мицелий хорошо развит, но неклеточный (не разделен перегородками на отдельные клетки). Среди оомицетов есть как водные грибы, сапротрофы на органических остатках в воде и паразиты рыб и других водных позвоночных, например лягушек, и наземные паразиты высших растений, например картофельный гриб фитофтора.

Царство Простейшие
(*Protozoa*)

В царстве Простейшие выделяют четыре отдела грибоподобных организмов, представители которых различаются циклами развития. Это в основном сапротрофы, хотя среди них встречаются и виды-паразиты (см. табл. на с. 12—13). Общее число видов грибоподобных организмов, относящихся к царству простейших, около 500.

МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ ГРИБОВ

По многообразию форм грибы не уступают зеленым растениям. При этом мир микроскопических грибов, пожалуй, даже разнообразнее, чем макроскопических (макромицетов). Но и среди последних есть удивительные виды. Самые привычные для нас — это шляпочные грибы. Однако плодовые тела многих из них имеют необычную форму. Есть грибы, похожие на звезды, есть грибы-уши, грибы, похожие на копыта, грибы-решетки, грибы-кораллы, грибы, напоминающие ветвистые рога оленя или заостренные изящные рожки серны. И это далеко не все многообразие их причудливых форм.

Вот как описывает свое впечатление от красок и форм грибного царства тропического леса Аргентины известный путешественник и натуралист Джеральд Даррел: «Никогда ни в одной части света я не видел такого богатства грибов, усеивавших лесную почву, валежник и даже деревья. Они были всех цветов — от винно-красного до черного, от желтого до серого — и фантастически разнообразны по форме... Некоторые были красные и имели форму венецианских кубков на тонких ножках; другие, все в филигранных отверстиях, напоминали маленькие желто-белые изогнутые столики из слоновой кости; третьи были похожи на большие гладкие шары из смолы и лавы — черные и твердые, они покрывали всю поверхность подгнивших бревен, а иные — скрученные и ветвистые, как рога миниатюрного оленя, — были, казалось, изваяны из полированного шоколада. Одни грибы выстроились в ряды, словно красные, желтые или коричневые пуговицы на манишках упавших деревьев, другие, похожие на старые желтые губки, свисали с ветвей и источали едкую желтую жидкость. Это был макбетовский колдовской пейзаж» («Земля шорохов»).

Наибольшим разнообразием форм и исключительной яркостью расцветок поражают тропические грибы из группы гастеромицетов, или нутревиков. Отличительная особенность этих грибов в том, что их споры созревают внутри плодового тела под прикрытием плотной оболочки. К этой группе относятся широко

распространенные скромные на вид дождевики, имеющие грушевидную или шаровидную форму, например дождевик шиповатый или ложнодождевик обыкновенный. Однако у большинства гастеромицетов плодовое тело, первоначально имевшее форму яйца или шара, одетого в беловатую оболочку, по мере созревания принимает вид кубка, чаши, бокала, воронки или причудливой слоистой башенки. С возрастом плодовые тела гастеромицетов могут становиться веретеновидными, звездообразными, как, например, у звездовиков, или земляных звездочек, часто растущих в хвойном лесу. Некоторые принимают форму гнезда с лежащими в нем беловатыми «яичками»; их так и называют — гнездовковые, как, например, бокальчик гладкий или гнездовка подушковидная, которые в виде скученных групп из мелких плодовых тел часто встречаются на гнилушках.

Необычайно яркая расцветка и причудливая форма тропических гастеромицетов позволила немецким ботаникам конца XIX в. назвать их «грибы-цветы». Некоторые из них можно встретить и на территории России. Это редкие гости из тропиков, и к нам они попадают в основном случайно: вероятно, их споры или грибница заносятся вместе с частицами почвы, когда в наши ботанические сады привозят экзотические растения из тропических или субтропических стран. Решеточник красный имеет вид сетчатого куполовидного образования, ярко-красного снаружи и зеленовато-оливкового с внутренней стороны (рис. 2). Этот внутренний слой слизистый, и в нем находятся споры. Гриб издает неприятный гнилостный запах, привлекаю-

Рис. 2. Решеточник красный

щий мух, которые ползают по расплывающейся слизи и затем на лапках и тельцах разносят прилипшие к ним споры гриба.

Этот гриб неоднократно находили в оранжереях наших ботанических садов. Известны находки этого гриба в Краснодарском крае, один раз он встретился в Московской области (Клинский район). На территории таких стран, как Грузия, Молдавия, Украина, он встречается чаще.

Другой своеобразный по форме гриб с поэтическим названием дама с вуалью, или сетконоска, встречается на юге Приморского края, где климат достаточно мягкий (рис. 3). Он тоже родственник дождевиков, о чем напоминают молодые грибы в виде белого или желтовато-белого шара или яйца, диаметром 4—5 см. При разрыве оболочки появляется длинная, до 15—20 см, губчатая грязновато-белая ножка толщиной 2—4 см, несущая на вершине оливково-зеленую как бы складчатую шляпку. Из-под

Рис. 3. Дама с вуалью, или сетконоска

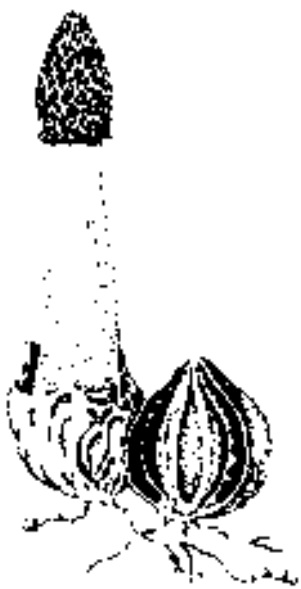


Рис. 4. Веселка обыкновенная

нее на ножку ниспадает ажурная белая или кремовая сеточка, та самая «вуаль», из-за которой гриб получил название. Встретить его можно изредка и в средней полосе России. Даже в Московской области его находили не раз. Оба вида включены в Красные книги СССР, РСФСР и региональные Красные книги.

Значительно чаще на территории России в широколиственных и смешанных лесах встречается близкая к грибам-цветам веселка обыкновенная, очень похожая на сетконоску, но без «вуали» (рис. 4). Этот гриб иногда неправильно называют «вонючим сморчком» за волнисто-складчатую шляпку, напоминающую шляпку сморчка, и за неприятный запах падали, который он источает.

В тропиках обитает ее близкий вид — лизурус Гарднера (рис. 5). Его находили на территории России в теплицах ботанических садов, куда он, по-видимому, попадал вместе с семенами редких растений.

К этой же группе дождевиковых относится встречающийся в сухих степях юга России и пустынях

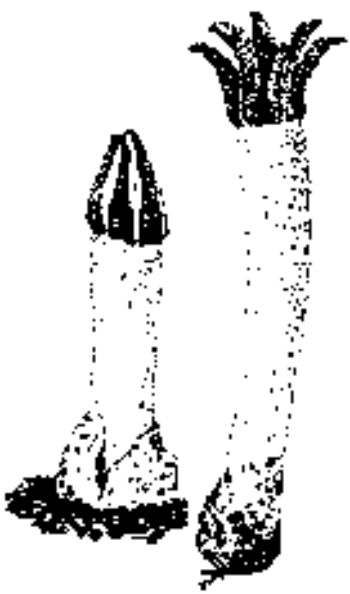


Рис. 5. Лизурус Гарднера

Рис. 6. Феллориния шишковатая

Казахстана и Средней Азии гриб феллориния шишковатая, имеющий фантастическую форму (рис. 6).

Но не только тропические грибы поражают своей необычной формой. Есть и в нашей средней полосе причудливые по облику виды: гриб-баран, рогатики, ежовики и др. На валежнике растет ежовик коралловидный. Его сильно разветвленное плодовое тело действительно напоминает коралл. Оно белого цвета и лишь с возрастом приобретает кремоватый оттенок, а при высушивании желтеет. Многочисленные веточки этого гриба покрыты длинными, 1—2 см, шипиками, откуда и название — ежовик. Встречается гриб довольно редко с июля по сентябрь на мертвых ветвях и стволах, а также в дуплах живых деревьев, преимущественно на осине, дубе, вязе. Внесен в Красные книги.

Рис. 7. Трутовик разветвленный, или зонтичный

Грибов, внешне напоминающих баранью голову и поэтому носящих прозвище грибы-бараны, три вида. Это трутовик разветвленный, или зонтичный (рис. 7), трутовик листоватый и спарассис кудрявый, или грибная капуста. Последний — близкий родственник не трутовиков, а рогатиков. Все три вида занесены в Красные книги. Трутовик разветвленный изредка встречается в широколиственных и смешанных лесах в июле—августе. Растет у основания стволов и пней лиственных деревьев и может паразитировать на их корнях, но паразит он слабый и значительного вреда дереву не причиняет. Крупное плодовое тело трутовика листоватого состоит из разветвленной белой ножки и отдельных, не сливающихся друг с другом округлых коричневатых или буроватых шляпок диаметром 2—5 см. Число таких шляпок может быть от нескольких десятков до двух

сотен, а у отдельных экземпляров их насчитывали до тысячи. Нижняя сторона шляпок этого гриба имеет белый мелкопористый слой, причем трубочки очень короткие, чем гриб значительно отличается от широко распространенных трутовиков с копытообразными плодовыми телами, растущих на стволах деревьев и валежнике. Близок к нему по строению и трутовик листоватый, отличающийся более уплощенными волнистыми сросшимися шляпками серого цвета. Трутовик листоватый в Германии называют «дубовым зайцем», так как растет он в широколиственных лесах и встречается у основания стволов дубов и на их пнях.

Очень разнообразны грибы семейства рогатиковых. Спарассис кудрявый растет на почве в смешанных сосновых лесах и в отдельные годы встречается в августе—сентябре довольно часто. Гриб состоит из плотной ножки и отходящих от нее многочисленных разветвлений, расширенных и сплюснутых, как пластинки. Их поверхность гладкая, в отличие от вышеописанных трутовиков. Пластинки сближены, и в целом получается округлое плодовое тело 15—30 см в диаметре и массой до 4 кг. Характерную роговидную или коралловидную форму имеют многочисленные виды рогатиков, обычно усеивающих своими желтыми или оранжевыми, сильно разветвленными плодовыми телами почву в смешанных и хвойных лесах и предпочитающих места, где нет травы. Так, на подстилке из хвои обычно встречается рогатик желтый, съедобный гриб, известный под названием грибная лапша. Ножка и отходящие от нее веточки сильно разветвлены. Они желтые, и такой же цвет имеет довольно жесткая мякоть гриба, высота которого достигает 11—15 см. Среди рогатиков особенно оригинальную форму имеют грибы рода клавариадельфус. Они булавовидные или трубковидные, охряно-желтого или рыжего цвета, иногда похожи на пестик. Клавариадельфус усеченный, встречающийся на Дальнем Востоке, — крупный гриб высотой до 15 см. Его плодовое тело сверху приплюснутое и слегка складчатое, по верхнему краю достигает диаметра до 10 см. Близкий вид клавариадельфус пестиковый, или рогатик пестиковый, с гладкой верхушкой пло-

дового тела, встречается и в европейской части России, занесен в Красные книги.

На почве с небогатым травяным покровом растут грибы, похожие на чаши или бокалы. Это близкие родственники сморчковых грибов — пецицы и алеврии. Окраска чаш у разных видов этих грибов от серой или каштаново-коричневой до ярко-оранжевой. Размеры этих грибов сравнительно невелики, 1—3 см в диаметре.

Рис. 8. Иудино ухо, или аурикулярия уховидная

Описание исключительного многообразия внешнего вида грибов будет неполным без упоминания о целой группе так называемых «грибов-ушей». Они не родственны между собой и относятся к разным систематическим группам, но их сближает странная форма плодового тела, напоминающая уши различных животных и даже человека. Так, иудино ухо, или аурикулярия уховидная, похожая на человеческое ухо, ближе к трутовикам и шляпочным грибам (рис. 8). Растет на мертвой древесине, особенно часто на ветвях бузины. Различные виды аурикулярий под названием «древесные уши» в странах Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии считаются деликатесом и даже культивируются. Ослиные уши, или отидея ослиная, и заячьи уши, или отидея заячья, — это родственники пециц и сморчковых грибов. Они появляются обычно большими группами в конце лета и осенью на лесной подстилке. Первые имеют желтовато-оранжевую, а вторые — коричневатую окраску.

Что касается наиболее известных и широко распространенных шляпочных грибов, то при некотором однообразии формы (шляпка на ножке) они также различаются по строению (трубчатые, пластин-

чатые, с общим или частным покрывалом, свободные, приросшие или нисходящие на ножку пластинки и др.) и по окраске шляпки. Самый хороший пример — разноцветье сыроежек от бледно-розовой до темно-красной, лиловой, зеленой и др.

У микроскопических грибов тоже существует широкое разнообразие форм. Достаточно упомянуть широко известные плесневые грибы: пенициллл, аспергилл, мукор — головчатая плесень и т. п. Для этой группы характерно также явление плеоморфизма, или полиморфизма. Оно заключается в том, что многие грибы в течение жизни на разных стадиях развития не раз меняют свою форму (морфу). Наиболее яркие примеры полиморфизма встречаются у микроскопических паразитических грибов. В качестве примера можно привести спорынью, паразитирующую в колосьях ржи или реже на других злаках. Зараженное растение называют «рогатой рожью», так как в колосе вместо отдельных зерновок образуются крупные черно-фиолетовые рожки спорыньи — зимующая стадия гриба, называемая склероцием. Склероций спорыньи достигает нескольких сантиметров в длину и высовывается из кроющих и цветочных чешуй колоса наружу. При созревании склероции выпадают из колоса на почву и там зимуют среди растительных остатков. Весной из них вырастают оранжевые образования, состоящие из длинной тонкой ножки с шаровидной головкой на конце. Они называются стромами и содержат полости с тонкими нитевидными спорами гриба. К моменту цветения злаков споры выбрасываются из отверстий стром и, подхваченные ветром, переносятся на цветки ржи. Попав на цветок, спора прорастает в мицелий (грибницу), который проникает в нижнюю часть завязи, пронизывает ее и через четыре дня после заражения ржи на поверхности завязи образуется тонкое сплетение гиф гриба, на котором появляются мелкие овальные бесцветные споры. Одновременно на этом сплетении гриб выделяет сахаристый сок, так называемую «медвяную росу», привлекающую насекомых. Они разносят споры с одного цветка ржи на другой, и таким образом гриб распространяется с одного растения на другое. Эту стадию развития спорыньи, так не

похожую на черные рожки-склероции, долго считали самостоятельным грибом и дали ему название сфацелий. Сейчас так называется эта стадия развития спорыньи. Сфацелий засыхает и отпадает, а на его месте вновь формируется черно-фиолетовый рожок-склероций. Черный склероций, оранжевые стромы, вырастающие из него, белая медвяная роса — все это жизненные формы разных стадий развития одного гриба — спорыньи.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ГРИБОВ И ИХ РОЛЬ В ПРИРОДЕ

К экологическим факторам, определяющим рост, развитие, размножение и распространение грибов, относятся абиотические факторы (температура, свет, влажность, осадки и другие) и биотические факторы, отражающие взаимодействие между разными видами организмов в отдельном местообитании.

Грибы крайне специфичны по своим требованиям к условиям роста и развития. Обычно они довольно строго приурочены к комплексу экологических условий (особенно к субстрату), в которых данный род или вид имеет преимущества перед другими родами или видами.

Грибы питаются готовыми органическими веществами, поэтому их экологические группы, которые точнее называть эколого-трофическими, выделяют по их приуроченности к тому или иному субстрату — одному из основных экологических факторов для гетеротрофных организмов. По способу питания различают грибы-паразиты, питающиеся органическими веществами живых организмов (растений и животных), и грибы-сапротрофы, живущие за счет мертвого органического материала.

По приуроченности к тому или иному субстрату выделяют следующие основные экологические группы грибов.

Древоразрушающие грибы. Живут как на живых деревьях и кустарниках, так и на мертвой древеси-

не. Среди них есть как микроскопические, так и макроскопические грибы с крупными плодовыми телами. Обычно многолетняя грибница последних распространяется внутри стволов, а плодовые тела образуются на их поверхности. К грибам-паразитам, поселяющимся на живых деревьях, относятся ложный трутовик, корневая губка с копытообразными плодовыми телами, опенок осенний — типичный шляпочный гриб. К древоразрушающим грибам-сапротрофам, развивающимся уже на отмерших деревьях, относится трутовик настоящий с деревянистыми сероватыми копытообразными многолетними плодовыми телами, особенно часто встречающимися на засохших березах. Там же часто встречается березовый трутовик с белыми пробковатыми однолетними плодовыми телами. Надо отметить, что некоторые древоразрушающие грибы-сапротрофы поселяются на еще не разложившейся древесине и лишь начинают процесс ее разрушения, другие — осваивают уже частично разложенный древесный субстрат, и таким образом постепенно одни грибы сменяют другие, полностью разрушая древесину.

Почвенные сапротрофы. Очень большая группа, включающая и микроскопические, и макроскопические грибы. Из микроскопических — это упоминавшиеся выше виды родов Мукор, Пеницилл, Аспергилл, живущие как непосредственно в почве, так и на растительных остатках. Особенно важную роль играют грибы, поселяющиеся на опаде, составляющем лесную подстилку, или на отмерших частях луговых, полевых растений. Их часто называют подстилочными сапротрофами. Среди них — грибы-зонтики, многие виды шампиньонов, дождевиков. Эти грибы исполняют роль «мусорщиков», потому что в процессе своей жизнедеятельности разрушают отмершие растения и освобождают питательные вещества, необходимые для роста живых. На богатой гумусом почве в ее перегнойном слое растут гумусовые сапротрофы, такие как шампиньон обыкновенный, или полевой, некоторые виды навозников. Они разлагают перегной на более простые составные части,

улучшая таким образом почву, делая питательные вещества более доступными для зеленых растений.

Микоризные грибы, или симбиотрофы. Это особая группа лесных почвенных грибов, участвующих в образовании микоризы — симбиоза корней высших растений с грибами (грибницей). Микоризу (грибокорень) образует большинство растений, как древесных, так и травянистых (за исключением водных). Травянистые растения вступают в симбиоз с микроскопическими грибами в основном из отдела Зигомикота или группы Несовершенные. Большинство древесных пород образует микоризы с грибницей макромицетов, в основном шляпочных грибов из отдела Базидиомикота.

В микоризе древесных пород мицелий гриба оплетает корень снаружи и частично проникает внутрь. Здесь он получает от корня углеродное питание, так как сам, будучи гетеротрофом, не может синтезировать органические вещества. Наружные свободные гифы гриба широко расходятся в почве от корня, заменяя ему корневые волоски. Эти свободные гифы берут из почвы воду, минеральные вещества и растворимые органические (главным образом азотистые). Часть этих веществ поступает в корень, а часть используется самим грибом на построение грибницы и плодовых тел. В клетках корня частично перевариваются и внедрившиеся туда гифы.

Почва леса, особенно в прикорневой зоне, пронизана грибницей микоризных грибов, а на поверхности почвы появляются их плодовые тела. Это подберезовик, подосиновик, белый гриб, рыжик, волнушки белая и розовая, многочисленные виды сыроежек и многие другие шляпочные грибы, встречающиеся только в лесах, рощах, парках, т. е. там, где растут деревья. Для этих грибов такой симбиоз обязателен. Если их грибница и может развиваться без участия дерева, то плодовые тела в этом случае обычно не образуются. С этим связаны неудачные попытки искусственного разведения наиболее ценных съедобных лесных грибов, таких как белый гриб, лисички и т. п. Основная масса микоризных грибов, включая перечисленные выше, относится к отделу Базидио-

микота (базидиальные грибы), в меньшей степени это сумчатые грибы (отдел Аскомикота), например черный французский трюфель, образующий микоризу с дубом и буком.

Грибы — паразиты растений. В основном это микроскопические грибы, поселяющиеся на травянистой растительности, на листьях деревьев и кустарников. Они вызывают многочисленные пятнистости, образуя на листьях белые, оранжевые, буровато-черные налеты, и частичное отмирание зеленых частей растений, что наносит большой вред этим растениям. Сюда относятся — настоящие и ложные мучнисторосяные грибы, покрывающие листья беловатым, а затем буреющим налетом; ржавчинные грибы, образующие на листьях оранжево-красные порошащиеся пустулы или ржаво-коричневый налет; головневые — превращающие пораженные части растений в черную пыль и др., а также виды несовершенных (анаморфных) грибов, часто вызывающие пятнистости и гнили на пораженных ими растениях. Многие из них вызывают массовые заболевания сельскохозяйственных растений — эпифитотии, приводящие к значительному снижению урожаев, например, как в случае поражения пшеницы стеблевой ржавчиной, а иногда и к полной его потере, как, например, при поражении картофеля фитофторой, или картофельным грибом.

Выше мы перечислили самые крупные по числу видов экологические группы грибов, играющие очень большую роль в природе. Однако этот обзор будет неполным, если мы не упомянем другие малочисленные, но важные группы. *Энтомопатогенные грибы* паразитируют на насекомых и часто вызывают их массовую гибель. *Кератинофильные грибы* растут на белке животных тканей — кератине. Среди них особое значение имеют *дерматофиты*, вызывающие заболевания кожных покровов человека и животных — дерматомикозы. *Хищные грибы* живут в почве и с помощью липких ловчих колец, образующихся на их грибнице, ловят и используют в пищу почвенных червей (нематод) и амеб. Интересны по биологии *микофильные грибы*, поселяющиеся на

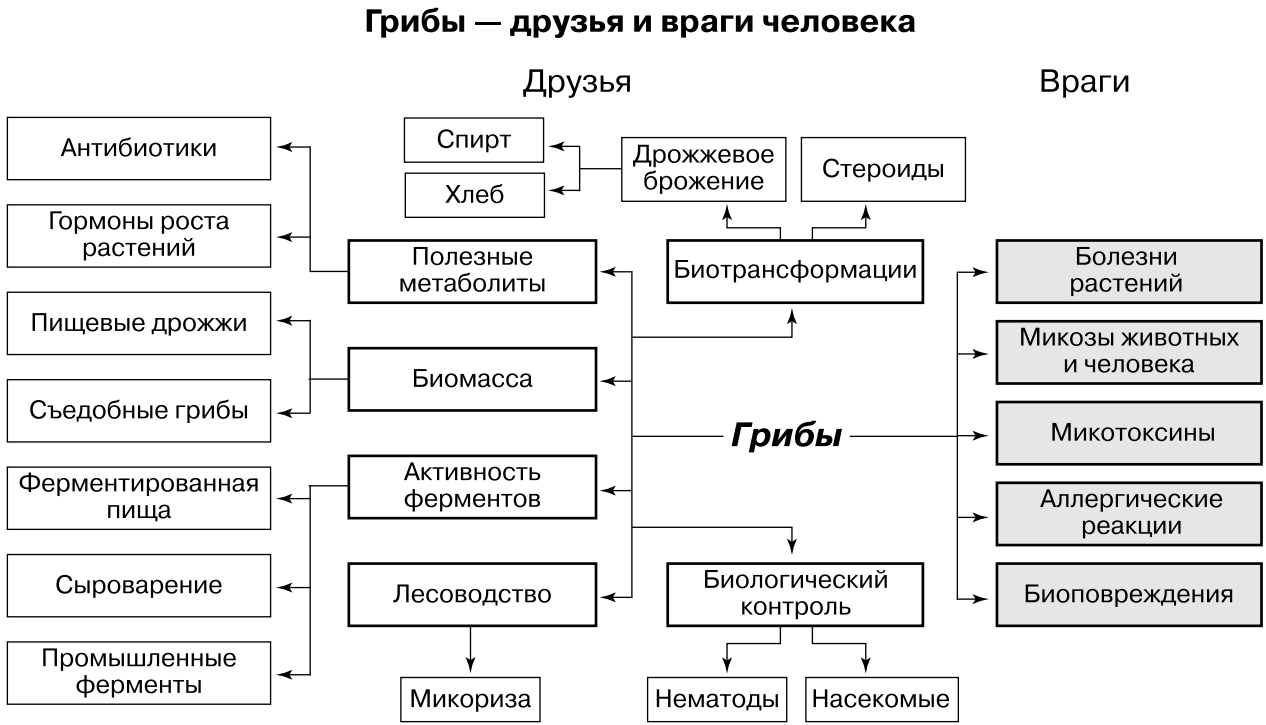


Рис. 9. Значение грибов

грибнице и особенно заметные на плодовых телах шляпочных грибов и трутовиков, которые они покрывают белой или золотисто-желтой пленкой. Часто можно найти в лесу сыроежки, пластинки которых затянуты белым пленчатым налетом микофильного гриба. На пораженных пластинках споры сыроежки уже не образуются. Такие плодовые тела в народе называют «глухими грибами». Закончить обзор экологических групп грибов можно *карбофильными* видами, которые поселяются на лесных гарях, кострищах, иногда даже на обугленной древесине — головешках. Почва в таких местах оказывается простерилизованной огнем, в ней почти нет бактерий и других грибов, и поэтому там поселяются виды, обладающие слабой конкурентной способностью. Такими видами являются некоторые сморчки, массово появляющиеся на местах гарей, уже упоминавшиеся выше чашеобразные пецицы, из шляпочных грибов — чешуйчатка угольная и некоторые другие.

ЗНАЧЕНИЕ ГРИБОВ В ХОЗЯЙСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

По значению грибов в жизни человека их можно условно разделить на друзей и врагов. Грибы стали предметом внимания людей с незапамятных времен. Судя по материалам археологических раскопок, наскальным рисункам и древним рукописям наши далекие предки давно уже научились использовать грибы в пищу, а такие древнейшие производства, как хлебопечение и виноделие, не могли бы существовать без участия микроскопических дрожжевых грибов. Представленная схема достаточно полно отражает многообразную роль грибов в жизни человека (рис. 9).

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МИКОЛОГИИ

Аскоспоры, *см*. Споры.
Базидиоспоры, *см*. Споры.

Биотрофия — паразитический способ питания грибов живыми тканями хозяина.

Гаметангии — структуры, в которых развиваются половые клетки (гаметы); женские гаметангии называют оогониями (у оомицетов) или аскогоном (у сумчатых грибов), мужские — антеридиями (у аскомицетов).

Гаустории — структуры мицелия, формирующиеся у биотрофных паразитов. Гаустории проникают в клетку посредством инфекционных гиф (выростов) и получают питание непосредственно из клеток хозяина.

Гетероталлизм — явление раздельнополости. Половой процесс при этом осуществляется только между генетически различными совместимыми гифами или половыми клетками.

Гифы — микроскопические, тонкие ветвящиеся нити с верхушечным ростом, совокупность которых составляет мицелий (грибницу) гриба. В растущих участках гиф содержатся многочисленные везикулы — пузырьки, участвующие в транспорте веществ к месту синтеза клеточной стенки.

Гомоталлизм — обоеполость у некоторых грибов. Половой процесс в этом случае осуществляется в пределах одного мицелия.

Грибы — гетеротрофные, аэробные (редко анаэробные) низшие эукариоты. Питание осуществляется жидкими веществами за счет выделения экстрацеллюлярных ферментов, разрушающих сложные полимеры. Гетерогенная полифилетическая группа с общим планом строения вегетативного тела и разнообразными спороношениями.

Зигоспоры, *см*. Споры.

Зооспоры — эндогенные споры бесполого размножения, подвижные со жгутиками, образующиеся в зооспорангиях, распространяются в водной среде (например, у оомицетов).

Кариогамия — слияние двух гаплоидных ядер с образованием диплоидного ядра.

Клеточная стенка у настоящих грибов состоит из хитина, β-1,3-глюкана и маннопротеинов; у оомицетов (*Oomycota*) и некоторых других — из целлюлозы и глюканов.

Конидии — экзогенные споры бесполого размножения, без жгутиков (распространяются воздушным путем); располагаются обычно на специальных несущих гифах — конидиеносцах.

Мейоспоры, *см*. Споры.

Миксоамебы, *см*. Важнейшие признаки миксомицетов.

Мицелий, *см*. Гифы.

Некротрофия — паразитический способ питания грибов, при котором ткани хозяина предварительно подвергаются воздействию токсинов гриба.

Ооспоры, *см*. Споры.

Плазмогамия — слияние протоплазмы мужских и женских половых клеток при образовании двуядерных (дикариотичных) и диплоидных клеток.

Плазмодий, *см*. Важнейшие признаки миксомицетов.

Плектенхима (псевдопаренхима) — ложная ткань из сплетения гиф, например у плодовых тел базидиомицетов и склероциев у спорыньи.

Пряжки — особые клетки у базидиальных грибов, находящиеся у поперечных перегородок отдельных гиф. Через них осуществляется переход ядер при диплоидизации мицелия (половом процессе).

Септы — перегородки между клетками у аско- и базидиомицетов. В септах имеются поры различного строения (например, долипора у базидиомицетов).

Склероции, *см*. Плектенхима.

Споры — специализированные клетки, выполняющие функции распространения и иногда выживания грибов; после прорастания дают начало новому мицелию; обычно формируются в большом количестве. При половом размножении образуются: ***диплоидные споры*** — *ооспоры* (у оомицетов образуются в оогониях), *зигоспоры* (у зигомицетов); ***гаплоидные споры*** (***мейоспоры***) формируются в результате редукционного деления — *аскоспоры* (у аскомицетов) и *базидиоспоры* (у базидиомицетов).

Стеригмы, *см*. Важнейшие признаки базидиомицетов.

Хламидоспоры — толстостенные споры, служащие для выживания грибов.

ВАЖНЕЙШИЕ ПРИЗНАКИ ОТДЕЛОВ

Отдел Миксомикота
(*Myxomycota*)

Ближе к простейшим, чем к настоящим грибам. Вегетативная (трофическая) стадия представлена голым многоядерным протопластом, способным к амебоидному движению по субстрату, — плазмодием. Способ питания голозойный. В цикле развития присутствуют зооспоры с двумя гладкими жгутиками, гаплоидные и диплоидные миксоамебы, у представителей двух отделов (диктиостелиевых и акразиевых) жгутиковая стадия отсутствует.

Представители. Виды родов трихия (*Trichia*), стемонитес (*Stemonites*) и ликогала (*Lycogala*) — сапротрофы, живущие в гнилой древесине и листовом опаде. Плазмодиофора (*Plasmodiophora*) с хорошо изученным видом *P. brassicae* – возбудитель заболевания кила крестоцветных.

Отдел Оомикота
(*Oomycota*)

Ближе к водорослям, чем к настоящим грибам. Клеточная стенка из целлюлозы, несептированный мицелий. Половой процесс оогамия — образуют оогонии и антеридии.

Представители. Виды рода питиум (*Pythium*) — возбудители заболевания растений — «корнеед». Паразитируют на корнях сеянцев древесных пород и рассаде многих сельскохозяйственных растений (свекла, капуста, огурец, табак, кукуруза и др.). Картофельный гриб *Phytophthora infestans* вызывает широко распространенное заболевание — фитофтороз картофеля и томатов. Ложная мучнистая роса *Plasmopara viticola* паразитирует на виноградной лозе.

Отдел Аскомикота
(*Ascomycota*)

Настоящие грибы. Большая по объему группа с септированным, большей частью гаплоидным мице-

лием. При половом процессе образуются аскогенные гифы, короткая дикариофаза, затем происходит образование сумок (асков), в которых в большинстве случаев формируется 8 гаплоидных аскоспор. Сумки находятся внутри или на поверхности плодовых тел.

Представители. Сморчки и трюфели. Спорынья ржи *Claviceps purpurea*, склероции которой содержат высокотоксичные алкалоиды. Мучнистая роса злаков *Erysiphe* (*Blumeria*) *graminis* образует специальные клетки внутри тканей пораженных растений — гаустории, за счет которых осуществляется питание гриба.

Отдел Базидиомикота
(*Basidiomycota*)

Настоящие грибы. Большая по объему группа, в которую входят грибы с крупными плодовыми телами — макромицеты (класс Базидиомицеты) и микроскопические грибы — виды классов Урединиомицеты (*Urediniomycetes*) ржавчинные грибы и Устилягиномицеты (*Ustilaginomycetes*) головневые грибы. Септированный, в большинстве дикариотический мицелий. При половом процессе образуются базидии обычно с четырьмя гаплоидными экзогенными базидиоспорами, расположенными на особых выростах — стеригмах, от которых они легко отделяются.

Представители. Съедобные и ядовитые грибы (белый гриб, подосиновик, подберезовик и др., бледная поганка, мухомор). Трутовые грибы, развивающиеся на живых и мертвых деревьях. Возбудители болезней растений: стеблевая (черная) ржавчина злаков *Puccinia graminis* — биотрофный паразит с пятью различными типами спор, сменой растений-хозяев в цикле развития (барбарис — злаки). Пузырчатая головня кукурузы *Ustilago maydis* — вызывает опухоли на разных органах растений. Гаплоидное спороношение (споридии) развиваются сапротрофно, в то время как дикариотические гифы — паразитически.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барсукова Т. Н., Белякова Г. А., Прохоров В. П., Тарасов К. Л.* Малый практикум по ботанике. Водоросли и грибы: учебное пособие. М.: Академия, 2005.
2. Ботаника. Курс альгологии и микологии / под ред. Ю. Т. Дьякова. М.: Издательство Московского университета, 2007.
3. Ботаника. Учебник в 4 т. Т. 1 и 2: Водоросли и грибы / Г. А. Белякова, Ю. Т. Дьяков, К. Л. Тарасов. М.: Академия, 2006.
4. *Гарибова Л. В.* Популярный атлас-определитель. Грибы. М.: Дрофа, 2009.
5. *Гарибова Л. В.* Обзор и анализ современных систем грибов. Петрозаводск, 1999.
6. *Гарибова Л. В., Лекомцева С. Н.* Основы микологии. Морфология и систематика грибов и грибоподобных организмов: учебное пособие. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005.
7. *Гарибова Л. В., Сидорова И. И.* Грибы. Энциклопедия природы России. М.,1997.
8. Жизнь растений / под ред. М. В. Горленко. М., 1976.
9. Красная книга СССР. Т. 2. М., 1984.
10. Красная книга РСФСР (растения). М., 1988.
11. *Кусакин О. Г., Дроздов А. Л.* Филема органического мира. В 2 ч. СПб., 1994, 1998.
12. *Лессо Томас.* Грибы. Определитель / пер. с англ. Л. В. Гарибовой и С. Н. Лекомцевой. М.: АСТ; Астрель, 2003.
13. Мир растений. Т. 2: Слизевики. Грибы / под ред. М. В. Горленко. М., 1991.

МАЛЯРИЙНЫЙ ПЛАЗМОДИЙ — ПАРАЗИТИЧЕСКАЯ ВОДОРОСЛЬ?

Г. А. Белякова

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра микологии и альгологии

Апикомплексы — одноклеточные, как правило, паразитические организмы, к которым относят возбудителей таких заболеваний, как малярия (*Plasmodium spp.*), токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) (важный сопутствующий патоген у больных СПИДом), бабезиоз крупного рогатого скота (*Babesia spp.*), лихорадка Восточного побережья крупного рогатого скота (*Theileria spp.*), кокцидиоз цыплят (*Eimeria spp.*) и криптоспоридиоз (*Cryptosporidium parvum*). Для апикомплексов, которых вместе с инфузориями и динофитовыми водорослями относят к царству Альвеоляты, характерны типичные покровы и наличие на переднем конце клетки апикального комплекса.

Малярия — одно из наиболее серьезных инфекционных заболеваний человека. Она вызывается внутриклеточными паразитами из рода *Plasmodium* (*P. falciparum, P. malaria, P. ovale, P. vivax* и очень редко *P. knowlesi*). Человек является для малярийного плазмодия хозяином, в котором протекают стадии бесполого размножения (шизогония). Половой процесс и спорогония происходят в переносчике, каким служат комары рода *Anopheles* (рис. 1).

Примерно 40% населения Земли живет на территории, где распространена малярия. Ежегодно она поражает около 300—500 млн человек и уносит 2,7 млн жизней. Наряду с человеческими потерями это заболевание во многом отрицательно влияет на экономику развивающихся стран. По оценкам экспертов, в странах, эндемичных по малярии, за по-

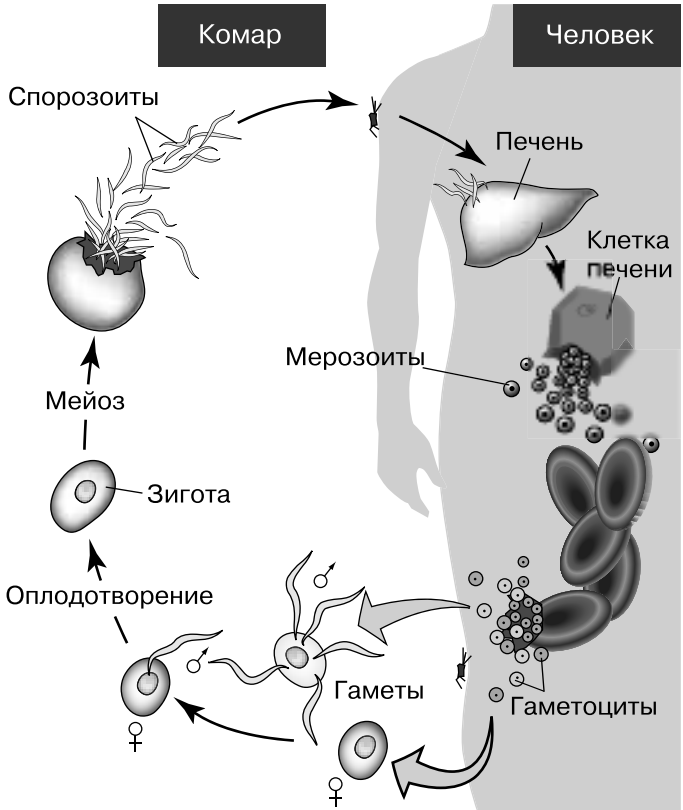


Рис. 1. Жизненный цикл малярийного плазмодия

следние 25 лет скорость ежегодного экономического роста ниже на 1,5% [6].

В связи с успешной борьбой с малярией в Европе и Северной Америке в конце прошлого века был заметен значительный спад интереса к разработке новых лекарственных противомалярийных препаратов и инсектицидов. Так, среди 1223 новых лекарственных препаратов, созданных с 1975 по 1996 г., только 3 были противомалярийными. К сожалению, в настоящее время многие существующие препараты для лечения малярии теряют свою эффективность в связи с развивающейся устойчивостью к ним у наи-

более вредоносного возбудителя *P. falciparum*. Об устойчивости к хлорохинину сообщается уже и для ряда штаммов *P. vivax*. Появляются сведения и об устойчивости комаров рода *Anopheles* к применяемым инсектицидам в Западной и Южной Африке. По мнению экспертов, увеличение числа случаев заболевания малярией может быть спровоцировано следующими событиями: многочисленными военными конфликтами в Африке; снижением эффективности работы служб здравоохранения на некоторых территориях бывшего СССР; изменениями климата (глобальное потепление) и окружающей среды; завозом малярии из эндемичных стран (в Европе каждый год регистрируют около 7000 таких случаев); ростом населения во многих странах, эндемичных по малярии [8]. Такое положение может привести к тому, что за 20 лет число случаев заболевания малярией в мире может удвоиться. Поэтому возникает необходимость в поиске как новых лекарственных препаратов, так и мест, на которые они могут воздействовать в малярийном плазмодии. И такой новой уникальной мишенью для лекарственных препаратов может стать апикопласт. Апикопласт — нефотосинтезирующая, но функционирующая пластида в клетках апикомплексов. Открытие и понимание его функций дает новый подход к поиску лекарственных препаратов против малярии, открывая широкую возможность для хемотерапии. Например, апикопласт может служить мишенью для новых лекарственных препаратов, например гербицидов, которые будут воздействовать на паразита, но при этом не повреждать клетки животного-хозяина [12].

Открытие апикопластов и успешное завершение проектов по полному секвенированию геномов *P. falciparum, Anopheles gambiae* и *Homo sapiens* дает новую стартовую точку в столетней истории борьбы с малярией. Использование современных технологий дало возможность начать секвенировать геном другого важного малярийного паразита человека *P. vivax*, нескольких малярийных паразитов животных и других апикомплексов, таких как *Theileria* и *Toxoplasma* [6]. Эти работы помогут лучше понять взаимоотношения паразита и хозяина, пути их метабо-

лизма, наметить новые цели для использования лекарственных препаратов и инсектицидов.

Открытие апикопласта. Пластиды у паразитических апикомплексов были открыты еще в начале 60-х гг. XX в. Однако в течение десятков лет ученые не предполагали, что открытые органеллы действительно являются пластидами.

С помощью электронной микроскопии в малярийном плазмодии и других апикомплексных паразитах в середине XX в. были найдены непонятные многомембранные органеллы. В этих органеллах была обнаружена и измерена кольцевая ДНК, отмечен ряд ее особенностей (например, инвертированные повторы рРНК-генов — классическая особенность пластидного генома). Наблюдали даже чувствительность *Plasmodium* к ряду антибиотиков, действующих на пластиды. Но исследователи ошибались, полагая, что эти антибиотики действуют на митохондрии паразита. Требовалось провести основательное изучение генома и молекулярно-филогенетический анализ, для того чтобы прийти к невероятному предположению о *Plasmodium* как о сильно измененной водоросли, произошедшей от общего ствола фотосинтезирующих организмов и содержащей пластидную органеллу [10].

Эти исследования начались с изучения у *Plasmodium* внеядерной ДНК. Было обнаружено две ее формы. Одна — размером 6 кб, которая позднее была определена как митохондриальная, а другая — 35 кб, кольцевая, которая ранее уже была обнаружена в электронно-микроскопических исследованиях. Вначале полагали, что эта кольцевая ДНК также имеет отношение к митохондриям. Однако в дальнейшем стала ясна ее параллель с пластидным геномом нефотосинтезирующих *Epifagus virginiana* и *Astasia longa*. Эти работы совпали с завершением секвенирования 35 кб кольцевого внеядерного генома малярийного плазмодия, архитектура которого, состав генов и их расположение показали неоспоримость его пластидного происхождения [18].

Следующим важным этапом стало экспериментальное доказательство локализации кольцеобраз-

ного генома в многомембранных структурах, отличных от митохондрий и других органелл, у *Toxoplasma gondii* [14].

В 1996 г. были предприняты международные усилия для того, чтобы секвенировать ядерный геном *P. falciparum*. Этот проект позволил описать структуру хромосом, набор генов, функциональную классификацию белков, метаболизм, транспорт и другие особенности биологии паразита. Ядерный геном (22,8 мегабаз) *P. falciparum* (клон 3D7) состоял из 14 линейных хромосом и содержал около 5300 генов. Сравнивая этот геном с геномами свободноживущих микроскопических эукариот, удалось показать, что геном малярийного плазмодия кодирует меньше ферментов и переносчиков, большая часть генов отвечает за преодоление иммунитета и за взаимодействия паразит—хозяин [6, 11].

Геном апикопласта (35 кб) кодирует только 30 белков. Структура остальных хлоропластных белков закодирована в ядерном геноме. Эти белки синтезируются в цитоплазме и затем переносятся в пластиду. (Аналогична судьба и многих митохондриальных белков.) Около 10% от всех белков (551 белок) поступают в апикопласт из цитоплазмы. Некоторые из этих белков могут быть транспортированы и в митохондрии. Пока не известны функции почти 60% белков, доставляющихся в апикопласт. В геноме *P. falciparum* не было обнаружено ни одного гена, отвечающего за фотосинтез или поглощение света [6].

Строение и функционирование апикопласта. Малярийный плазмодий содержит один апикопласт на клетку, который взаимодействует с окружающей средой — цитоплазмой паразита, импортируя или экспортируя многие молекулы. Как и хлоропласты водорослей, апикопласт импортирует большинство белков, которые кодируются ядерным геномом. Эти ядерные гены образовались в результате внутриклеточного переноса генов от эндосимбионта в геном хозяина [19].

Как и хлоропласты водорослей и растений, апикопласт — полуавтономная структура со своим соб-

ственным геномом и механизмом экспрессии. Цианобактериальная наследственность апикопласта означает, что многие из его бактериальноподобных энзимов в корне отличаются от аналогичных ферментов хозяина, делая их потенциальным местом воздействия лекарственных препаратов. Это открытие позволило, например, объяснить действие тетрациклинов на малярийного плазмодия. Тетрациклины ингибируют прокариотическую трансляцию, и в опытах на культуре *P. falciparum* было показано, что они ингибируют синтез белков, кодируемых апикопластным геномом. Это приводит к прекращению функционирования апикопласта, в результате чего в дочерние мероциты попадают нефункционирующие апикопласты [3].

Оболочка апикопласта, как и большинства пластид, произошедших в результате вторичного эндосимбиоза, состоит из четырех мембран. Но для *T. gondii* было показано, что в оболочке их апикопласта присутствовали значительные участки, состоящие только из двух мембран. Такая гетерогенность оболочек, возможно, связана с тем, что первично четырехмембранные апикопласты могли утерять две свои внутренние мембраны. С другой стороны, исходно двумембранные пластиды в некоторых участках могли дать четырехмембранные сектора, но тогда, как считают некоторые авторы, по происхождению апикопласт должен быть первичной, а не вторичной пластидой [10].

Хопкинс с соавторами [9] из серии электронномикроскопических срезов создали трехмерную реконструкцию апикопласта. Они изучали его на стадиях мерозооита, шизонта, на стадии кольца и трофозоита. Апикопласт имел вид небольшой цилиндрической структуры, которая удлинялась во время трофозоитной стадии. На различных стадиях внутриэритроцитного нахождения малярийного плазмодия апикопласт был тесно ассоциирован с митохондрией.

Позднее было показано, что способ деления пластид малярийного паразита отличается от деления хлоропластов типичных растений. Модель репликации пластидной ДНК у апикомплексов также имеет

ряд особенностей [21]. Процесс деления апикопластов у малярийного плазмодия происходит во время шизогонии (серия ядерных делений без цитокинеза, приводящая к образованию многоядерного шизонта). В 2005 г. вышла серия работ о поведении и развитии таких внутриклеточных органелл, как эндоплазматический ретикулум, митохондрии и апикопласты, в живых *P. falciparum* во время бесполой стадии его жизненного цикла в крови человека. Авторами было показано, что в начале шизогонии апикопласт имеет удлиненную форму, на стадии 6—10 ядер он ветвится и на стадии более 15 ядер разделяется на отдельные округлые фрагменты, формируя множество дочерних органелл, которые, по-видимому, как связанные пары с поделившимися митохондриями, распределяются в дочерние клетки. Деление ветвящегося апикопласта всегда предшествует делению ветвящейся митохондрии. Полагают, что ветвление апикопласта малярийного плазмодия до его деления — это, возможно, адаптация к шизогонии. Потому что, например у *T. gondii*, где материнская клетка претерпевает только бинарное деление на две дочерние клетки, апикопласт тоже делится только пополам [17] (рис. 2).

На протяжении всего цикла в крови человека у малярийного плазмодия между апикопластом и митохондрией существуют контактные точки. Каждый округлый апикопласт ассоциирован с митохондрией. С переходом к удлинению и ветвлению количество таких точек возрастает [17]. Было подтверждено, что такая ассоциация необходима для метаболического взаимодействия между этими органеллами. Например, показано, что путь биосинтеза гема, по-видимому, складывается из митохондриальных и апикопласт-локализованных энзиматических этапов.

Пока ничего не известно о функционировании и морфологии апикопласта на стадии паразитирования плазмодия в клетках печени человека и во время нахождения паразита в комарах, хотя присутствовать он там должен, так как пластиды не могут возникать *de novo*. При делении клеток апикомплексов в дочерние клетки помимо таких органелл, как ядро или митохондрии, должны попадать и апикопласты [15].

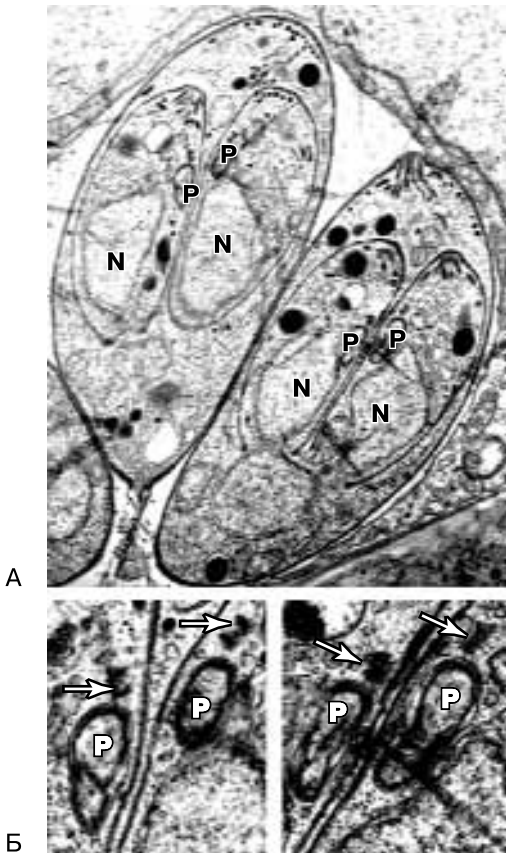


Рис. 2. Toxoplasma gondii

А. Два делящихся паразита, каждый содержит по две развивающиеся дочерние особи.
Б, В. При большем увеличении видны четыре мембраны в оболочке апикопластов (P). Стрелками указаны центриоли, расположенные на апикальном конце пластиды.
N — ядро, P — апикопласт

(J Cell Biol. 2000 December 25; 151(7): 1423—1434)

В настоящее время полностью роль апикопласта еще не понятна, но установлено, что он отвечает за синтез жирных кислот, гема и изопреноидов. Апикопласт имеет ряд уникальных путей метаболизма, не обнаруженных в клетках позвоночных живот-

ных. Это дает возможность создавать лекарственные препараты, действующие избирательно на паразита и не влияющие на организм хозяина. Пути метаболизма в апикопласте прокариотического типа, поэтому некоторые антибиотики, ингибирующие эти молекулярные процессы, уже сейчас используются в лечении. Однако дальнейшее исследование этой органеллы позволит создать новые лекарственные препараты для лечения заболеваний, вызываемых апикомплексами [4].

Среди перспективных мишений для лекарственных препаратов — ферменты, участвующие в растительноподобном синтезе жирных кислот и в биосинтезе изопреноидов. Присутствие таких ферментов в апикопласте указывает на то, что биосинтез жирных кислот и липидов, по-видимому, важнейшая функция апикопласта [16]. Продукты биосинтеза жирных кислот, изопреноидов и гема экспортируются из апикопласта и используются паразитом.

В пластидах растений пируват-дегидрогеназный комплекс (ПДГК) катализирует окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты с образованием ацетил-КоА, важнейшего предшественника жирных кислот, в то время как второй отдельный ПДГК запасается в митохондриях. Для видов *Plasmodium* и *T. gondii* показано, что эти паразиты имеют только один ПДГК, который располагается в апикопласте. Этот комплекс состоит из четырех субъединиц, причем у *P. falciparum* каждая из субъединиц кодируется собственным геном, расположенным в ядерном геноме [5].

Позднее было установлено, что ПДГК *T. gondii* активирует путь II синтеза жирных кислот, который локализован в апикопласте. Этот путь коренным образом отличается от аналогичного пути I у человека. Экспериментально была установлена связь такого пути синтеза жирных кислот у паразита с его выживанием и патогенезом [13]. Очень долго господствовала точка зрения о том, что малярийный плазмодий не способен сам синтезировать жирные кислоты и получает их из эритроцитов и сыворотки хозяина. После открытия апикопластов оказалось, что возбудители малярии синтезируют жирные кислоты в

апикопласте по прокариотическому типу II, и этот биосинтез жирных кислот играет важную роль для выживания малярийного плазмодия на стадии его развития в крови человека. Это открытие способствовало поиску новых лекарственных препаратов для лечения малярии. С этой целью использовали такие ингибиторы пути II синтеза жирных кислот, как тиолактомицин и его аналоги и триклозан. Оказалось, что аналоги тиолактомицина воздействуют на малярийный плазмодий, причем особо чувствительной является стадия кольца [20].

Но не все паразитические апикомплексы имеют тип II синтеза жирных кислот. Никаких генов, кодирующих ферменты синтеза жирных кислот, не было обнаружено в геноме *Theileria annulata* и *Th. parva*. Это значит, что синтез жирных кислот у этих паразитов отсутствует. *Cryptosporidium parvum*, который в процессе своей эволюции потерял апикопласт, приобрел, как полагают, необычный тип I синтеза жирных кислот в цитоплазме [22]. Возможно, что недавно открытые новые лекарственные препараты против опухолей и ожирения, действующие на тип I синтеза жирных кислот у человека, могут стать эффективными против *Cryptosporidium* и других апикомплексов, имеющих тип I синтеза [7].

Помимо пути биосинтеза жирных кислот, другой важной ахиллесовой пятой апикомплексных паразитов может стать биосинтез изопреноидов. Изопреноиды — это разнообразная группа необходимых липидов, среди которых убихинон, холестерин, витамины, гормоны и др. Синтез изопреноидов зависит от образования изопентенил-дифосфата, который может происходить двумя различными путями: мевалонат-зависимым и мевалонат-независимым. У животных и грибов изопентенил-дифосфат синтезируется мевалонат-зависимым путем, а у бактерий, растений и водорослей — мевалонат-независимым путем. Ингибиторы мевалонат-зависимого пути неэффективны против малярийного плазмодия, что указывает на отсутствие такого пути у паразита. Помимо этого, у *Plasmodium* были идентифицированы два ключевых фермента мевалонат-независимого пути, локализованные в апикопласте. На важность для па-

разита этого метаболического пути может указывать и тот факт, что мыши, инфицированные *P. vinckei*, могут быть полностью излечены антибактериальным препаратом фосмидомицином (ингибитор мевалонат-независимого пути) [14;15].

Значительное внимание уделяется в последнее время биосинтезу гема у *P. falciparum*. Оказалось, что этот путь является химерным: его начальные этапы осуществляются в митохондриях, а ряд этапов идет в апикопласте; некоторые этапы могут происходить в цитоплазме, а заканчиваться в митохондрии. То есть такой путь биосинтеза объединяет этапы, характерные для клеток животных и грибов, и этапы, идущие в пластидах растений [15].

Происхождение апикопласта. Широко распространена точка зрения, что все современные пластиды произошли в результате единственного эндосимбиоза древней эукариоты и цианоподобной бактерии. Однако существует две основные линии пластид — первичные и вторичные пластиды. Первичные пластиды — продукт симбиоза между прокариотом и эукариотом. Эти пластиды окружены двумя мембранами и встречаются у представителей империи *Plantae* (растения) — у зеленых растений (высших растений, харовых и зеленых водорослей), красных водорослей и глаукоцистофитовых.

Вторичные пластиды более сложные. Они образовались в результате симбиоза двух эукариотических организмов: эукариот с первичной пластидой был поглощен другим эукариотом. Со временем этот эндосимбионт изменился до такой степени, что превратился в пластиду, передав большую часть своих генов в геном хозяина. Сильно редуцированное ядро такого эндосимбионта и часть его цитоплазмы остались только во вторичных пластидах у криптофит и хлорарахниофит. Вторичные пластиды имеют две или одну дополнительные мембраны, которые происходят от плазмалеммы эукариотного эндосимбионта и/или пищеварительной вакуоли хозяина. Таким образом, дополнительные мембраны — это признак вторичных пластид. Такие пластиды встречаются у водорослей из различных отделов — у ох-

рофит, гаптофит, криптофит, динофит, эвгленовых и хлорарахниофит.

Апикопласт также окружен дополнительными мембранами, что указывает на то, что это вторичная пластида. Механизм прохождения белков через эти мембраны у апикопластов имеет те же характерные черты, что и у других вторичных пластид. Если пластиды апикомплексов произошли в результате вторичного эндосимбиоза, то какая водоросль могла быть предком таких пластид? И когда были приобретены эти пластиды, до или после отделения апикомплексов от общего ствола альвеолят? Если позднее, то приобретали ли другие альвеоляты свои пластиды независимо? На эти вопросы пока нет однозначного ответа.

Такие признаки, которые позволяют определить линию пластид, например пигменты (хлорофиллы b или c) и гены, связанные с фотосинтезом (формы РуБисКО) у апикопластов отсутствуют. Поэтому для того чтобы понять происхождение этих пластид, следовало обратиться к другим молекулярным маркерам. В этом случае оказались полезны гены пластидного генома и гены, кодируемые ядром и связанные с функционированием пластид. Большинство из таких ядерных генов отвечают за белки, которые должны переноситься в пластиды, хотя некоторые из них могут оставаться для функционирования и в цитоплазме хозяина. В любом случае эти гены будут содержать филогенетическую информацию о симбионте, от которого они произошли.

Данные секвенирования пластидного генома подтверждают предположение, что апикопласты апикомплексов имеют общее происхождение. *P. falciparum* и *T. gondii* имеют почти идентичные по содержанию и расположению генов пластидные геномы. Частичные геномные сиквинсы из других апикомплексов, например коккцидии *Eimeria tenella* и пироплазмы *Theileria annulata*, также демонстрируют схожесть геномов. Это сходство геномов не только подтверждает общее происхождение апикопластов, но и показывает, что их геномы достигли стабильного состояния до расхождения апикомплексов. Полу-

ченные данные поддерживают предположение, что приобретение вторичной пластиды могло предшествовать выделению апикомплексов из группы альвеолят. Тогда все апикомплексы должны содержать пластиды. Исключением являются те организмы, которые потеряли эти органеллы. В самом деле, молекулярные и/или ультраструктурные данные указывают, что апикопласт присутствует во всех главных группах апикомплексов. Исключение составляет *Cryptosporidium*, у которого не удалось найти данной органеллы. Однако этот паразит мог ее потерять при дивергировании от других апикомплексов. Против гипотезы об общем происхождении пластид динофит и апикомплексов говорит своеобразное строение пластидного генома у динофит и то, что у некоторых представителей этой группы известны случаи независимого приобретения вторичных и третичных пластид. Если они могут независимо приобретать пластиды, то вероятно динофиты и апикомплексы тоже могли приобрести свои пластиды независимо.

Полный апикопластный геном был секвенирован для *P. falciparum*, *T. gondii*, *Eimeria tenella*. Оказалось, что по ряду белков прослеживается сходство апикопласта с зелеными водорослями. Однако некоторые другие данные (организация пластидных генов, некоторые кодируемые ядром пластидные белки) свидетельствуют в пользу гипотезы происхождения апикопластов в результате симбиоза с красной водорослью. В этом случае наличие некоторых ядерных генов, сходных с генами *Euglena*, возможно, говорит о том, что предок, который приобрел красную водоросль, ставшую затем апикопластом, уже мог содержать некоторые гены первичной зеленой пластиды [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кусакин О. Г., Дроздов А. Л.* Филема органического мира. Ч. 2. 1998. СПб.: Наука. 381 с.
2. *Cai X., Fuller A. L., McDougald L. R., Zhu G.* Apicoplast genome of the coccidian Eimeria tenella // Gene, 2003. V. 321. P. 39—46.

3. *Dahl E. L., Shoch J. L., Shenai B. R.* et al. Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite Plasmodium falciparum // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. V. 50, N 9. P. 3124—3131.
4. *Foth B. J., McFadden G. I.* The apicoplas: a plastid in Plasmodium falciparum and other Apicomplexan parasites // Int. Rev. Cytol, 2003. V. 224. P. 57—110.
5. *Foth B. J., Stimmler L. M., Handman E.* et al. The malaria parasite *Plasmodium falciparum* has only one pyruvate dehydrogenase complex, which is located in the apicoplast // Mol. Microbiol, 2005. V. 55, N 1. P. 39—53.
6. *Gardner M. J., Hall N., Fung E.* et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* // Nature, 2002. V. 419. P. 498—511.
7. *Goodman C. D., McFadden G. I.* Fatty acid biosynthesis as a drug target in apicomplexan parasites // Curr. Drug Targets, 2007. V. 8, N 1. P. 15—30.
8. *Greenwood B., Mutabingwa T.* Malaria in 2002 // Nature, 2002. V. 415. P. 670—672.
9. *Hopkins J., Fowler R., Krishna S.* et al. The plastid in *Plasmodium falciparum* asecual blood stages: a three-dimensional ultrastruc-tural analysis// Protist, 1999. V. 150. P. 283—295.
10. *Kohler S.* Multu-membrane-bound structures of Apicomplexa: I. The architecture of the Toxoplasma gondii apicoplast // Parasitology Research. 2005. V. 96, N 4. P. 258—272.
11. *Kooij T. W. A., Janse C. J., Waters A. P. Plasmodium* post-genomics: better the bug you know? // Nature reviews. Microbiology, 2006. V. 4. P. 344—357.
12. *Marechal E, Cesbron-Delauw M. F.* The apicoplast: a new member of the plastid family // Trends Plant Sci, 2001. V. 6, N 5. P. 200—205.
13. *Mazumdar J., Wilson E. H., Masek K.* et al Apicoplast fatty acid synthesis is essential for organelle biogenesis and parasite survival in Toxoplasma gondii // PNAS, 2006. V. 103, N 35. P. 13192—13197.
14. *McKean P.* New hope for the neglected diseases // Microbyology Today, 2002. V. 29. P. 129—131.
15. *Ralph S. A., van Dooren G. G., Waller R. F.* et al. Metabolic maps and functions of the *Plasmodium falciparum* apicoplast // Nature reviews. Microbiology, 2004. V. 2. P. 203—216.
16. *Seeber F.* Iosynthetic pathways of plastid-derived organelles as potential drug targets against parasitic

apicomplexa // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2003. V. 3, N 2. P. 99—109.

17. *Van Dooren G. G., Marti M., Tonkin C. J.* et al. Development of the endoplasmic reticulum, mitochondrion and apicoplast during the asexual life cycle of *Plasmodium falcipa-rum* // Molecular Microbiology, 2005. V. 57, Issue 2. P. 405—419.

18. *Waller R. F., McFadden G. I.* Apicoplast // In: Malaria Parasites: Genomes and Molecular Biology. ed. A. P. Waters, C. J. Janse. Caister Academic Press, Wymon-dham, UK, 2004. P. 1289—1338.

19. *Waller R. F., McFadden G. I.* The apicoplast: a review of the derived plastid of apicomplexan parasites // Curr. Issues Mol. Biol., 2005. V. 7, N 1. P. 57—79.

20. *Waller R. F., Ralfs S. A., Reed M. B.* et al. A type II pathway for fatty acid biosynthesis presents drug targets in *Plasmodium falciparum* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003. V. 47, N 1. P. 297—301.

21. *Wilson R. J.* Progress with parasite plastids// J. Mol. Biol., 2002. V. 319, N 2. P. 257—274.

22. *Zhu G.* Current progress in the fatty acid metabolism in *Cryptosporidium parvum* // J. Eukaryot. Microbiol., 2004. V. 51, N 4. P. 381—388.

КАКИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ОЦЕПЕНЕНИЯ И ЗИМНЕЙ СПЯЧКИ

А. М. Рубцов

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биохимии

Мы, жители средней полосы, привыкли к тому, что осенью, когда лучи солнца становятся не такими теплыми и небо все чаще затягивают тучи, в природе происходят ставшие привычными нам изменения: деревья сбрасывают листья, исчезают комары, мухи и бабочки, птицы улетают на юг, а мы достаем из шкафов теплые пальто и куртки. Начинается период долгой зимы, которая в разных регионах нашей страны может длиться много месяцев. При этом мы редко задумываемся о том, как проводят зиму наши соседи — дикие обитатели окрестных лесов, полей и лугов. Да, мы помним, что медведь зимой спит в берлоге, волки, лисы и зайцы, переодевшись в более теплый зимний мех, продолжают вести активный образ жизни, а синицы, дятлы и поползни продолжают разыскивать семена растений и спящих насекомых в заснеженных лесах и парках.

Однако млекопитающие и птицы — теплокровные животные, поэтому при достаточном количестве корма они способны поддерживать температуру своего тела на постоянном уровне [1]. Вспомним, например, что клесты даже строят гнезда и выводят птенцов в самые холодные зимние месяцы, поскольку именно в это время созревают семена сосны и ели — их основная пища. Тем не менее количество доступного корма зимой значительно меньше, чем летом, поэтому многие птицы откочевывают в южные области или совершают более дальние перелеты. Сезонные миграции характерны и для многих млекопитающих, однако большая часть обитателей наших широт проводит зи-

му, не покидая родных мест. Рядом с нами зимуют и холоднокровные позвоночные — пресмыкающиеся и земноводные, температура тела которых полностью зависит от температуры окружающей среды.

Вспомним, что удельная теплоотдача организма резко возрастает при уменьшении линейных размеров тела животного, поэтому медведю или волку гораздо легче, или «дешевле» в плане затрат энергии, поддерживать зимой постоянную температуру тела, чем, например, мелким представителям отрядов грызунов или насекомоядных. Поэтому неудивительно, что многие мелкие млекопитающие в процессе эволюции избрали единственно верную стратегию выживания в зимний период: не пытаться поддерживать температуру своего тела высокой, не считаясь с затратами энергии, так как энергоресурсов (запасов корма или подкожного жира может и не хватить), а позволить ей опуститься до температуры окружающей среды, как это происходит у холоднокровных животных [1, 2].

Главная опасность такой стратегии заключается в том, что температура окружающей среды может упасть ниже температуры замерзания жидкостей тела, в первую очередь крови, и тогда образующиеся кристаллы льда могут разрушить клеточные мембраны, порвать капилляры, повредить нервы, что неизбежно приведет к гибели организма. Поэтому млекопитающие, даже находясь в состоянии глубокого оцепенения, должны контролировать температуру тела, увеличивая или уменьшая теплопродукцию в зависимости от колебаний температуры.

Еще большую опасность резкие перепады температур представляют для холоднокровных животных, так как они не способны регулировать температуру своего тела за счет повышения интенсивности обмена веществ. Многие из них проводят зиму в состоянии глубокого переохлаждения, когда температура падает ниже точки замерзания, но кровь и другие жидкости тела в лед не превращаются. Другие животные, наоборот, остаются живыми после замерзания, когда значительная часть жидкости в их теле превращается в лед, и последующего оттаивания. Итак, и мелкие млекопитающие, впадающие в спяч-

ку, и пресмыкающиеся, и земноводные способны выживать в самые суровые зимы. Попробуем разобраться, как это удается сделать некоторым представителям теплокровных и холоднокровных животных.

Что такое гибернация?

Термин «гибернировать» (от лат. *hiberna* — зима) означает «проводить зиму в оцепенении», но гибернация млекопитающих отличается от гибернации холоднокровных позвоночных и беспозвоночных рядом специфических особенностей [1, 2].

Во-первых, у млекопитающих при впадении в спячку уменьшение скорости обмена веществ предшествует снижению температуры тела животного. Ингибирование метаболизма млекопитающих при гибернации, в отличие от холоднокровных животных, является не результатом снижения температуры тела, а происходит вследствие уменьшения теплопродукции за счет подавления биохимических процессов. Млекопитающие способны охлаждаться до низких температур без нарушения координации между отдельными физиологическими процессами в организме и контролировать температуру своего тела, не давая ей опускаться ниже точки замерзания крови (рис. 1).

Во-вторых, млекопитающие накапливают значительный запас питательных веществ, что позволяет им находится в спячке на протяжении многих месяцев. Так, содержание гликогена в печени у многих видов сусликов увеличивается осенью почти в 2 раза, а содержание жира — на 35—50%, причем накапливаются в основном жиры, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая и линоленовая), имеющие низкие температуры замерзания. Именно сжигание жиров обеспечивает необходимую продукцию тепла в процессе спячки и согревание животного при пробуждении [2].

В-третьих, зимняя спячка млекопитающих состоит из нескольких периодов сна (так называемых «баутов») продолжительностью 2—4 недели и кратковременных (на несколько часов) пробуждений

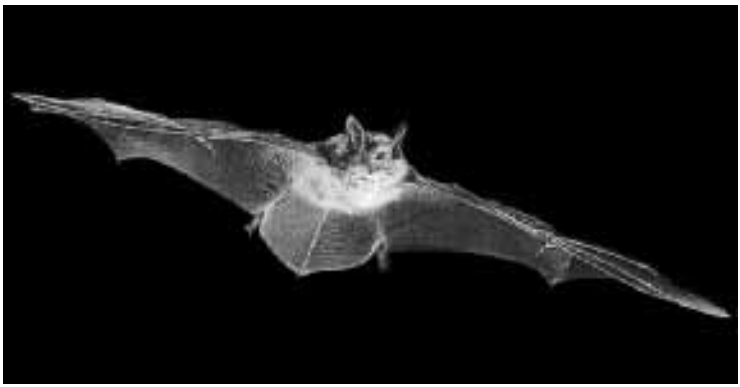


Рис. 1. Малая бурая ночница *Myotis lucifugus* в полете

Ночницы, как и многие другие виды летучих мышей, проводят зиму в пещерах, каменоломнях, заброшенных шахтах в состоянии глубокого оцепенения. При этом частота сердечных сокращений летучих мышей, которая в активный период составляет 500—900 ударов в минуту, снижается до 10—20 ударов, а температура их тела часто опускается до –0,5...–0,9 °С, что, однако, выше точки замерзания крови [1]. В экспериментальных условиях эти животные могут даже переносить переохлаждение до –7...–9 °С в течение нескольких дней, но если их кровь превращается в лед, они погибают. В природе, по-видимому, с такими низкими температурами летучие мыши не сталкиваются

между ними, которые, вероятно, нужны, чтобы восстановить кислотно-щелочной баланс крови и избавиться от накопившейся мочи [2]. То есть млекопитающие способны периодически «включать» обменные процессы, приводящие к продукции тепла, согреваться, т. е. повышать температуру тела от 2—4 °С до 37—38 °С, а потом снова замедлять метаболизм.

Пробуждение у гибернирующих млекопитающих состоит из двух стадий. На первой стадии температура тела увеличивается до 10—12 °С благодаря химическому термогенезу при окислении бурого жира и несократительного (недрожательного) термогенеза в скелетных мышцах. Бурый жир, в соответствии со своей локализацией, способствует разогреванию в первую очередь головного и спинного мозга, а также

сердца и внутренних органов в области сердца. Несократительный термогенез в скелетных мышцах характеризуется отсутствием внешних проявлений мышечного сокращения. На второй стадии выработка тепла осуществляется за счет сократительного термогенеза, который характеризуется синхронным сокращением сразу большой массы мышечных волокон [2]. Таким образом, скелетная мускулатура играет важную роль в общей теплопродукции гибернаторов, особенно в периоды пробуждений.

Жизнь при температуре тела около нуля, или как зимуют теплокровные

Гибернация характерна для представителей нескольких отрядов млекопитающих: яйцекладущих (ехидна, утконос), сумчатых (сумчатая мышь, тасманийский опоссум), насекомоядных (тенрек, землеройки, ежи), рукокрылых (летучие мыши), приматов (карликовые лемуры с острова Мадагаскар), хищных (медведь, скунс, енот), грызунов (суслики, сурки, бурундуки, тушканчики, хомяки). Гибернировать могут и некоторые птицы (колибри, стрижи) [1].

Переход в состояние оцепенения у животного могут вызывать такие внешние факторы, как недостаток кормов, снижение температуры окружающей среды, изменение длины светового дня или газового состава воздуха. Но прежде всего гибернация обусловлена эндогенными ритмами, связанными с циклическими изменениями активности нейроэндокринной системы животного. Предполагается, что при переходе к зимней спячке происходит постепенное уменьшение порога гипоталамической температуры (определенной заданной температуры тела, которая контролируется специальными клетками гипоталамуса) [1]. Различные температурные воздействия на гипоталамус животного (например, искусственное охлаждение или нагревание через вживленные термоэлементы) приводят к компенсаторным изменениям теплопродукции организма. Так, повышение температуры гипоталамуса относительно заданной величины приводит к снижению скорости мета-

болизма и теплопродукции, а снижение температуры гипоталамуса — к обратному эффекту. Таким образом, прогрессивное снижение порога гипоталамической температуры во время перехода животного к гибернации приводит к падению скорости метаболизма, уменьшению теплопродукции и постепенному снижению температуры тела животного. При пробуждении от спячки, наоборот, происходит повышение порога гипоталамической температуры. По-видимому, изменение порога гипоталамической температуры животного определяется изменением концентрации нейропептидов, серотонина и других эндогенных соединений, а также изменениями активности соответствующих ферментативных систем (рис. 2).

Основной стратегией мелких млекопитающих в зимний период является подавление скорости метаболизма до 1—2% от нормальных значений, что позволяет снизить энергозатраты на 80—90% (даже с учетом затрат на разогревание тела при периодиче-

Рис. 2. Типичный гибернатор — тринадцатиполосный суслик *Spermophilus tridecemlineatus*

Летом эти симпатичные зверьки активно питаются, накапливая большие запасы жира, а зиму проводят в норах в состоянии глубокой спячки. Спящие животные сворачиваются клубком, при этом их длинный, покрытый густой шерстью хвост, который у арктических видов в три-четыре раза больше, чем у степных сусликов, закрывает рот, нос, глаза и лоб зверька [1]

ских пробуждениях) по сравнению с затратами на поддержание постоянной температуры тела при той же температуре окружающей среды [1, 2]. Подавление скорости метаболизма, в первую очередь реакций энергетического обмена, обеспечивается такими механизмами, как изменение спектра экспрессируемых изоформ ферментов, специфическое влияние температуры на их кинетические и аллостерические свойства, изменение связывания ферментов с внутриклеточными мембранными органеллами и цитоскелетом, накопление низкомолекулярных метаболитов — ингибиторов ферментативной активности, а также фосфорилирования регуляторных ферментов протеинкиназами.

Основным источником энергии при гибернации являются жиры, поэтому гликолиз в разных тканях животных подавляется практически полностью. У летучих мышей и сурков это обеспечивается за счет резкого снижения в зимний период количества ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназы, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы и пируваткиназы, а также изменения их изоферментного состава. У американских тушканчиков к подавлению гликолиза приводит фосфорилирование протеинкиназами фосфофруктокиназы и пируваткиназы, ингибирующее их активность, а у некоторых сусликов — фосфорилирование пируватдегидрогеназы — фермента, направляющего продукты гликолиза в цикл Кребса, также вызывающее подавление ее активности.

Значительные перестройки метаболизма происходят в скелетной мускулатуре, которая, как говорилось выше, играет важную роль в общем термогенезе гибернаторов. Большинство мышц спящих животных полностью неактивно, однако сердце продолжает работать в замедленном ритме, сокращаются межреберные мышцы и диафрагма, обеспечивая редкие дыхательные движения. Кроме того, основная масса скелетных мышц очень быстро (всего за несколько часов) полностью восстанавливает свою сократительную активность при периодических пробуждениях животных между баутами спячки. Что же позволяет сердцу и скелетным мышцам со-

хранять свою работоспособность в таком широком диапазоне температур?

Как известно, функциональная активность мышц разных типов обеспечивается работой сократительных белков (миозина и актина) и регулируется посредством изменения концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток. Увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} происходит за счет его входа в цитоплазму из внеклеточного пространства через Са-каналы плазматической мембраны (ПМ), которые передают возбуждение на Са-каналы саркоплазматического (эндоплазматического) ретикулума (СР), освобождающие Ca^{2+} из полостей ретикулума. За удаление Ca^{2+} из цитоплазмы в процессе расслабления мышцы отвечает локализованная в мембранах ретикулума Са-АТФаза СР. (Об особенностях молекулярной организации и механизме работы Са-каналов и Са-АТФазы СР подробно рассказывалось ранее на страницах Соросовского образовательного журнала [3].)

Обнаружено, что при гибернации в мышцах многих животных (хомяки, суслики) происходит изменение спектра изоформ тяжелых и легких цепей миозина и увеличение уровня фосфорилирования регуляторных легких цепей миозина эндогенными протеинкиназами. Эти изменения приводят к снижению актин-зависимой АТФазной активности миозина и, следовательно, к подавлению сократительной активности мышц. Кроме того, в мышцах сусликов *Spermophilus undulatus* в разные периоды баутов спячки изменяется организация толстых миозиновых филаментов. Если у спящих или пробудившихся животных эти филаменты имеют упорядоченную структуру с регулярным расположением миозиновых головок, т. е. способны взаимодействовать с тонкими актиновыми филаментами и обеспечивать сокращение, то при пробуждении регулярная структура миозиновых нитей полностью нарушается. По-видимому, такое нарушение структуры сократительного аппарата в значительной степени обеспечивает продукцию тепла при несократительном термогенезе на первых этапах пробуждения, поскольку энергия, освобождаемая при гидролизе

АТФ миозиновой АТФазой, не затрачивается на механическую работу, а выделяется в виде тепла.

Уже осенью при подготовке к зимней спячке у бурундуков и сусликов происходят значительные изменения свойств Са-каналов плазматической мембраны (ПМ). Снижается чувствительность этих каналов к деполяризации мембраны и уменьшается время жизни открытого состояния канала, т. е. в зимний период снижается вход Ca^{2+} в клетки через Са-каналы ПМ и, как следствие, падает сократительная активность сердечной мышцы. Как и во многих других случаях, изменение свойств Са-каналов ПМ сердца при гибернации связано, по крайней мере у сусликов, с уменьшением уровня фосфорилирования субъединиц каналов эндогенными протеинкиназами.

В нашей лаборатории было обнаружено, что при гибернации более чем в 2 раза снижается активность Са-АТФазы СР скелетных мышц сусликов *Spermophilus undulatus*, причем падение активности фермента также связано с уменьшением уровня фосфорилирования белков мембран ретикулума эндогенными протеинкиназами [4]. Кроме того, в зимний период происходят значительные изменения белкового состава мембран СР.

В мембранах СР скелетных мышц гибернирующих сусликов содержание Са-связывающих белков снижается в три—четыре раза, тогда как содержание Са-АТФазы и Са-каналов практически не изменяется [4]. Интересно отметить, что наблюдаемые изменения происходят уже осенью при подготовке сусликов к спячке и сохраняются в течение всех зимних месяцев даже при содержании животных при высокой температуре, когда они не впадают в спячку. Таким образом, изменение функциональных свойств Са-транспортирующих систем мембран СР скелетных мышц сусликов при гибернации обеспечивается за счет изменения количества и уровня фосфорилирования регуляторных белков. По-видимому, протеинкиназам принадлежит одна из главных ролей в перестройке метаболизма мелких млекопитающих при гибернации.

Жизнь при температуре тела ниже нуля, или как зимуют холоднокровные

Итак, основная стратегия выживания в зимний период у мелких млекопитающих заключается в снижении общих энергозатрат за счет понижения температуры тела и поддержании этой температуры на уровне, всегда превышающем температуру замерзания жидкостей тела. Однако такая стратегия недоступна беспозвоночным и большинству низших позвоночных. Как же им удается пережить зимнюю стужу?

Проблем с замерзанием не возникает у водных организмов (водные беспозвоночные, рыбы, зимующие в водоемах земноводные), так как достаточно глубокие водоемы не промерзают до дна, а температура воды подо льдом всегда выше 0 °С. В то же время большинство сухопутных организмов сталкивается с этой проблемой. В связи с этим в процессе эволюции у них выработались приспособления, позволяющие бороться с образованием льда или выживать в условиях, когда жидкости тела превращаются в лед, сердце перестает сокращаться, а кровь циркулировать. (Следует, однако, заметить, что в лед превращается только внеклеточная жидкость, а цитоплазма клеток не замерзает даже при очень низких температурах, так как превращение в лед цитоплазмы неизбежно ведет к разрушению внутриклеточных структур и гибели клетки.)

Такой способностью обладают многие беспозвоночные, некоторые змеи (рис. 3), черепахи и зимующие в лесной подстилке несколько видов лягушек (рис. 4). Эта возможность обеспечивается за счет реализации ряда молекулярных механизмов. Среди них такие, как накопление низкомолекулярных криопротекторов, контроль за ростом кристаллов льда в плазме крови с помощью специальных белков, борьба с обезвоживанием клеток и стабилизацией макромолекулярных внутриклеточных структур, а также обеспечение уникальной устойчивости клеток этих животных к ишемии (практически полному отсутствию кислорода) и способности проводить дни или недели в состоянии полного анаэробиоза. Рассмотрим

Рис. 3. Подвязковая змея T*hamnophis sirtalis*

Эти змеи проводят зиму в подземных пещерах, где температура редко опускается ниже нуля, часто собираясь вместе по несколько сот экземпляров. Их устойчивость к замерзанию не очень высока — примерно сутки при –1,5 °С и всего несколько часов при более низких температурах (температура замерзания крови у этой змеи около –0,5 °С). Тем не менее это позволяет змеям выживать в особенно холодные осенние и весенние ночи, а также дает возможность искать более теплые места, если температура в пещере опускается слишком низко

более подробно, какие биохимические механизмы включаются в зимний период у одной из североамериканских лягушек *Rana sylvatica* (рис. 5), у которой в лед превращается до 65% от массы тела [5].

Широко известно, что многие живые организмы способны к переохлаждению: жидкости их тела не замерзают даже при температурах ниже точки замерзания [1]. Переохлаждение имеет свои пределы: спонтанное образование льда начинается в так называемой точке критического переохлаждения, которая для некоторых арктических видов беспозвоночных может достигать –50 °С. Такая способность к существованию в переохлажденном состоянии обеспечивается накоплением в организме животных специфических криопротекторов (антифризов) — веществ, препятствующих возникновению центров

А

Б

Рис. 4. Серая квакша *Hyla versicolor*

Квакша может менять свою окраску летом от серого до лимонно-зеленого цвета (А), а зимой, превратившись в лед, она становится голубой. Обратите внимание на типичную «скрюченную» позу квакши при наступлении похолодания — лапы плотно прижаты к телу, пальцы спрятаны под брюшко (Б). Такая поза позволяет этой и другим лягушкам уменьшать потери воды за счет испарения во время длительных (до нескольких недель) периодов промерзания

А

Б

Рис. 5. Лесная лягушка *Rana sylvatica* летом (А) и зимой (Б)

У промерзшей лягушки останавливается сердце, прекращается циркуляция крови, отсутствует дыхание, не регистрируется электрическая активность мозга, но все эти функции удивительным образом восстанавливаются уже через 1—2 ч после оттаивания

кристаллизации воды и, соответственно, образованию льда. У большинства беспозвоночных в роли такого криопротектора выступает глицерин.

Одна из главных опасностей для животных с такой стратегией — контакт покровов тела со льдом. Такой контакт или возникновение в крови центров кристаллизации воды у организма, находящегося в состоянии глубокого переохлаждения, вызывает мгновенное лавинообразное промерзание тканей,

что, как правило, приводит к гибели [1]. Именно поэтому многие насекомые, их личинки или куколки, зимуют в специальных непроницаемых для воды коконах или в специально найденных сухих местах (рис. 6).

Зимующей в лесной подстилке лягушке контактов со льдом избежать трудно. Образование льда в ее теле начинается уже при относительно высоких температурах (от –2 до –3 °С) и благодаря этому протекает медленно и контролируемо [5]. В плазме крови лягушки содержатся специфические белки и липопротеиды, выступающие в роли центров кристаллизации льда и в то же время препятствующие образованию крупных кристаллов. Более того, в качестве центров кристаллизации льда выступают и бактерии, обитающие на коже и в кишечнике этих лягушек. Благодаря их присутствию «промерзание» тела лягушки идет от периферии к центру, причем начало замерзания периферических частей тела стимулирует ряд процессов подготовки внутренних органов к скорому образованию льда.

Начало образования льда стимулирует повышение в крови лягушки уровня глюкозы, которая с одной стороны выступает в качестве криопротектора, а с другой — увеличивает осмолярность жидкостей тела и препятствует обезвоживанию и уменьшению объема клеток ниже критического порога при образовании льда в органах и тканях. Помимо глюкозы, увеличивается содержание в клетках трегалозы и пролина, которые выступают в качестве стабилизаторов структуры мембран. Глюкоза образуется в печени в результате β-адренергической стимуляции расщепления гликогена гликогенфосфорилазой, т. е. этот процесс контролируется уровнем гормонов в крови. Выход глюкозы из клеток печени в кровь и ее поступление в клетки органов и тканей обеспечивается переносчиками глюкозы, количество которых в мембранах клеток возрастает осенью в несколько раз. Кроме того, в зимний период резко возрастает содержание в клеточных мембранах белков-аквапоринов (каналов для воды), так как увеличение концентрации глюкозы сопровождается перераспределением

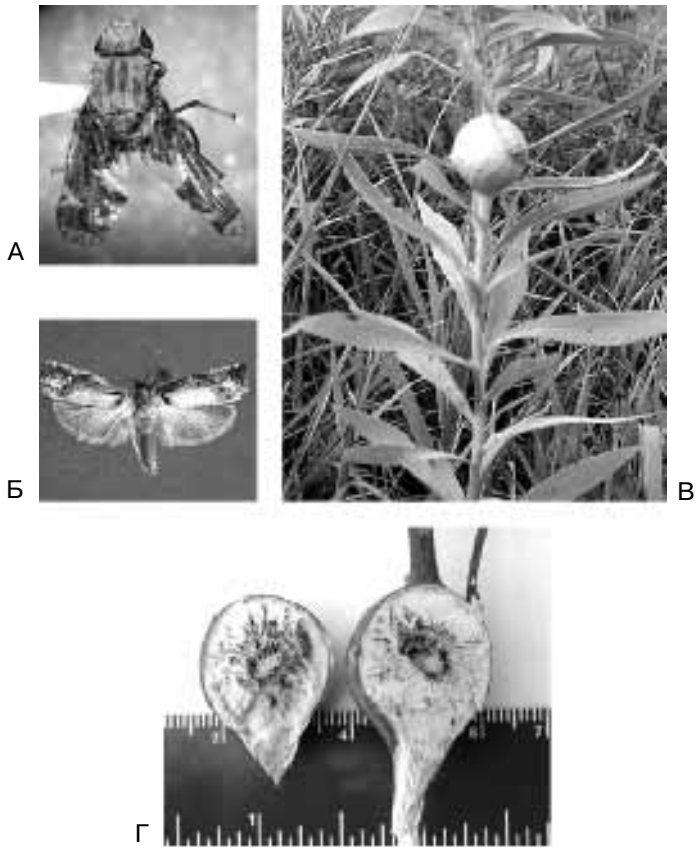


Рис. 6. У золотарниковой пестрокрылки *Eurosta solidaginis* (А) и галловой моли *Epiblema scudderiana* (Б) личинки живут и питаются в галлах — наростах на стеблях золотарника *Solidago* sp., иногда оба вида на одном растении (В). В этих же галлах личинки последних возрастов проводят зиму (Г)

Личинки пестрокрылки накапливают большие концентрации антифризов — глицерина и сорбитола, что снижает температуру замерзания жидкостей их тела до –8...–9 °С. Однако при более низких температурах они могут промерзать, при этом в лед превращается до 65% жидкости их тела. Личинки галловой моли накапливают до 8% глицерина и могут охлаждаться (без замерзания) до –38 °С. Для избежания контактов со льдом они окружают себя плотным шелковистым коконом

воды между клетками и окружающей жидкостью. Поскольку промерзание идет от поверхности внутрь тела, содержание глюкозы увеличивается также от периферии к центру. Следствием этого является снижение температуры замерзания жизненно важных внутренних органов лягушки, в первую очередь сердца: сердце лягушки замерзает последним и оттаивает первым, обеспечивая начало циркуляции крови [5].

При превращении внеклеточной жидкости в лед клетки оказываются в условиях жесткой гипоксии и перестают снабжаться кислородом. Их выживание в этот период поддерживается за счет внутренних ресурсов и анаэробных ферментативных процессов. Вследствие этого в клетках разных органов и тканей в значительных количествах накапливаются лактат и аланин. Хотя общий пул адениловых нуклеотидов при замерзании снижается, соотношение АТФ/АДФ поддерживается на высоком уровне.

Важно подчеркнуть, что в зимний период в клетках лягушки резко возрастает активность антиоксидантных ферментов и содержание глутатиона. Это связано с тем, что при оттаивании и восстановлении кровоснабжения тканей в клетках наблюдается всплеск образования активных форм кислорода, что напоминает хорошо известную ситуацию с повреждением тканей млекопитающих при ишемии и последующей реперфузии. Кроме того, уровень активных форм кислорода может расти и за счет автоокисления глюкозы, концентрация которой, как говорилось выше, возрастает в ходе промерзания в десятки раз [5].

Итак, за выживание лягушек зимой отвечают многие физиологические и биохимические процессы: изменение уровня гормонов в крови, синтез специфических белков-криопротекторов и переносчиков, накопление в тканях глюкозы, перестройка метаболизма на работу в анаэробных условиях и многие другие. Так как в течение зимы похолодания часто сопровождаются оттепелями, замерзание и оттаивание тела лягушки и, следовательно, описываемые перестройки метаболизма происходят неоднократно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шмидт-Ниельсен К.* Физиология животных. Приспособление и среда. М.: Мир, 1982.
2. *Калабухов Н. И.* Спячка млекопитающих. М.: Наука, 1985.
3. *Рубцов А. М.* Роль саркоплазматического ретикулума в регуляции сократительной активности мышц // Соросовский образовательный журнал, 1998. Т. 6. № 9. С. 17—24.
4. *Rubtsov A. M.* Hibernation: protein adaptations // In: “Cell and molecular responses to stress”. Amsterdam: Elsevier Science, 2001. V. 2. P. 57—71.
5. *Storey K. B., Storey J. M.* Natural freeze tolerance in ectothermic vertebrates // Annual Review of Physiology, 1992. V. 54. P. 619—637.

МЫШЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

Е. В. Дубынина

Институт молекулярной генетики РАН

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени общепризнано, что исследования рассудочной деятельности животных как «предтечи» мышления человека необходимы для понимания наиболее базовых закономерностей эволюции поведения.

Л. В. Крушинский дал следующее определение рассудочной деятельности животных:

Мышление, или рассудочная деятельность, — это способность животного улавливать эмпирические законы, связывающие предметы и явления внешнего мира, и оперировать этими законами в новой для него ситуации для построения адаптивного поведенческого акта.

И. П. Павлов оценивал процесс мышления у животных как «зачатки конкретного мышления, которым и мы орудуем», и подчеркивал, что его нельзя отождествлять с условными рефлексами. О мышлении, по мнению И. П. Павлова, можно говорить в том случае, когда связываются два явления, которые в действительности постоянно связаны: «Это уже будет другой вид той же ассоциации, имеющей значение, может быть, не меньшее, а скорее большее, чем условные рефлексы — сигнальная связь».

У высокоорганизованных животных (приматов, дельфинов, врановых птиц) мышление не ограничивается способностью к решению отдельных задач, но представляет собой системную функцию мозга, которая проявляется при решении разнообразных тес-

тов в эксперименте и самых разных ситуациях в естественной среде обитания.

Принято выделять следующие разновидности элементарного мышления:

- способность к экстренному решению новых задач;
- способность к обобщению и абстрагированию (в том числе способность к символизации);
- способность предвидеть результаты собственных действий;
- «социальное сознание».

Рассмотрим подробнее вышеперечисленные проявления рассудочной деятельности животных.

СПОСОБНОСТЬ К ЭКСТРЕННОМУ РЕШЕНИЮ НОВЫХ ЗАДАЧ

Л. В. Крушинский исследовал эту способность как основу элементарного мышления животных. В своем определении рассудочной деятельности (см. выше) он имел в виду ситуации, когда у животного нет готовой программы решения предложенной задачи, сформированной в результате обучения или обусловленной инстинктом. Для исследования этой способности существует ряд поведенческих тестов. Их основная особенность — новизна задачи, поэтому очень важно оценить ответ животного именно при первом предъявлении. Принципиально, что животное решает задачу экстренно, а не методом проб и ошибок. Используют следующие варианты заданий.

1. Достижение приманки, находящейся в поле зрения, но недоступной.

Например, преодоление преграды или выбор обходного пути к лакомству. Очень важной и интересной разновидностью таких задач является достижение приманки с помощью орудий. Впервые этот метод применил В. Келер (1930). Он предлагал обезьянам тесты, в которых длины конечности животного было недостаточно для достижения приманки (например, банан лежит по другую сторону решетки, и до него нельзя дотянуться рукой). Обезьяны успешно использовали предложенные палки для достиже-

ния цели. Если к банану была привязана нить, животные без затруднений подтягивали его к себе. Если приманка была прикреплена к крыше вольеры, животные могли сбить ее палкой или использовать палку как шест для прыжков. В других опытах шимпанзе строили башни из деревянных ящиков, чтобы достать подвешенный к потолку банан. Описаны и случаи, когда в качестве «подпорки» животные использовали зашедшего в вольеру экспериментатора.

Очень интересны эксперименты Н. Н. Ладыгиной-Котс, направленные на выяснение того, в какой степени приматы способны к употреблению, изготовлению и доработке орудий. Шимпанзе предлагалось извлечь корм из узкой металлической трубки. Животное легко справилось с задачей, используя для этого любые подходящие орудия (ложку, лучинку, полоску твердого картона и др.). Если орудие почему-либо не подходило, обезьяна модифицировала его: сгибала, отгрызала лишние ветки, развязывала пучки лучинок, вынимала лишние детали, которые мешали вставить орудие в трубку. Труднее всего для животного оказалось составление орудия из мелких деталей — не во всех случаях оно проходило успешно. По мнению Ладыгиной-Котс, это связано «с неспособностью шимпанзе оперировать зрительными образами применительно к решаемой задаче, так как для получения из двух коротких элементов одного длинного надо понимать смысл подобного соединения».

В лаборатории И. П. Павлова тоже исследовали орудийную деятельность животных. Шимпанзе Рафаэль должен был достать апельсин из ящика, перед открытой стороной которого горела спиртовка. В качестве инструментов ему предлагали бак с водой и кружку. Рафаэль решал эту задачу разными способами: подтаскивал бак к ящику и гасил огонь, набирал воду в рот и заливал огонь, гасил пламя водой из кружки. Когда в баке не оказалось воды, Рафаэль схватил бутылку с водой и вылил ее на пламя. В другой раз, когда бак оказался пустым, шимпанзе помочился в кружку и залил огонь. Однако когда кружку продырявили, Рафаэль не обратил на это внимания и 43 раза опрокидывал над огнем пустую кружку, не

воспользовавшись ни одной из предложенных затычек (хотя во время игры делал это неоднократно). Тогда опыты перенесли на озеро. Ящик с приманкой поместили на один плот, а бак с водой — на другой, соединенный с первым длинным шатким мостиком. Рафаэль с большим трудом проходил по мосту с полной кружкой, но ни разу не набрал воды из озера. По мнению авторов, во всех опытах у шимпанзе отсутствовало «смысловое понимание задачи», поведение было основано на закреплении связей от случайно достигнутого успеха, а в решении новых задач обезьяна использовала ранее выработанные навыки вне зависимости от смыслового содержания ситуации.

2. Поиск приманки, исчезающей из поля зрения.

Тесты этого типа были разработаны Л. В. Крушинским. Их отличительной чертой является необходимость оперирования так называемыми «эмпирическими законами». Имеется в виду, что анализу подлежат такие свойства предметов и явлений, которые присущи им в силу природных физических законов и с которыми животное постоянно сталкивается в жизни. Ниже перечислены наиболее важные, по мнению Л. В. Крушинского, эмпирические законы.

• Закон неисчезаемости предметов.

Животные, «знающие» этот закон, более или менее настойчиво ищут корм, исчезнувший из их поля зрения (например, накрытый у них на глазах непрозрачным стаканом).

• Закон, связанный с движением.

Этот закон основан на представлении о том, что движение предмета всегда имеет определенное направление и траекторию. Многие животные способны «предсказать» полную траекторию движущейся приманки на основе ее известного отрезка.

• Законы «вмещаемости» и «перемещаемости».

На основе восприятия и анализа пространственно-геометрических признаков окружающих предметов животные «знают», что одни объемные предметы могут вмещать в себя другие объемные предметы и перемещаться вместе с ними. Например, можно спрятать конфету в коробку, но не в картонный квадрат.

Стоит отметить, что в лаборатории Л. В. Крушинского была проделана колоссальная работа по исследованию способности к оперированию эмпирическими законами у разных видов животных. Оказалось, что обезьяны, врановые птицы и дельфины легко справлялись с поставленными задачами. Более слабые результаты продемонстрировали собаки, кошки и волки. Куры, черепахи и рыбы не справились с предложенными тестами. Эти данные еще раз подчеркивают огромную разницу в способностях к рассудочной деятельности у разных видов животных.

СПОСОБНОСТЬ К ОБОБЩЕНИЮ И АБСТРАГИРОВАНИЮ

Способность к обобщению и абстрагированию (по определению Л. А. Фирсова) — это умение животного в процессе обучения и приобретения опыта выделять и фиксировать относительно устойчивые, неизменные свойства предметов и их отношений.

Обобщение акцентирует внимание на мысленном выделении наиболее общих свойств, объединяющих ряд стимулов или событий. Абстрагирование отражает независимость сформированных обобщений от второстепенных, несущественных признаков.

Согласно существующим в современной психологии определениям, результатом операций обобщения и абстрагирования у человека является формирование *понятий*. Наряду с конкретными (эмпирическими) понятиями, для человека характерно образование отвлеченных, абстрактных понятий, выраженных в словесной (символической) форме. Говоря о «понятии» у животного, обычно подразумевают, что это понятие *довербальное*, т. е. результаты обобщения и абстрагирования хотя и хранятся в отвлеченной форме, но не выражаются словами.

Критерием для определения уровней обобщения, доступных животным, может быть степень разнообразия стимулов, для которых они «узнают» обобщенный признак. На основе этого критерия можно выделить, по крайней мере, два основных уровня

обобщения, доступных животным, — допонятийный и довербальный.

Разберем разницу между ними на конкретном примере.

Животному предъявляют пары карточек, на которых изображены множества черных кружков (как на гранях игрального кубика) и подкрепляют лакомством выбор той карточки, на которой изображено большее число элементов (черных кружков). Например, при предъявлении карточек с одним и с пятью кружками животное должно выбрать пять. Когда животное начинает устойчиво успешно выбирать большее из двух множеств, можно говорить о том, что сформировалось *правило выбора* по признаку «большее множество». Теперь стимулы изменили и вместо множеств из черных кружков предъявляют множества из синих треугольников. Если замена стимулов никак не отразилась на количестве верных выборов, то животное успешно осуществило *перенос* правила выбора на *новые стимулы той же категории*. Это допонятийный уровень обобщения. Долгое время считалось, что это единственный доступный животным уровень. Однако к настоящему моменту доказано, что высокоорганизованные животные способны к «обобщению обобщений». Вернемся к нашему примеру. Можно говорить о формировании довербального понятия, если животное сможет обобщить выбор по признаку «большее множество» до выбора по признаку «больше вообще». Например, успешно выберет большую из двух плоских или объемных фигур. Или большее количество звуковых сигналов. То есть осуществит перенос на *новые стимулы другой категории*. В таком случае «больше» будет довербальным понятием.

Самый высокий уровень развития обобщения и абстрагирования характерен для человека, у которого они реализуются с помощью символов — слов.

СПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ К СИМВОЛИЗАЦИИ

Долгое время в отечественной и зарубежной науке господствовала точка зрения, что между психикой человека и психикой животных лежит непре-

одолимая пропасть и что способность к речи у человека не имеет никаких биологических корней. Однако постепенно предположение о том, что животные обладают какими-то зачатками этой способности, получало все большее распространение. Вопрос о том, способны ли животные к *символизации* (использованию знаков вместо реальных стимулов и понятий), возникал с первых шагов изучения поведения и психики человекообразных обезьян — высокоразвитых животных, обладающих сложным и многообразным поведением.

Языки большинства животных (используемые в естественной среде обитания), включая и язык обезьян — это совокупность конкретных сигналов — звуковых, обонятельных, зрительных и т. д. Такие сигналы действуют в определенной ситуации и непроизвольно отражают состояние животного в данный конкретный момент (например, испуг, любопытство, агрессию, желание поиграть и др.). Важная особенность языков животных — их *непреднамеренность*, т. е. сигналы не имеют непосредственного адресата. Этим они отличаются от языка человека, который функционирует под контролем сознания и воли.

Замечательная исследовательница Дайан Фосси, много лет изучавшая горных горилл в естественной среде их обитания, в своей книге «Гориллы в тумане» пишет о разнообразии сигналов, используемых обезьянами для общения друг с другом. Она и сама училась имитировать звуки, означавшие сигнал опасности или миролюбивые намерения.

И. П. Павлов назвал системы коммуникации, которыми пользуются животные, *первой сигнальной системой*, общей для животных и человека. Язык человека позволяет передавать информацию также в отвлеченной форме, с помощью *слов-символов*, которые являются сигналами других, конкретных сигналов. Поэтому И. П. Павлов называл слово «сигналом сигналов», а речь — *второй сигнальной системой*. В настоящее время исследуют наличие зачатков второй сигнальной системы у приматов, дельфинов, попугаев и врановых птиц. Существуют два основных подхода к решению этой проблемы.

1. Проведение тестов на символизацию в обычных лабораторных экспериментах.

Символизацией называют установление эквивалентности между нейтральными знаками — символами — и соответствующими предметами, действиями, обобщениями разного уровня и понятиями.

Один из экспериментальных приемов, направленных на изучение способности к символизации, связан с проблемой «счета» у животных. Выше упоминался эксперимент, где у животного формировали правило выбора по признаку «большее множество». У животных с уже сформированным правилом выбора можно изучать способность к символизации. Для этого проводится обучение, в ходе которого животному «объясняют» соответствие между определенной цифрой и количеством элементов в множестве (например, «3» и три черных кружка). После этого животному предлагают выбрать из двух цифр ту, которая соответствует большему множеству. Приматы и врановые птицы справляются с поставленной задачей. То есть ранее незначимые «закорючки» приобрели для них такое же значение, как множества из элементов, т. е. становятся символами.

2. Обучение животных особым искусственным языкам, так называемым языкам-посредникам.

Языки-посредники представляют собой упрощенные аналоги речи человека. Существуют два основных языка-посредника.

Амслен (AMerican Sign LANguage) — язык жестов, с помощью которого общаются глухонемые в США.

Йеркиш — язык, созданный специально для экспериментов с животными. В качестве «слов» в нем используют особые значки-лексиграммы, которые обезьяна выбирает на клавиатуре, а затем может видеть на экране компьютера.

В ходе экспериментов было выяснено, что шимпанзе способны усваивать и употреблять сотни «слов». В их словарь входят:

- названия предметов;
- обозначения действий, совершаемых самой обезьяной или окружающими;

• определения цвета, вкуса, размера и других качеств используемых предметов;

• обозначения эмоциональных состояний («больно», «смешно» и т. п.);

• обозначения отвлеченных понятий («еще»);

• обозначения отрицания «нет» (например, если обезьяну грозили наказать).

В обучении, как правило, использовались единичные, конкретные предметы. Тем не менее все обезьяны применяли усвоенные жесты к довольно широкому кругу незнакомых предметов той же категории. Например, знаком «малыш» обозначали не только ребенка, но и котенка, щенка, цыпленка и т. д. Знаком «собака» называли представителей любых пород на картинках, и даже лай, записанный на аудиопленку. Некоторые обезьяны использовали изученные знаки в переносном смысле. Например, нелюбимого служителя шимпанзе Уошо называла «грязный Джек», явно используя слово «грязный» как ругательство. Обезьяны использовали знаки амслена в совершенно новых незапланированных ситуациях. Так Уошо, которая очень боялась собак, отчаянно жестикулировала «Собака, уходи!», когда во время прогулки на автомобиле за ним погнался пес. Горилла Коко изобрела новый жест для обозначения своего любимого лакомства — побегов бамбука, скомбинировав его из двух существующих жестов: «дерево» и «салат». Уошо, впервые увидев на озере лебедя, назвала его «птица-вода». Важно, что шимпанзе способны использовать знаки и в отсутствии предмета, а также передавать информацию о прошлых и будущих событиях. Например, когда двух обезьян оставляли одних в комнате, позже одна из них «ябедничала» на другую вернувшемуся тренеру. Было отмечено, что шимпанзе используют знаки амслена в общении между собой и даже специально обучают детенышей, складывая их пальцы в нужный знак, т. е. имеет место культурная преемственность — черта, которую ранее считали присущей только языку человека.

Выучив несколько жестов, обезьяны по собственной инициативе составляли из них цепочки, например: «Уошо — пить — скорее». Анализ структуры

158 фраз, самостоятельно составленных Уошо, показал, что она использует порядок слов, характерный для маленьких детей: субъект — действие, действие — объект, указательная частица — объект. Вопрос о том, сознательно ли обезьяны изменяют порядок слов в предложениях и понимают ли они значение порядка слов в устной речи человека, долгое время оставался открытым. В экспериментах Сью Сэведж-Рамбо шимпанзе Канзи продемонстрировал, что он отчетливо понимает разницу между предложениями: «Налей воду в кока-колу!» и «Налей кока-колу в воду!»; «Пусть собака укусит змею!» и «Пусть змея укусит собаку!» (речь идет об игрушках).

Эти опыты с Канзи подтвердили гипотезу о способности обезьян понимать структуру языков-посредников на уровне двухлетнего ребенка.

Наряду с приматами, языкам-посредникам обучали и других животных. Дельфины афалины оказались способны следовать инструкциям тренера, составленным из знакомых им «слов» (жестовых сигналов или подводных звуковых сигналов). Например, «дотронься хвостом до иллюминатора!», «просунь палку в кольцо!» и др. Однако до сих пор не получено никаких доказательств того, что дельфины могут сами составлять хотя бы простейшие фразы. Американская исследовательница Ирэн Пепперберг более 15 лет проводит эксперименты по обучению попугая-жако Алекса. Алекс освоил около 100 наименований предметов. Он способен обозначить форму предмета, количество углов, считает до шести, знает названия категорий «форма», «материал», «цвет» и называет семь цветов. Жако активно использует глагол «хочу», а если ему дают не тот предмет, который он просит, попугай говорит «нет» и отбрасывает его в сторону. Алекс усвоил обобщение по сходству и уверенно сообщал, одинаковые предметы ему показали или разные.

Способность к обобщению и абстрагированию, которая у наиболее высоко организованных животных достигает уровня формирования довербального понятия, позволяет им овладевать символами и оперировать ими вместо обозначаемых реальных предметов и понятий. Открытие этого уровня рассудочной

деятельности животных свидетельствует о наличии переходного этапа между первой и второй (речевой) сигнальными системами. Но даже у наиболее высоко организованных животных — шимпанзе — уровень овладения простейшим вариантом языка человека не превышает способностей 2—2,5-летнего ребенка.

ЭЛЕМЕНТЫ СОЗНАНИЯ У ЖИВОТНЫХ

Сознание, по определению Н. Н. Даниловой (1998), связано с «субъективным переживанием своих мыслей, чувств, впечатлений и возможностью передать их другому с помощью речи, действий или продуктов творчества».

Долгое время было принято считать, что у животных сознания быть не может. Однако на данный момент в этой трудной для исследования области науки имеются реальные достижения. Перечислим некоторые характеристики *сознания человека*, зачатки которых в той или иной степени были исследованы у животных.

1. Сознание — постоянно обогащаемая новыми сведениями совокупность знаний об окружающем мире, в которую включены (в числе прочего) знания о социальном окружении субъекта. Это обогащение информацией об окружающем мире становится возможным благодаря развитой способности к восприятию, а также благодаря мышлению (в частности, способности к обобщению и абстрагированию). Важную роль в передаче информации играет способность к символизации.

2. Сознание определяет целенаправленность поведения и его произвольную регуляцию. Выше было показано, что, по крайней мере, человекообразные обезьяны способны в различных экспериментальных ситуациях совершать преднамеренные, заранее спланированные действия и прогнозировать их результат. Этолог Джейн Гуддол, изучавшая поведение шимпанзе в природе, неоднократно отмечала, что у обезьян проявляется «умение планировать, предвидеть, способность выделять промежуточные

цели и искать пути их достижения, вычленяя существенные моменты данной проблемы».

3. Сознание обеспечивает преднамеренную коммуникацию. Причем эта преднамеренность включает в себя элементы обмана и дезинформации. Этот аспект сознания у животных выявлен благодаря обучению языкам-посредникам.

4. Сознание позволяет субъекту отделить «Я» от окружающего мира (от «не-Я»), т. е. обеспечивает самоузнавание. Очень показательны в этом смысле эксперименты с зеркалом. Для человека совершенно естественно узнавать себя в зеркале и отличать свое отражение от расположенных рядом других людей. Многие шимпанзе, воспитанные людьми, так или иначе использовали зеркало: строили гримасы, «причесывали» шерсть, стирали пятнышки краски с лица. Шимпанзе Вики мазала губы помадой, копируя движения своей хозяйки. Шимпанзе Шерман и Остин очень радовались, когда их снимали на камеру, выводя изображение на монитор: начинали прыгать и кривляться, глядя на себя «со стороны». Обезьяна Люси любила наблюдать, как ее тренер делает вид, что проглатывает очки. Она следила за этим несложным фокусом с неослабевающим интересом и, похоже, с полным пониманием. Однажды Люси выхватила у человека очки, схватила зеркальце и, глядя в него, несколько раз проделала свой любимый фокус, пронося очки с невидимой в зеркале стороны лица. Обученная языку амслен шимпанзе Уошо хорошо узнавала себя на фотографиях, а других шимпанзе именовала «черными тварями». Описанные данные свидетельствуют, что человекообразные обезьяны могут рассматривать себя как некий самостоятельный объект, т. е. у них имеются элементы самоузнавания и они могут абстрагировать понятие собственного «Я».

5. Сознание обеспечивает способность оценивать знания, намерения и мыслительные процессы у других индивидов. Были получены экспериментальные доказательства наличия этой связанной с сознанием функции у животных, узнающих себя в зеркале. Особенно убедительно выглядит следующий эксперимент.

Шимпанзе обучен находить кусочек лакомства, спрятанный под одним из четырех непрозрачных стаканов. Перед опытом один из экспериментаторов демонстративно выходит из комнаты, а другой прячет приманку под одним из стаканов, но под каким именно, обезьяна не видит, так как стаканы отгорожены ширмой. Ушедший возвращается, и оба человека пытаются подсказать шимпанзе, где лакомство, указывая на разные стаканы. Поскольку обезьяна видела, что один из людей отсутствовал и *не мог знать*, где находится пища, она следовала указаниям того экспериментатора, у которого, по ее мнению, *были знания* о предмете. Аналогично обезьяна поступала, когда один из людей надевал на голову ведро, препятствующее обзору (не выходя при этом из комнаты).

Важной стороной жизни человекообразных обезьян является преднамеренное обучение детенышей. Например, обезьяны кормятся пальмовыми орехами, предварительно разбивая их о камни. Навык разбивания орехов молодые животные вырабатывают постепенно. Ученые наблюдали в природе, как шимпанзе-мать в присутствии детеныша раскалывала орехи нарочито медленно, «показывая», как это делается. При этом она следила за направлением взора детеныша, прекращая движения, когда тот отводил взгляд от ее рук.

Наблюдения в природе свидетельствуют о большом значении способности оценивать знания сородичей и понимать их намерения для общественных отношений в группах шимпанзе и горилл. Джейн Гудолл отмечает, что низкоранговая особь может достичь желаемой цели с помощью хитроумных обходных маневров, даже при явном неодобрении «старшего по рангу». Для этого необходимо уметь планировать свои действия и манипулировать поведением сородичей.

Можно привести следующие примеры:

- зачинщик беспорядков переадресует гнев доминанта на ни в чем не повинного сородича, а сам избегает справедливого наказания;
- обезьяна может предупредить конфликт, отвлекая соперников;

• обезьяна, знающая источник пищи, может увести от него сородичей, а затем воспользоваться им в одиночку;

• мать может отвлечь капризного детеныша от опасного действия.

Следует отметить, что по уровню развития вышеперечисленных характеристик сознания человекообразные обезьяны опережают большинство животных, в том числе и низших (узконосых) обезьян.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что у животных действительно существуют зачатки мышления. Доказано, что они имеют особую природу и по своим механизмам отличаются от обучения (формирования условного рефлекса). Элементы мышления проявляются у животных в разных формах, и диапазон проявления рассудочной деятельности тем шире, чем сложнее по структуре и функциям их мозг. Главная особенность мышления в том, что оно обеспечивает способность животного принимать новое адекватное решение при первой встрече с необычной ситуацией. Основным направлением исследований элементарного мышления животных является все более тщательный анализ природы предположительно разумных актов как в естественных условиях, так и в тщательно спланированных лабораторных экспериментах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гудолл Дж.* Шимпанзе в природе: поведение. М.: Мир, 1992.
2. *Дольник В. Р.* Непослушное дитя биосферы. СПб.: ЧеРо-на-Неве, Паритет, 2003.
3. *Зорина З. А., Полетаева И. И.* Зоопсихология. Элементарное мышление животных. М.: Аспект Пресс, 2001.
4. *Зорина З. А., Полетаева И. И., Резникова Ж. И.* Основы этологии и генетики поведения. М.: МГУ, 2002.
5. *Фосси Д.* Гориллы в тумане. М.: Армада, 1997.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ ЧЕЛОВЕКА

В. А. Ткачук, Ж. А. Акопян

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины

Кровеносная система человека появляется на раннем этапе эмбриогенеза, когда размер зародыша превышает несколько сотен микрон. В организме человека диффузия кислорода может обеспечивать функционирование клеток на расстоянии не более 100 микрон, в связи с чем любое образование, превышающее эти размеры, требует дополнительного кровоснабжения за счет прорастания в него кровеносных сосудов. Поэтому все органы и ткани нашего организма имеют сложную и, как известно со времен Вергилия, замкнутую систему кровоснабжения. Длина всех сосудов в организме человека составляет несколько тысяч километров. От сердца к тканям и органам кровь идет по аорте, артериям, артериолам и капиллярам, а возвращается к сердцу от органов и периферических тканей по капиллярам, венулам, венам. По венам кровь также возвращается в сердце, пройдя через легкие и обогатившись там кислородом.

Между артериями и венами, а также между артериолами и венулами существуют различия по морфологии, механизмам функционирования, чувствительности к гормонам. Многие лекарственные препараты, влияющие на регуляцию кровеносного давления и кровоток в сосудах, идущих от сердца, не оказывают такого же влияния на процессы в венах. В свою очередь, терапия и хирургия венозных нарушений существенно отличаются от терапии и хирургии артерий. Давление и ток крови в артериях и артериолах корректируют, как правило, кардиологи, а медицинскую помощь больным, страдающим венозными нарушениями, оказывают флебологи и хирурги.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Рассмотрим общие черты, присущие всем кровеносным сосудам. Пожалуй, самым важным является то, что изнутри они выстилаются монослоем одноядерных эпителиальных клеток. При рассмотрении под микроскопом внутреннее пространство сосуда, покрытое этими клетками, напоминает брусчатку на Красной площади — все клеточки одинаковы, нет «выбоин», нет вкраплений других клеток. Однако у людей пожилого возраста эндотелиальный монослой не гомогенен, есть кластеры гигантских многоядерных и мелких эпителиальных клеток. Эта неоднородность особенно выражена в тех областях, где возможно турбулентное движение крови, и в тех участках, где было вирусное или бактериальное заражение. Тем не менее и у пожилых людей эндотелий выстилает все пространство кровеносного сосуда. Эндотелий делает кровеносные сосуды неадгезивными, т. е. препятствует прикреплению клеток крови к сосуду. Если возникает механическое повреждение и кровь взаимодействует со стенкой сосуда, минуя эндотелий, в этом участке начинается воспалительная реакция, сопровождающаяся прикреплением нейтрофилов, тромбоцитов и других белых клеток крови. Этот процесс может завершаться тромбозом (формирование сгустка крови) или стенозом (сужение просвета) сосуда. Полагают, что подобные события, происходящие в течение жизни в результате попадания в кровь инфекций, чужеродных веществ, нехватки кислорода и т. п., служат причиной мозаичного повреждения кровеносных сосудов. В отличие от тромбозов и стенозов, которые развиваются очень быстро, в течение минут, отложение (депонирование) в таких участках холестерина, приводящее к развитию атеросклеротических бляшек, занимает годы.

Площадь эндотелиального монослоя в кровеносных сосудах человека равна площади нескольких теннисных кортов. Этот монослой не только защищает сосуд от прикрепления клеток крови, но и служит молекулярным ситом, через которое из крови к орга-

нам и тканям нашего организма проникают питательные вещества и вода. Обратно в кровь поступают продукты метаболизма, которые затем фильтруются в почках или инактивируются в печени. Эндотелий сосудов — это избирательное сито, пропускающее через себя многие белки и даже крупные частицы (например, липопротеиды), но не пропускающее такие низкомолекулярные вещества, как ацетилхолин, АТФ, АДФ, тромбин, серотонин и другие. Некоторые из веществ проходят через эндотелий трансцеллюлярно (через клетку), некоторые по межклеточным пространствам. Эндотелиальный монослой является барьером между кровью и тканями. В разных типах ткани проницаемость эндотелия различна. Обычно говорят о гематоэнцефалическом барьере, но подобный барьер существует между кровью и всеми тканями.

Капилляры представляют собой трубочки, сформированные эндотелиальными клетками. Диаметр этих трубочек меньше эритроцита. Поэтому эритроциты, проходя через капилляры, вынуждены изменять свою форму, фактически проползая через узкую трубочку, что существенно замедляет кровоток, но при этом увеличивает обмен кислородом и углекислым газом между гемоглобином крови и миоглобином тканей. В стенках более крупных сосудов помимо эндотелия есть гладкомышечные клетки, которые обладают способностью сокращаться и расслабляться в ответ на нейроэндокринные факторы регуляции кровеносного давления. Артериолы и артерии содержат также эластическую базальную мембрану, состоящую из коллагена и других фибриллярных белков. Все это обеспечивает жесткость сосуда. Главная функция кровеносных сосудов — доставлять кровь к тканям. Однако сосуды обладают также эндокринной функцией. Эндотелий секретирует ряд гормонов и простагландинов, регулирующих кровяное давление, а гладкомышечные клетки сосудов секретируют факторы роста, стимулирующие деление клеток, а также продукцию фибриллярных белков, формирующих каркас кровеносного сосуда.

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Многие гормоны, имея гидрофильную природу, не могут проникать через эндотелиальный барьер вглубь сосуда, а затем достигать определенного органа. Они действуют на эндотелиальные клетки и вызывают в них образование новых межклеточных регуляторов: эндотелина (пептидный гормон) и тромбоксана (простаноид, образующийся из арахидоновой кислоты), которые стимулируют сокращение гладкомышечных клеток в стенке сосуда, а также агрегацию тромбоцитов (рис. 1). Эти же гормоны стимулируют образование в эндотелиальных клетках простациклина (простагландин I^2) и оксида азота (NO), которые вызывают расслабление гладкомышечных клеток и препятствуют агрегации тромбоцитов. Таким образом, в результате секреторной активности эндотелия могут произойти либо сужение сосуда и усиление тромбоза (если секреция тромбоксана и эндотелина превышает секрецию простациклина и NO), либо расширение сосуда и ослабление тромбоза (если секреция тромбоксана и эндотелина окажется слабее, чем секреция простациклина и NO).

Спектр гормонов и уровень их секреции эндотелием зависит от эндокринных сигналов, которые действуют на эндотелиальную клетку, а также от функционального состояния эндотелия (см. рис. 1). Для регуляции давления и скорости протекания крови по сосудам чрезвычайно важно то, что эндокринный ответ эндотелия зависит также от механических сигналов, поступающих на клетки монослоя. Когда скорость протекания крови по сосудам повышается, это оказывает механическое воздействие на мембрану эндотелиальной клетки (напряжение сдвига), в результате чего она вырабатывает NO, расширяющий сосуд. Данная рефлекторная реакция позволяет немедленно открывать так называемые коллатерали (сосудистые шунты), когда по какой-то причине перекрывается кровоток по основной магистрали.

При высоком артериальном давлении происходит растяжение сосуда, которое также воспринимается клетками сосудистой стенки. В ответ на это в них повышается синтез белков, секретируются гормоны,

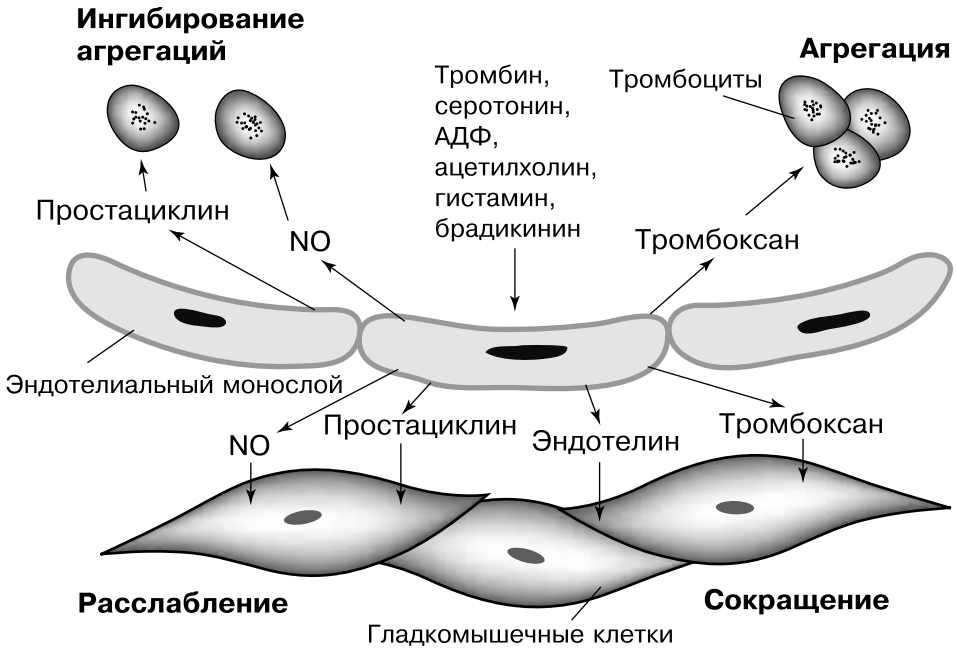


Рис. 1. Эстафетная передача регуляторного влияния гормонов на тонус кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов

факторы роста и коллаген, усиливается также деление клеток. Все эти процессы происходят за счет возбуждения так называемых рецепторов растяжения. Хроническое действие этого стимула (например, вследствие артериальной гипертензии) может приводить к существенному сужению просвета сосуда и гипертрофии сердца.

Таким образом, эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносного сосуда, может воспринимать многочисленные гормональные и механические сигналы, интегрировать все эти воздействия и отвечать на них секрецией собственных гормонов, которые регулируют активность близлежащих гладкомышечных клеток. Эти клетки, в свою очередь, могут не только сокращаться и расслабляться, определяя тем самым величину кровяного давления, но могут также секретировать гормоны и факторы роста, которые влияют на функциональное состояние снабжаемых кровью органов, а также клеток крови и эндотелия.

Очевидно, что механизм эстафетной передачи регуляторного сигнала в кровеносном сосуде очень похож на гипоталамо-гипофизарный путь проведения сигнала от центральной нервной системы на эндокринные железы. Подобная эстафетная передача регуляторного сигнала от одного типа клеток к другому функционирует также в печени, мышцах, почках, желудке и других органах.

ОБРАЗОВАНИЕ И РОСТ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Рост любых органов и тканей может происходить только при их достаточном кровоснабжении, так как нехватка кислорода тормозит окислительные пути образования энергии, а также стимулирует процесс апоптоза (программируемой смерти) клеток. В силу этого между тканями и кровеносными сосудами существует химическая коммуникация, ключевую роль в которой играет фактор роста сосудистого эндотелия — VEGF (Vascular endothelial growth factor). Образование этого фактора происходит за счет протеолитического разрушения бел-

ка-предшественника. Ген этого белка (для простоты назовем его ген VEGF) не функционирует, если ткань полноценно снабжается кислородом. Если же клетки какой-либо ткани испытывают нехватку кислорода (это состояние называют гипоксией), в них происходит транскрипция (синтез мРНК) гена VEGF. Включается эта транскрипция благодаря тому, что данный ген находится под контролем гипоксического фактора. Этот фактор чувствителен к концентрации кислорода в клетках и при недостаточном уровне кислорода стимулирует синтез и секрецию VEGF клетками.

Фактор роста сосудистого эндотелия, попав в межклеточное пространство, диффундирует до ближайшего кровеносного сосуда, проникает через сосуд внутрь и связывается с рецепторами (специфическими белками, узнающими этот пептид) на эндотелиальных клетках (рис. 2А). Рецептор этого пептида является тирозиновой киназой, т. е. обладает способностью фосфорилировать внутриклеточные белки по ОН-группам тирозина. Это фосфорилирование, происходящее в ответ на связывание VEGF, вызывает секрецию эндотелиальными клетками урокиназы, протеазы, которая активирует другие протеазы: плазмин и семейство матриксных металлопротеиназ (рис. 2Б). В результате протеолиза в месте проникновения VEGF в сосуд разрушается эластическая мембрана, а также матриксные фибриллярные белки (фибрин, ламинин, коллаген и другие). В образовавшуюся нишу мигрируют эндотелиальные клетки из сосуда, их деление тоже стимулирует VEGF (рис. 2В). В результате этих процессов по направлению к клеткам, которые испытывают кислородный голод, начинают формироваться трубочки, состоящие из эндотелия, т. е. капилляры (рис. 2Г).

В рассмотренном нами процессе VEGF вызывал только формирование и ветвление трубочек. Для того чтобы из этих капилляров сформировались более крупные сосуды, в место ангиогенеза должны поступать и другие факторы: фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, ангиопоэтин, фактор роста гепатоцитов и другие. У каждого из этих фак-

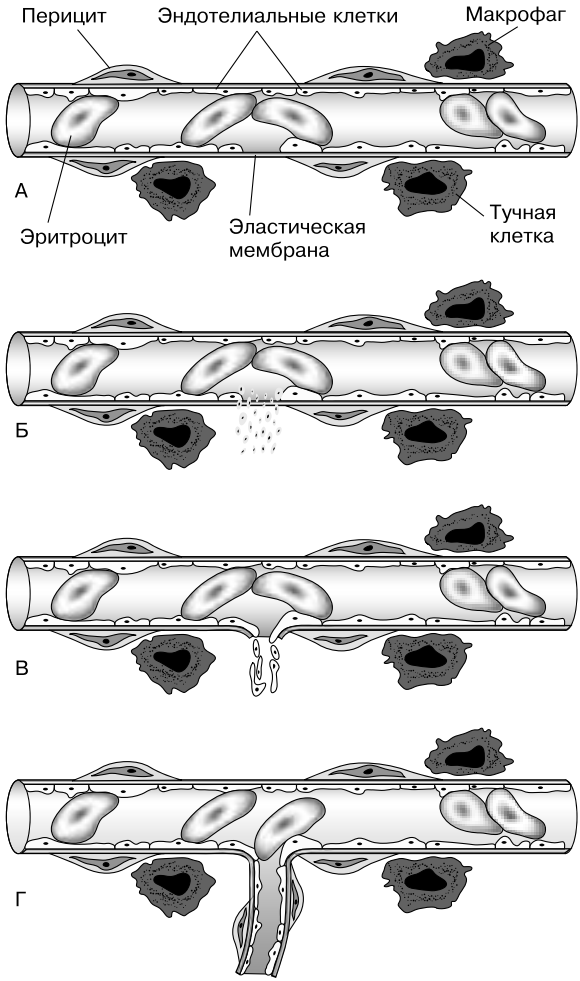


Рис. 2. Стимуляция роста кровеносных сосудов при участии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF)

А. Секреция VEGF и его рецепция эндотелиальными клетками сосуда.
Б. Разрушение сосудистой стенки, вызванное протеазами, которые секретируются эндотелием.
В. Формирование капилляра за счет деления и миграции эндотелиальных клеток.
Г. Созревание артериолы

торов роста есть своя функция, и каждый из них вступает в процесс на определенном этапе созревания и образования сосуда. Первыми к образующемуся сосуду подходят перициты, затем гладкомышечные клетки, идет активное формирование межклеточного матрикса, образуется эластическая мембрана, приходят фибробласты и другие клетки, формирующие сосуд.

Все перечисленные выше факторы роста и цитокины, участвующие в росте кровеносных сосудов, называются ангиогенными факторами. Во многих тканях их образование и секреция зависят от концентрации кислорода.

В настоящее время в медицинскую практику внедряются методы генной терапии, основанные на введении генов соответствующих факторов роста и цитокинов в те ткани и органы, которые не получают достаточного кровоснабжения. Так, например, при тяжелой форме ишемии (нехватки кислорода в тканях) нижних конечностей человека могут возникать трофические язвы, что подчас заканчивается ампутацией ног. Подобные ишемии возникают при тромбозах вен или диабетических повреждениях сосудов.

В настоящее время известны все гены человека, в том числе и гены ангиогенных факторов. Оказалось, что инъекция раствора, содержащего химически синтезированный ген VEGF, в ишемизированные ткани приводит к интенсивному росту кровеносных сосудов в этих тканях, улучшению их кровоснабжения и, как следствие, заживлению трофических язв.

Помимо факторов, стимулирующих ангиогенез, есть белки и пептиды, которые подавляют рост кровеносных сосудов, например вазостатин и ангиостатин. Гены этих белков также используют в терапевтических целях для подавления ангиогенеза в злокачественных опухолях, что приводит к остановке метастазирования в атеросклеротических бляшках. Применяют их также и для замедления развития атеросклероза. Размеры атеросклеротических бляшек в крупных сосудах могут составлять несколько миллиметров, поэтому эти образования имеют автономную систему кровоснабжения. Подавление роста кровеносных сосудов в атеросклеротической бляшке

с помощью вазостатина приводит к ее уменьшению в 2—3 раза, а в ряде случаев и полному ее исчезновению за счет недостаточного кровоснабжения клеток, формирующих эту бляшку.

В этой главе мы рассмотрели физиологические механизмы регуляции ангиогенеза. Помимо нехватки кислорода, подобный эффект, называемый васкулогенезом, может быть вызван воспалительной реакцией, механическим растяжением клеток и целым рядом других факторов. При развитии ряда патологий может происходить стимуляция ангиогенеза за счет других факторов, следовательно, и свойства образующихся сосудов, их морфология, проницаемость и стабильность могут быть иными. Так, например, при развитии диабета усиливается ангиогенез в сетчатке глаза и в почках. Ангиогенным фактором в этом случае могут выступать инсулин и глюкоза. Образующиеся при этом сосуды оказываются хрупкими, высокопроницаемыми для фибриллярных белков, легко тромбируемыми. В результате этого больные диабетом могут утрачивать зрение и страдать нефропатиями. В то же время в сердце и скелетных мышцах гипергликемия вызывает такие модификации фибриллярных белков и факторов роста, которые подавляют процесс ангиогенеза, в результате чего у больных диабетом часто развивается ишемия миокарда и нижних конечностей.

РЕАКЦИИ СОСУДОВ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ И СТАРЕНИЕ

Как уже отмечалось выше, взаимодействие вирусов, бактерий и чужеродных веществ со стенкой эндотелия может вызывать воспалительные реакции в сосудах. Обычно это происходит вследствие того, что эндотелий, испытывающий подобный вид «агрессии», экспонирует на своей поверхности специальные рецепторы межклеточного узнавания. Одними из таких рецепторов являются селектины, появление которых на поверхности эндотелия делает этот участок сосуда адгезивным.

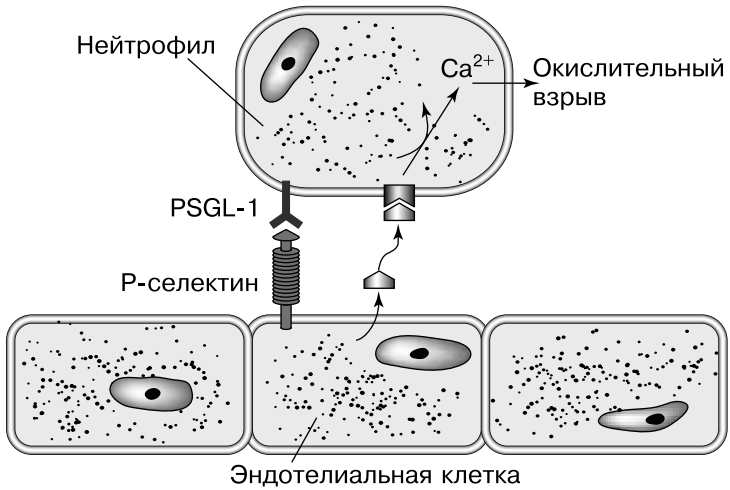


Рис. 3. Экспрессия P-селектина на поверхности эндотелиальных клеток вызывает адгезию нейтрофилов, после чего в них происходит окислительный взрыв (выброс свободных радикалов кислорода, которые уничтожают инфекцию, но также повреждают стенку сосуда)

Многие клетки крови катятся по стенке сосуда, прощупывая своими рецепторами поверхность эпителия. Этот процесс называется роллинг. Если катящийся по стенке сосуда нейтрофил обнаруживает селектин, он прикрепляется к нему и активирует эндокринную функцию соответствующей эндотелиальной клетки (рис. 3). Эта клетка секретирует гормоны, которые, связавшись с рецепторами нейтрофила, вызывают вход кальция в цитоплазму, в результате чего происходит окислительный взрыв — нейтрофил выплескивает в окружающее пространство свободные радикалы кислорода, которые разрушают структуру бактерий, клеток, модифицируют инородные вещества, а также повреждают близлежащие клетки сосудов и крови. Помимо свободных радикалов, служащих главным оружием нашего организма в защите от инфекций, нейтрофилы выделяют в среду хемоатрактанты, что приводит к направленной миграции (перемещению) в зону воспаления моноцитов, макрофагов

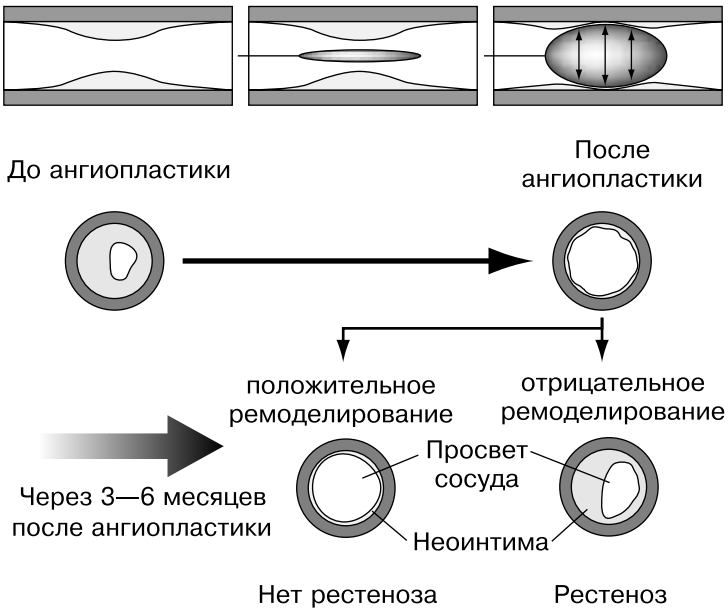


Рис. 4. Ангиопластика сосуда, его ремоделирование и возможное развитие рестеноза

и других клеток. Эти клетки легко проникают через поврежденный эндотелий в глубь стенки сосуда и там образуют колонии, т. е. делятся, секретируют собственные матриксные белки, накапливают холестерин и другие липиды. Так возникает мозаичная неоднородность кровеносного сосуда. Очень часто колонии проникших внутрь сосуда клеток крови служат основой для формирования бляшек.

В настоящее время в медицинскую практику активно внедряются методы ангиопластики (рис. 4), т. е. удаление атеросклеротической бляшки или тромба с помощью вводимых внутрь сосуда катетеров.

Этот метод общеизвестен под названием стентирования, так как данная операция завершается введением в поврежденный сосуд стента, который представляет собой металлическую пружинку, препятствующую смыканию поврежденных стенок сосуда. При этой операции всегда повреждается эндотелий, проис-

ходит разрыв эластической мембраны. В поврежденный участок немедленно устремляются тромбоциты, которые связываются с коллагеном и другими фибриллярными белками, после гибели эндотелия ставшими доступными для этих клеток. Тромбоцит распластывается на этих клетках, увеличивает свою поверхность в десятки раз за счет слияния внутренних везикул с наружной мембраной. При этом из везикул тромбоцита в окружение секретируются многие гормоны и факторы роста. Эти вещества привлекают в зону повреждения как клетки крови, так и миофибробласты из стенки кровеносного сосуда. На месте повреждения формируется так называемая неоинтима, которая уменьшает просвет сосуда. Формирование неоинтимы прекращается немедленно, как только восстанавливается целостность эндотелиального монослоя. В свою очередь, восстановление этого монослоя происходит за счет деления эндотелиальных клеток и прихода из крови клеток-предшественников, так называемых малодифференцированных прогениторных эндотелиальных клеток. Сужение просвета сосуда в ряде случаев компенсируется большей площадью формирующейся в этом месте эластической мембраны, и тогда кровоток не ухудшается (положительное ремоделирование). Гораздо хуже, если с формированием неоинтимы происходит уменьшение площади эластической мембраны — тогда говорят о рестенозе (отрицательное ремоделирование). Состояние сосуда после ангиопластики зависит от генетических особенностей пациента и способов терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровеносные сосуды снабжают кислородом и питательными веществами все ткани организма. Их рост стимулируется нехваткой кислорода, воспалительными процессами или механическими нагрузками на органы и ткани. Внутреннее пространство сосудов выстилают эндотелиальные клетки, которые служат молекулярным ситом для проникновения в ткани всех питательных веществ, гормонов и чужеродных частиц, попавших в кровь. В ответ на действие многих гормонов эндотелий секретирует собст-

венные биологически активные вещества, которые изменяют тонус сосудов, тем самым регулируют кровяное давление. Ускорение кровотока в сосудах также стимулирует эндокринную функцию эндотелия, что приводит к расширению просвета или открытию коллатералей. Пульсация крови в сосуде также вызывает стимуляцию механорецепторов, запускающих механизм внутриклеточной сигнализации в сосудистых клетках. Совместное действие эндокринных и механических факторов на сосуд приводит к «созреванию» сосудов (превращению капилляров в артериолы и артерии), сохранению фенотипа сосудистых клеток и регуляции их просвета. В результате повреждения эндотелия (вирусами, бактериями, механическим воздействием) повышается адгезивность сосудов, и в точке нарушения могут образоваться тромбы. Избыток холестерина, турбулентность потока крови, воспалительные процессы могут вызывать образование атеросклеротических бляшек, что ухудшает кровоснабжение органов и тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая биохимия: учебное пособие / под ред. В. А. Ткачука. 3-е изд., испр. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2008.
2. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. Г. Камкина и А. А. Каменского. М.: Академия, 2004.
3. *Чазов Е. И., Ткачук В. А., Ширинский В. П.* Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник Российской академии наук, 1999. 69 (1). С. 16—20.
4. *Парфенова Е. В., Ткачук В. А.* Перспективы генной терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы медицинской химии, 2000. 46 (3). С. 293—310.
5. *Парфенова Е. В., Ткачук В. А.* Поиск новых генов для лечения ишемических заболеваний // Природа, 2005. № 10. С. 39—42.
6. *Парфенова Е. В., Цоколаева З. И., Трактуев Д. О.* и др. Поиск новых «инструментов» для терапевтического ангиогенеза // Молекулярная медицина, 2006. № 2. С. 10—23.

КРОВОТОК В МИКРОСОСУДАХ — ТЕЧЕНИЕ ИЛИ ДВИЖЕНИЕ?

И. А. Соколова

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Институт механики

Как вы думаете, корректно ли употреблять привычное нам стандартное выражение «кровь течет»? Течение — термин, используемый для обозначения перемещения в определенном направлении жидкостей. Царапины и ранки — обычные явления нашей жизни, и каждый видел вытекающую жидкость — кровь. Однако так ли все просто, как кажется? Ведь кровь, как известно, не является однородным образованием. Собственно жидкость (плазма) занимает лишь около 55% от ее общего объема, а остальное составляют так называемые форменные элементы крови — эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Так что же такое кровообращение — течение жидкости или движение «твердых тел» — форменных элементов крови?

Давайте попытаемся разобраться: **зачем**, **почему** и **как** осуществляется кровообращение.

Ответ на первый вопрос кроется в том, что медленные процессы (например, простая диффузия кислорода) не могут обеспечить быстрое распространение в организме необходимых веществ на большие расстояния. Задача перераспределения веществ легко решается с помощью крови, одна из функций которой — осуществлять транспорт газов, питательных веществ и продуктов распада. Оптимальное решение достигается, во-первых, благодаря структуре крови. Например, эритроциты млекопитающих — специализированные клетки, идеально приспособленные для переноса кислорода. Кроме того, быстрое и адекватное запросам обеспечение всех органов

и тканей осуществляется по специально выделенным «дорогам» — системе ветвящихся кровеносных сосудов. В этой системе имеются крупные сосуды, по которым кровь оттекает от сердца (толстостенные артерии, способные выдержать создаваемое сердцем давление) и притекает к нему (широкие и более тонкостенные вены), а также так называемые микрососуды с внутренним диаметром менее 100 мкм (артериолы, капилляры и венулы), где и осуществляются основные обменные процессы. Наконец, система кровообращения снабжена «насосом» — сердцем, позволяющим прокачивать необходимое количество крови. Благодаря такой организации кровеносной системы осуществляется нормальное обеспечение необходимыми веществами подвижного и относительно большого организма.

Упомянув сердце, мы, практически, ответили и на второй вопрос — что является причиной течения крови. Кровоток осуществляется благодаря работе сердца, создающего в области аорты избыточное давление. В результате возникает перепад давления — разность между давлением в аорте и давлением в правом желудочке сердца. Этот перепад давления вызывает течение крови по всей системе кровообращения, задавая ее общий расход. Распределение потока крови в сетях микрососудов происходит в соответствии с гидродинамическим или, как говорят по отношению к кровообращению, гемодинамическим сопротивлением.

Давление и скорость кровотока в системе кровообращения — это параметры, которые можно измерить и которые «ощущают» сами сосуды. Действительно, в артериальных сосудах в ответ на увеличение давления крови и, как следствие, на изменение натяжения сосудистой стенки, развивается сокращение гладкомышечной оболочки, приводящее к активному уменьшению сосудистого диаметра. Таким образом, изменение давления вызывает так называемый миогенный ответ, который именуется ауторегуляторной реакцией в том случае, если он осуществляется в течение относительно длительного времени. Артерии, артериолы и даже сосуды венозного отдела реагируют также на изменение скорости кровотока, отвечая

на ее увеличение расширением диаметра (вазодилатацией). При увеличении скорости потока увеличивается сила, действующая на внутреннюю стенку сосуда в касательном направлении (так называемое напряжение сдвига[1]), а поток-зависимая вазодилатация способствует тому, что напряжение сдвига на стенке сохраняется на относительно постоянном уровне. В отличие от давления и скорости потока, гемодинамическое сопротивление — не измеряемая величина, а понятие, притом очень удобное. Действительно, в каком из сосудов при данном перепаде давления будет больше расход крови, т. е. ее объемная скорость? В том, сопротивление которого потоку будет меньше. Говоря о распределении потока крови, мы подошли к ответу на третий вопрос: как осуществляется движение крови.

Рассмотрим сначала пространственные аспекты этого вопроса, т. е. как распределяется кровь по сети сосудов. В сосудах в каждый момент времени и в среднем расход крови (Q) прямо пропорционален, соответственно, мгновенным и средним значениям перепада давления (ΔP): $Q = \Delta P / R$, где R — гемодинамическое сопротивление. Давайте конкретизируем понятие «гемодинамическое сопротивление». Прежде всего, эта величина зависит от геометрических характеристик сосудов. Для одиночного сосуда сопротивление кровотоку (R) тем больше, чем он длиннее, т. е. R прямо пропорционально L, где L — длина сосуда. Сопротивление тем больше, чем сосуд уже, причем, R обратно пропорционально r^4, где r — внутренний радиус сосуда. Таким образом, основной параметр, определяющий величину гемодинамического сопротивления, — это просвет сосуда. Гемодинамическое сопротивление отдельных капилляров максимально, так как это самые узкие сосуды. Однако капилляры достаточно многочисленны, и их суммарный просвет больше, чем суммарный просвет артериол. Поэтому в целом в области микроциркуляторного русла наибольшее сопротивление потоку оказывают артериальные сосуды. В ответ на сигна-

[1] Напряжение — это сила, приведенная к единице площади.

лы, приходящие по нервным волокнам, или/и в ответ на локально выделяемые метаболиты мелкие артерии и артериолы, обладающие развитой гладкомышечной оболочкой, изменяют свой внутренний диаметр, что значительно (r^4!) изменяет сопротивление потоку. «Игра» сопротивлений в сети микрососудов приводит к тому, что, в отличие от крупных сосудов, в капиллярах может изменяться не только расход крови, но даже направление потока. Таким образом, изменение диаметра мелких артерий и артериол — эффективный способ быстрого перераспределения кровотока при изменении функционального состояния органов и тканей.

Сопротивление потоку (R) зависит также от свойств самой крови, ее так называемой вязкости (η_a): R прямо пропорционально η_a. Оценка вязкости крови представляет не только теоретический интерес, это важно и в практическом отношении. Повышение вязкости крови и нарушение кровотока на уровне микрососудов было обнаружено как при относительно редко встречаемых заболеваниях самой крови, так и при широко распространенных болезнях самого разного происхождения, например при инсульте, инфаркте, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.

Для того чтобы понять, что такое вязкость, посмотрим на распределение крови в пространстве уже не на уровне сосудистой сети, а в пределах каждого из сосудов. Прежде всего, отметим, что течение крови по подавляющему большинству сосудов представляют как упорядоченное течение отдельными «несмешивающимися» слоями, так называемое ламинарное течение (от лат. *lamina* — пластинка).

Для упрощения задачи допустим, что сосуд — это жесткая цилиндрическая трубочка постоянного диаметра, и заменим в нем кровь водой, текущей в ламинарном режиме. Учтем также, что на границе жидкость — твердое тело жидкость имеет скорость движения, присущую твердому телу, т. е. скорость потока на стенке сосуда равна нулю. Рассмотрим несколько «срезов», перпендикулярных основному направлению движения потока. В начале сосуда из-за геометрического фактора (представьте себе ответв-

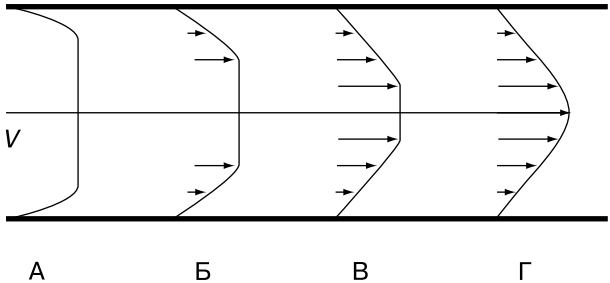


Рис. 1. Схема профиля скоростей (V) потока, втекающего в трубку в области сечения А и текущего по ней в ламинарном режиме

ление дочернего сосуда) происходит изменение направления движения отдельных элементов жидкости, которые начинают двигаться в разных направлениях, отличных от основного направления потока. В результате составляющие скорости движения этих элементов в направлении основного течения уравниваются. Итак, в области вхождения потока в сосуд скорости движения отдельных элементов жидкости по всему просвету представляются одинаковыми, а профиль скоростей, т. е. изменение скорости от точки к точке в поперечном сечении сосуда — прямой линией (за исключением пристеночных областей, где скорость потока стремится к нулю) (рис. 1А). По мере продвижения вдоль длины сосуда профиль скоростей постепенно начинает приобретать характер параболы (рис. 1Б, В). На небольшом расстоянии от входа в сосуд устанавливается развитой поток, который характеризуется параболическим профилем скоростей (рис. 1Г). Постепенное установление параболического профиля скоростей, как и сама парабола, характеризующая развитое течение, обязаны своим происхождением взаимодействию между слоями текущей жидкости. Рассмотрим слои, близкие к стенке сосуда. Скорость потока в этой области стремится к нулю, однако перепад давления заставляет жидкость течь, и соседние с пристеночными слои жидкости имеют большую, чем у стенки, скорость. Молекулы из более быстрого слоя жидкости попадают в более медленный и ускоряют его, а из

более медленного — в более быстрый, замедляя движение последнего. Это рассуждение применимо к каждой паре соседних слоев. Такой обмен импульсами между слоями текущей жидкости и есть свойство, именуемое вязкостью. Вязкость способствует возникновению определенного изменения скорости потока от точки к точке вдоль диаметра сосуда — как бы сдвигу скоростей. В простейшем случае, когда скорость движения от слоя к слою меняется на постоянную величину, этот сдвиг скоростей можно охарактеризовать одним числом — так называемой скоростью сдвига ($\dot{\gamma}$), равной изменению скорости (V) от слоя к слою, деленному на расстояние между этими слоями (L). Таким образом, $\dot{\gamma} = \Delta V/L$ или, при $L \to 0$, $\dot{\gamma} = dV/dL$. Количественную оценку вязкости производят, находя коэффициент пропорциональности в соотношении между силами, имеющимися в потоке, — напряжением сдвига (τ) и скоростью сдвига ($\dot{\gamma}$), т. е. $\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$, где η — так называемый динамический коэффициент вязкости.

Приведенное выше рассуждение в целом применимо и для крови. Однако кровь не является однородной жидкостью: она содержит не только молекулы, но и клетки, способные изменять форму и взаимодействовать друг с другом. Это сильно затрудняет точный расчет вязкости крови, поэтому на практике ее вязкость оценивают, идеализируя представления о составе и особенностях движения крови. Представление о крови как об однородной жидкости, текущей так, как она теоретически должна была бы течь в данном измерительном приборе, позволяет использовать известные формулы. Применение этих формул с учетом реально измеряемых физических показателей течения крови позволяет охарактеризовать ее вязкость. При этом получают «кажущуюся», или «эффективную», вязкость, обозначаемую η_a (а — от англ. *apparent* — кажущийся, наблюдаемый). Таким образом, η_a крови — это вязкость, которую имела бы кровь, если бы она была идеализированной жидкостью, течение которой полностью соответствует теоретическим представлениям, но характеризуется физическими параметрами, свойственными

течению реальной крови. Данное определение показывает, что использовать обобщенное понятие «вязкость крови» применительно к реальной системе кровообращения можно далеко не всегда. Однако начнем не со сложностей, характеризующих живую систему кровообращения (*in vivo*), а с общих характеристик крови, полученных *in vitro* — вне живого организма, т. е. исследованных с использованием стеклянных трубочек и специальных измерительных приборов (ротационных вискозиметров, позволяющих создавать течение крови с различной скоростью и оценивать вязкое трение, которое при этом возникает).

Вязкость всех жидкостей зависит от температуры, так как изменение температуры меняет кинетическую энергию молекул. Вязкость крови, как и любой жидкости, увеличивается с уменьшением температуры.

Вязкость любой суспензии определяется концентрацией содержащихся в ней частиц. Специфическая особенность крови — большая концентрация эритроцитов (41—48% от общего объема крови). Эта концентрация (так называемое гематокритное число, или гематокрит) — основной детерминант вязкости крови. При постепенном возрастании гематокрита до значений порядка 45—50% η_a крови увеличивается линейно, а в случае дальнейшего его возрастания η_a нарастает по экспоненте.

Для «простых» жидкостей, не содержащих крупных включений, вязкость изменяется только при изменении температуры и не зависит от условий течения. Кровь ведет себя подобным образом, лишь когда ее гематокрит аномально мал (менее ~5%). При нормальных значениях гематокрита η_a крови зависит от скорости течения. Вспомнив, что вязкость способствует возникновению «сдвига» скоростей и определяется из уравнения $\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$ (где τ — напряжение сдвига, а $\dot{\gamma}$ — скорость сдвига), и учитывая то, что скорость сдвига прямо пропорциональна скорости течения, будем далее использовать понятие не «скорость кровотока», а «скорость сдвига». Если прикладывать постепенно возрастающую силу, увеличивая

скорость сдвига, кровоток возникает не сразу, а только когда напряжение сдвига превысит пороговое значение (τ_0). Это связано со способностью эритроцитов к взаимодействию, т. е. с их свойством образовывать агрегаты. При $\tau > \tau_0$ кровь начинает течь. По мере нарастания напряжения и скорости сдвига идет процесс разъединения, дезагрегации эритроцитов, что уменьшает η_a. После полной дезагрегации η_a может продолжать уменьшаться из-за деформации отдельных эритроцитов, изменения их ориентации в потоке. При больших скоростях сдвига ($\dot{\gamma} > 100$—200 с$^{-1}$) η_a принимает так называемые асимптотические (т. е. не зависящие от $\dot{\gamma}$) значения.

Таким образом, использование понятия вязкости позволяет получить обобщенные характеристики крови. В реальной сосудистой системе η_a — информативный параметр на уровне широких сосудов. Действительно, если диаметр сосудов значительно превышает размеры одиночных клеток крови, то при рассмотрении кровотока наличием в нем форменных элементов крови можно просто пренебречь. В области мелких сосудов это можно делать далеко не всегда. В общем, даже из приведенного выше описания закономерностей, полученных *in vitro*, ясно, что недостаточно рассматривать кровь как единое целое — необходимо учитывать структуру крови, наличие и свойства ее форменных элементов.

В 1 мм^3 крови содержится около 4,2—6,2 млн эритроцитов, 5 тыс.—10 тыс. лейкоцитов и 140—340 тыс. тромбоцитов. Объемная концентрация лейкоцитов (около 1%) и тромбоцитов (доли процента) в крови незначительна, поэтому они практически не влияют на η_a, тестируемую *in vitro* с помощью ротационных вискозиметров. Однако *in vivo* наличие этих клеток может изменять кровоток.

В норме неактивированные тромбоциты практически не влияют на течение крови. Ситуация резко изменяется при образовании тромбов. Тромбоциты имеют два состояния — покоящееся и активированное. При переходе клеток в активированное состояние сильно изменяются их форма и свойства. Актив-

ность тромбоцитов, процесс свертывания крови приводят к тому, что кровь из жидкости превращается в твердое тело. Такой переход может вызвать значительные нарушения локального (например, при атеросклерозе) или системного (например, при диссиминирующем внутрисосудистом свертывании) кровотока. В отсутствие хронических заболеваний формирование тромбоцитарного сгустка способствует восстановлению целостности сосудистой сети.

Лейкоциты, уничтожающие болезнетворные микроорганизмы, обеспечивают защитную функцию крови. Форма лейкоцитов близка к сферической, диаметр большинства клеток составляет 12—15 мкм. Крупные размеры и жесткость клеток, в основном определяемая наличием ядра, приводят к тому, что, несмотря на небольшую суммарную объемную концентрацию, лейкоциты всегда оказывают значительное воздействие на ток крови в микрососудах. Лейкоциты могут замедлять кровоток, способствуя образованию за собой эритроцитарного «поезда». Даже в норме иногда происходит длительная закупорка микрососуда лейкоцитом; в сетях микрососудов они могут влиять на перераспределение потока крови, увеличивая локальные значения гемодинамического сопротивления. При выполнении своих функций лейкоциты активируются, что значительно усиливает их влияние на кровоток в микрососудах.

Основные форменные элементы крови — эритроциты. Главной функцией эритроцита является транспорт кислорода. Эффективное осуществление этой функции возможно, прежде всего, благодаря наличию в эритроците гемоглобина: растворимость кислорода в плазме крови чрезвычайно мала и наличие гемоглобина, способного обратимо связывать кислород, существенно повышает кислородную емкость крови. Концентрация гемоглобина достаточно велика — примерно от 120 до 180 г/л крови. Тем не менее это не вызывает проблем увеличения онкотического давления и вязкости крови, потому что молекулы гемоглобина «упакованы» в «оболочку» — эритроцит. Механические свойства эритроцита — это еще одно необходимое условие нормального

транспорта кислорода. Зрелые эритроциты млекопитающих не содержат жестких ядер и органелл, что позволяет клетке легко изменять форму — деформироваться. Способность эритроцита к деформации определяется строением клетки и позволяет доставлять кислород даже в самые узкие сосуды.

С точки зрения биомеханики, внутреннее содержимое эритроцита можно рассматривать как раствор преимущественно гемоглобина. Этот раствор окружен мембраной. Мембрана является универсальным образованием, основной компонент которого — богатый холестерином фосфолипидный бислой. Заряженные «головки» липидов расположены на внешней и внутренней плоскостях мембраны, гидрофобные концы спрятаны внутрь. В результате в воде мембрана стабильна. Мембрана обладает уникальными свойствами: обмен липидами между двумя слоями очень затруднен, но они способны быстро диффундировать — «течь» в латеральном направлении в пределах своего слоя. В результате каждый слой мембраны обладает свойствами жидкости, т. е. практически мембрана является двухмерной жидкостью. Как это влияет на свойства эритроцита? Жидкость, как известно, практически нельзя растянуть или сжать, и эритроцит способен растягиваться очень незначительно, при больших нагрузках он просто рвется. Зато клетка может легко изгибаться: при изгибе должен был бы ощущаться избыток молекул липидов во внутренней области и их недостаток на противоположной стороне (изгиб — это сжатие внутреннего слоя и растяжение наружного). Однако липиды легко перемещаются в плоскости своих слоев, уравнивая содержание молекул в обоих слоях. Итак, эритроцит способен изгибаться, практически, без развития напряжения. Обратите внимание на то, что способность эритроцита изменять форму в ответ на действие деформирующей силы различных типов — на растяжение, сжатие, изгиб — различна.

Хорошая деформируемость эритроцитов в потоке свидетельствует о том, что в некотором отношении кровь можно представить не как суспензию — жидкость, содержащую твердые тела, а как эмульсию — жидкость с включениями капелек другой жидкости.

Тем не менее эритроцит имеет определенную форму. В покое это двояковогнутый диск, так называемый дискоцит. Возникает вопрос: каким образом «капелька»-эритроцит может сохранять форму? Естественно, жидкость не может поддерживать постоянную форму. Можно было бы предположить, что форма дискоцита диктуется наличием в клетке так называемого цитоскелета. Мембрана эритроцита состоит не только из двойного слоя фосфолипидов: этот слой пронизывают большие трансмембранные белки, выполняющие разнообразные функции, в том числе рецепторные и обменные. В механическом отношении эти белки являются основой каркаса, своего рода поплавками, к которым с помощью специальных белков («якорей») крепится сеть, состоящая из молекул длинного белка спектрина — основы цитоскелета эритроцита. Цитоскелет клетки жесткий, но организован в виде сети, поэтому до определенного предела он не мешает изменению формы клетки (представьте себе сетку-авоську). Тем не менее сеть плотна — концы молекул спектрина соединены в «узелки» (содержащие белок актин). В результате спектриновая сеть определяет жесткость и существенно влияет на механические свойства эритроцита. Однако не она задает форму клетки: опыты показали, что мембрана эритроцита может вращаться вокруг его жидкого содержимого, подобно гусенице танка, при этом «ямочка» — вогнутая часть клетки — не имеет фиксированного положения и может возникать в любой части клетки. Так почему же эритроцит принимает дисковидную форму? Ответ кроется в стремлении клетки минимизировать энергетические затраты. Расчеты показали, что если эритроцит имеет форму дискоцита, мембрана клетки деформирована минимально, т. е. такая форма энергетически выгодна. Обратите также внимание на то, что эритроцит имеет как бы избыток площади поверхности по сравнению со сферой такого же объема, следовательно, изменяет форму легче, чем сфера. Действительно, попробуйте заставить сферу изменить форму — в ее оболочке тут же разовьется натяжение — угроза разрыва. Любое же несферическое образование способно до определен-

ного предела изменять форму без значимого натяжения оболочки, следовательно, более легко. Таким образом, основой хорошей деформируемости эритроцита в потоке служит геометрический фактор (избыток площади поверхности), а также организация самой клетки — ее внутреннее содержимое и наружная мембрана.

Как вы думаете, можем ли мы теперь с уверенностью ответить на исходный вопрос: кровоток — это течение жидкости или движение форменных элементов крови? В общем, можно сказать, что несмотря на большое содержание форменных элементов, кровь все-таки течет. Она эффективно выполняет свои функции благодаря удивительной способности эритроцитов деформироваться. Однако всегда ли свойства эритроцитов сравнимы со свойствами капелек жидкости?

Мы уже упоминали о наличии в эритроците цитоскелета, придающего ему жесткость. Очевидно, что в случае заболеваний, приводящих к уменьшению способности спектриновой сети «складываться» и «раскладываться», жесткость клетки увеличивается. Уменьшается способность к деформации и при патологическом увеличении вязкости внутреннего содержимого эритроцита. Однако оставим в стороне болезни и обратимся к естественному поведению эритроцитов в системе сосудов.

Мы уже говорили о том, что при описании кровотока в широких сосудах наличием маленьких эритроцитов можно пренебречь, рассматривая кровь как однородное образование. То же самое можно сказать и про самые широкие микрососуды (сравните их внутренний диаметр, равный примерно 100 мкм, с наибольшим размером эритроцита — около 7 мкм). По мере уменьшения просвета микрососудов все более существенным становится поведение в потоке отдельных клеток.

В самых узких сосудах — капиллярах — эритроциты двигаются по одному. Практически в капилляре происходит движение твердых деформируемых тел — эритроцитов, разделенных слоями текущей плазмы. На этом уровне сосудистой системы особенно важна способность эритроцитов деформировать-

ся, позволяющая им не только входить в сосуд, но и преодолевать неравномерности диаметра капилляра. В узких участках эритроциты могут демонстрировать «гусеничный ход» (см. выше).

Для артериол и венул характерен многоэритроцитарный поток. Казалось бы, отдельные эритроциты в потоке крови должны слипаться. Однако этого не происходит. Помните, что на поверхности мембраны эритроцита находятся отрицательно заряженные липидные «головки»? Кроме того, на поверхности эритроцита имеются полисахариды, присоединенные к различным белкам и липидам. Отрицательный заряд полисахаридов увеличивает общий отрицательный заряд эритроцита, а одинаково заряженные клетки стремятся отталкиваться. Таким образом, стабильность суспензии эритроцитов возрастает. Так как внутренняя выстилка сосудов тоже заряжена отрицательно и, кроме того, в потоке со «сдвигом» скоростей на разные части клеток действует разная сила, эритроциты стремятся переместиться к оси потока, а у стенок формируется очень тонкий слой, содержащий преимущественно плазму крови. В области сосудистых разветвлений эта плазма может заходить и в те узкие капилляры, вход в которые для эритроцитов затруднен.

Итак, кровоток в мелких артериолах представляет собой движение множества отдельных эритроцитов, стремящихся занять осевое положение. В венулах эритроциты могут объединяться в агрегаты. Дело в том, что силы, действующие в потоке, в венулах меньше, чем в артериолах. Эти силы могут сближать клетки, но они недостаточны для быстрого разъединения клеток. В результате образуются агрегаты эритроцитов, так называемые «монетные столбики» и их трехмерные композиции. Образование агрегатов возможно благодаря наличию в плазме крови длинных молекул — в основном фибриногена, а также некоторых фракций глобулинов. Хотя явление агрегации эритроцитов известно давно, до сих пор не ясно, что служит основанием для формирования «монетных столбиков». Согласно классической точке зрения, длинные макромолекулы образуют между клетками перемычки — «мостики», т. е. взаимо-

действуют двумя своими концами с двумя соседними эритроцитами («теория мостиков»). Действительно, между эритроцитами в агрегате остается слой плазмы, толщина которого соответствует длине молекулы фибриногена. Согласно другой точке зрения, макромолекулы находятся в основном в плазме, вдали от поверхности эритроцитов. Это приводит к возникновению осмотического градиента, способствующего оттоку воды из межэритроцитарного пространства и сближению клеток («теория истощенного слоя»). Как бы то ни было, эритроциты взаимодействуют друг с другом поверхностями, обладающими максимальной площадью, т. е. происходит их агрегация. В патологических случаях, сопровождающихся аномальными изменениями свойств эритроцитов, увеличением концентрации и изменением свойств макромолекул плазмы крови, агрегируемость эритроцитов может увеличиваться. В результате может возникать так называемый феномен заиливания крови или «сладж»-феномен (от англ. *sludge* — тина). Он выражается в том, что в пробирке кровь ведет себя подобно твердому телу, а в микрососудах большие агрегаты эритроцитов можно наблюдать не только в венулах, но даже в артериолах, где в норме гидродинамические силы не дают эритроцитам взаимодействовать и разъединяют клетки. Наиболее существенным компонентом патологического возрастания агрегируемости эритроцитов является увеличение прочности эритроцитарных агрегатов. Представляете, как страдает наше кровоснабжение, когда агрегат эритроцитов не удается разбить и несколько клеток одновременно пытаются войти в узкий капилляр? В норме этого не происходит. Нормальная агрегация эритроцитов — обратимый процесс: агрегаты образуются, деформируются, легко разбиваются гидродинамическими силами и образуются вновь. В результате формирования агрегатов происходит перераспределение клеток в потоке крови, причем более крупные образования стремятся занять положение ближе к центру. В артериолах лейкоциты, размер которых превышает размер отдельных эритроцитов, передвигаются в основном ближе к центру потока. В венулах агрегаты эритро-

цитов, как наибольшие образования, занимают центральное положение и оттесняют лейкоциты к стенкам сосудов, тем самым помогая им выполнять свою защитную функцию.

Таким образом, система кровообращения млекопитающих обеспечивает их нормальное функционирование, в том числе и в условиях быстро изменяющихся запросов органов и тканей. Движение крови происходит из-за наличия перепада давления, возникающего в результате сокращений сердца. Поток крови распределяется и перераспределяется по сосудистой системе благодаря способности мелких артерий и артериол изменять внутренний диаметр, меняя гемодинамическое сопротивление. На уровне мелких сосудов поток имеет преимущественно ламинарный характер. Некоторые общие свойства крови можно охарактеризовать, используя понятие кажущейся вязкости. В микрососудах становятся существенными свойства отдельных форменных элементов крови, наиболее многочисленными из которых являются эритроциты. Эритроциты иногда проявляют свойства твердых тел, но иногда их можно сравнить с капельками жидкости. Структура крови и организация кровотока обеспечивает максимально эффективное выполнение системой кровообращения своего физиологического предназначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У.* Механика кровообращения. М.: Мир, 1981.
2. *Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрина Н. Х.* Реология крови. М.: Медицина, 1982.

ДЕФИЦИТ КИСЛОРОДА: ЛЕКАРСТВО ИЛИ ЯД?

В. Б. Кошелев

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины

Гипоксия, или дефицит кислородоснабжения организма, возникает вследствие нарушения доставки кислорода (O_2) к тканям или/и в результате нарушений его утилизации дыхательными системами клеток. С гипоксией человек впервые встречается еще в утробе матери. В повседневной жизни умеренная гипоксия возможна во сне, днем функциональная нагрузка часто приводит к гипоксии интенсивно работающих органов. Наконец, умирание организма всегда сопровождается тотальной гипоксией. Таким образом, мы рождаемся, живем и умираем в условиях гипоксии разной степени выраженности. Прогрессирующее гипоксическое состояние представляет собой сложный фазный процесс, при котором первоначальная стадия активации многих функциональных систем сменяется стадией их угнетения, а затем и терминальной гипоксией. Периодический дефицит кислорода — это эволюционно древний фактор, к которому у человека сформировалась многогранная адаптивная реакция. Она направлена на повышение мощности систем транспорта и утилизации кислорода в ответ на умеренную гипоксию. Следовательно, умеренная гипоксия порождает нормальную адаптивную физиологическую реакцию организма и является одним из важнейших стимулов его развития. Напротив, при тяжелой гипоксии адаптивные реакции менее выражены, преобладают глубокие деструктивные изменения. Именно тяжелая гипоксия является тем патогенным фактором, который может

играть важную роль в развитии повреждения при многих заболеваниях.

Проявления гипоксии существенно зависят от индивидуальной реактивности организма, степени, скорости развития и продолжительности гипоксического состояния. Выделяют следующие основные патологические формы гипоксии: экзогенная, респираторная, циркуляторная, гемическая, цитотоксическая, гипоксия нагрузки и гипоксия смешанной этиологии (смешанная гипоксия).

Основным механизмом, определяющим повреждения при всех типах гипоксии, являются нарушения функций митохондриальных ферментных комплексов. Следовательно, гипоксия — это типовой патологический процесс, обусловленный дисфункцией митохондриальных ферментов.

ФОРМЫ ГИПОКСИИ

Экзогенная гипоксия. Экзогенная гипоксия возникает вследствие уменьшения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Выделяют две формы экзогенной гипоксии — нормобарическую и гипобарическую. **Нормобарическая гипоксия** возникает в тех случаях, когда содержание кислорода во вдыхаемом воздухе снижается при нормальном атмосферном давлении. Подобная ситуация возникает при длительном пребывании в невентилируемых пространствах малого объема, при работе в колодцах, шахтах. Уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ведет к недостаточному насыщению гемоглобина кислородом. Уменьшение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (артериальная гипоксемия) часто усугубляется увеличением парциального напряжения углекислого газа (гиперкапнией).

Гипобарическая гипоксия развивается при снижении атмосферного давления; чаще она наблюдается при высокогорных восхождениях. Ведущим патогенетическим фактором ее возникновения также является артериальная гипоксемия, но в отличие от нормобарической гипоксии дополнительным патогенетическим фактором служит гипокапния. Гипо-

капния и газовый алкалоз (увеличение pH крови) формируются за счет компенсаторной гипервентиляции легких, способствующей избыточному выведению углекислого газа.

Углекислый газ (CO_2) легко диффундирует через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость (ликвор), где образует угольную кислоту, которая диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^-. Локальное увеличение концентрации H^+ воспринимается хеморецепторами продолговатого мозга, вследствие чего изменяется деятельность дыхательного центра: увеличивается частота дыхания. Итак, увеличение содержания CO_2 в крови и, соответственно, снижение pH цереброспинальной жидкости стимулируют дыхание; уменьшение содержания CO_2 в крови (гипокапния) и уменьшение содержания H^+ в цереброспинальной жидкости, напротив, угнетают дыхательный центр. В равнинных условиях снижение парциального напряжения углекислого газа (pCO_2) в крови на 4—5 мм рт. ст. приводит к существенному уменьшению легочной вентиляции. Однако при артериальной гипоксемии резко повышается чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови, поэтому при подъеме в горы гипервентиляция сохраняется даже в случае значительного снижения pCO_2 в крови.

Зависимость насыщения гемоглобина кислородом от его парциального напряжения в крови носит S-образный характер (рис. 1). В норме артериальная кровь насыщена кислородом на 97%, венозная кровь — на 70%. В одном литре артериальной крови содержится около 200 мл кислорода, 50% насыщение гемоглобина кислородом достигается при его парциальном напряжении около 25 мм рт. ст. При снижении pH, то есть при закислении среды, сродство гемоглобина к кислороду снижается и P_{50} возрастает (см. рис. 1). Снижение сродства гемоглобина к кислороду и, соответственно, сдвиг сатурационной кривой вправо имеет место также при увеличении pCO_2 и при повышении температуры (рис. 2). Эти изменения играют адаптивную роль: например, при интенсивных физических нагрузках увеличение температуры, возрастание pCO_2, снижение pH при-

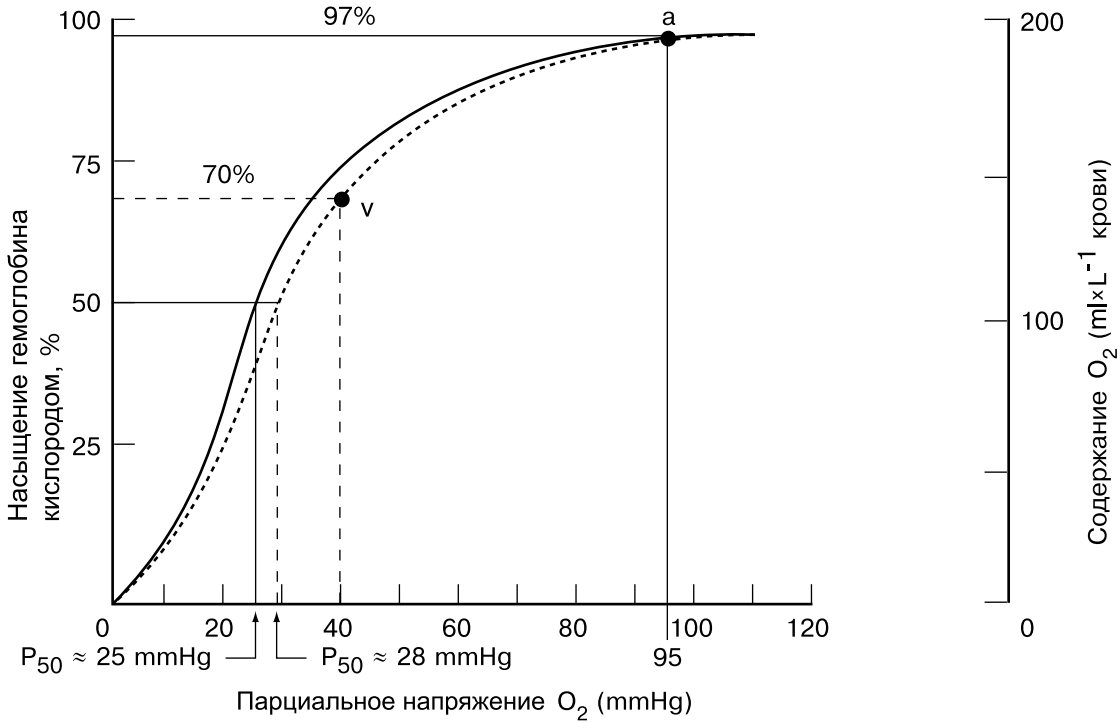


Рис. 1. Кривая насыщения гемоглобина кислородом в зависимости от его парциального напряжения в крови (a — артериальная кровь; v — смешанная венозная кровь). При закислении среды кривая насыщения гемоглобина кислородом смещается вправо (пунктирная линия)

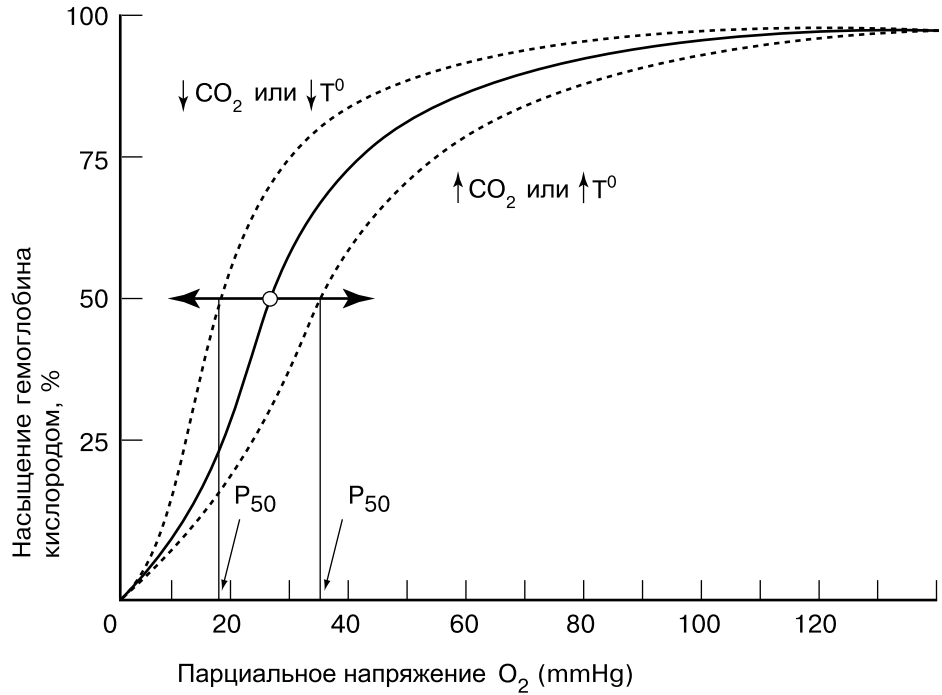


Рис. 2. Изменение сродства гемоглобина к кислороду под влиянием факторов среды

водят к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду и, следовательно, больше O_2 поступает в интенсивно работающую ткань.

Тяжелая гипоксемия и гипокапния, возникающие при подъеме нетренированных людей на большие высоты, могут приводить к расстройству, называемому «горная болезнь». На высоте 2000 м насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови составляет 92%, на высотах 4500—5500 м оно существенно уменьшается до 70—75%. Пологий правый участок кривой насыщения гемоглобина кислородом объясняет, почему снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе с 95 мм рт. ст. (на уровне моря) до 75 мм рт. ст. (на высоте 2000 м) приводит лишь к незначительному снижению насыщения гемоглобина кислородом (см. рис. 1). Только на высотах свыше 4500—5500 м гипоксемия приобретает угрожающий, декомпенсированный характер, — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови падает ниже 60 мм рт. ст.

Возникновение «горной болезни» зависит от ряда условий: климатических особенностей высокогорья (влажность воздуха, перепад дневных и ночных температур, величина снежного покрова и т. д.), скорости восхождения и особенностей индивидуальной устойчивости к недостатку кислорода. У малотренированных людей астенического типа первые признаки этого заболевания могут наблюдаться уже на высоте около 2000 м, а на высоте более 4500 м над уровнем моря «горная болезнь» развивается у подавляющего большинства людей. Острая форма «горной болезни» сопровождается головной болью сосудистого генеза, одышкой при физических усилиях, побледнением кожных покровов с цианозом губ, расстройством сна, тошнотой, рвотой, потерей аппетита. Характерным признаком болезни является изменение почерка, свидетельствующее о нарушениях тонкой двигательной дифференцировки мышечной деятельности. Возможны серьезные осложнения «горной болезни», представляющие угрозу для жизни, — отек мозга и высотный отек легких. В основе этих нарушений лежат сосудодвигательные реакции, вызванные изменением содержания углекислого газа и кислорода в

крови. Гипокапния вызывает сужение сосудов мозга, а дефицит кислорода инициирует сужение легочных сосудов. Сужение сосудов легких, вызванное гипоксией, может приводить к повышению давления крови в малом круге кровообращения и формированию отеков.

Респираторная гипоксия. Респираторная гипоксия является следствием нарушения функции внешнего дыхания. Она возникает при недостаточности альвеолярной вентиляции, нарушениях диффузионной способности легких. При респираторной гипоксии содержание кислорода уменьшается, как правило, и в артериальной, и в венозной крови.

Альвеолярная гиповентиляция наблюдается при рестриктивных и обструктивных формах нарушения дыхания, нарушениях функции дыхательного центра. *Рестриктивные заболевания* легких сопряжены с ограничением их подвижности, способности расправляться при вдохе и могут возникать при врожденных и приобретенных аномалиях строения грудной клетки, миодистрофиях и воспалительных процессах в дыхательных мышцах, нарушениях нервно-мышечной передачи различного генеза. Нейрогенные миопатии могут быть связаны с дегенерацией мотонейронов (боковой амиотрофический склероз), их вирусной инфекцией и воспалением (полиомиелит), токсикозом (столбняк, ботулизм). При перечисленных заболеваниях поражается большой объем периферических мотонейронов, разрушаются мотонейроны, иннервирующие наружные межреберные мышцы и диафрагму, что приводит к ограничению движений грудной клетки и развитию респираторной гипоксии.

Расстройства дыхания рестриктивного типа могут возникать при первичном и травматическом пневмотораксе, ожирении. При ожирении в некоторых случаях податливость грудной клетки, жизненная емкость легких и резервный объем выдоха уменьшаются, развивающаяся альвеолярная гиповентиляция ведет к артериальной гипоксемии.

Обструктивные формы нарушения альвеолярной вентиляции обусловлены возрастанием сопро-

тивления воздухоносных путей потоку воздуха. Они отмечаются при хроническом бронхите, эмфиземе легких, бронхиальной астме, муковисцидозе. *Расстройства ритма дыхания центрального генеза* могут возникать при нарушениях церебральной гемодинамики: ишемических и геморрагических инсультах, шоковых состояниях, повышении давления цереброспинальной жидкости. В некоторых случаях, например при шунтовой печеночной коме, возможно воздействие токсичных веществ (аммиак, фенолы, меркаптаны) на нейроны дыхательного центра, что приводит к грубым нарушениям дыхательного ритма и развитию альвеолярной гиповентиляции.

Нарушение диффузионной способности легких возможно вследствие уменьшения диффузионной поверхности и/или увеличения толщины аэрогематического барьера. Диффузия кислорода из альвеол в легочные капилляры определяется следующим соотношением:

$$D = k(P_1 - P_2)S/d,$$

где D — количество диффундирующего газа в единицу времени; P_1 — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе; P_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови; S — площадь диффузионной поверхности; d — толщина аэрогематического барьера; k — константа, учитывающая растворимость кислорода в воде и его молекулярную массу. Очевидно, что диффузия кислорода снижается при уменьшении P_1, S и при возрастании d. *Диффузионная поверхность* легких уменьшается при их спадении, одним из механизмов развития которого является нарушение продукции сурфактанта. Сурфактант продуцируется альвеолоцитами второго типа, он представляет собой эмульсию фосфолипидов, белков и углеводов. Эмульсия образует на поверхности альвеол мономолекулярный слой. Основным поверхностно-активным компонентом сурфактанта является дипальмитоилфосфатидилхолин. Благодаря особой структуре его молекул — длинным гидрофобным концам — дипальмитоилфосфатидилхолин снижает поверхностное натяжение на границе раздела фаз

воздух—вода и обеспечивает стабильность альвеол во время выдоха. При дефиците сурфактанта, например при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, альвеолы спадаются. Уменьшение диффузионной поверхности легких ведет к развитию респираторной гипоксии, тяжесть которой нарастает при гиалинизации мембран альвеол, например при формировании «шокового легкого».

Толщина аэрогематического барьера, т. е. расстояние, которое должны преодолеть молекулы кислорода для того, чтобы попасть из альвеол в легочные капилляры, в норме не превышает 1 мкм. Однако этот диффузионный «путь» может увеличиваться при воспалительном отеке, фиброзе легочной паренхимы, что приводит к артериальной гипоксемии.

Циркуляторная гипоксия. Циркуляторная гипоксия развивается при нарушениях кровообращения: снижении минутного объема кровообращения, снижении артериального давления. Снижение артериального давления может приводить к уменьшению кровоснабжения большинства органов — развивается общая циркуляторная гипоксия.

Общая циркуляторная гипоксия может возникать как вследствие ослабления работы сердца (например, при инфаркте миокарда, кардиомиопатиях), так и в связи с первичным снижением тонуса мелких артерий и артериол (например, при ортостатическом коллапсе). Циркуляторный тип гипоксии занимает центральное место в патогенезе таких экстремальных состояний, как шок и кома.

Местная циркуляторная гипоксия часто является следствием атеросклеротического поражения стенок артериальных сосудов и сужения их просвета. В зависимости от локализации этого процесса возможны разнообразные клинические проявления: ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, болезни периферических артерий.

Особое место занимает циркуляторная гипоксия, вызванная нарушениями микроциркуляции, текучести крови. Усиление агрегационных свойств форменных элементов, возрастание жесткости мембран

эритроцитов, увеличение проницаемости стенок капилляров и формирование интерстициального отека затрудняют доставку и диффузию кислорода из капилляров в ткани.

Для циркуляторной гипоксии характерны нормальное содержание кислорода в артериальной крови и снижение этого показателя в венозной крови. Возрастание утилизации кислорода приводит в этом случае к увеличению артериовенозной разницы по кислороду.

Гемическая гипоксия. Гемическая гипоксия развивается при уменьшении кислородной емкости крови, т. е. уменьшении максимально возможного количества кислорода, способного связаться с гемоглобином. Для гемической гипоксии характерно значительное снижение объемного содержания кислорода в артериальной крови, хотя его парциальное напряжение остается в пределах нормальных значений. Гемическая гипоксия формируется при эритропениях, нарушениях способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород. Эритропении — снижение количества эритроцитов в единице объема крови — могут быть обусловлены подавлением кроветворной функции костного мозга, уменьшением выброса эритропоэтина, возрастанием гемолиза эритроцитов. Эритропении обычно сопровождаются снижением содержания гемоглобина в крови.

Гемическая гипоксия может возникать не только при уменьшении количества гемоглобина, но и при его качественных изменениях. Наиболее распространенными наследственными гемоглобинопатиями являются серповидно-клеточная анемия и талассемии. Серповидно-клеточная анемия возникает вследствие аномалии структурного гена, что приводит к точечной замене в бета-цепях гемоглобина остатка глутаминовой кислоты на остаток валина. Следствие подобной замены — появление HbS, который способен деформировать эритроцит и придавать ему серповидную форму. При талассемиях качественных нарушений синтеза глобиновых цепей не происходит, однако вследствие дефицита генов-регу-

ляторов нарушается пропорциональность в синтезе альфа- и бета-цепей гемоглобина.

При наследственных гемоглобинозах возможно как увеличение, так и уменьшение сродства гемоглобина к кислороду. Так, например, при образовании гемоглобина Райнера кривая насыщения гемоглобина кислородом смещается влево, при гемоглобинозе Сиэтла эта кривая, наоборот, смещается вправо. Соответственно эти заболевания сопровождаются либо нарушением отдачи кислорода в тканях, либо затруднением присоединения кислорода к гемоглобину в легких.

Приобретенные нарушения кислородной емкости крови можно проиллюстрировать на примере образования карбоксигемоглобина и метгемоглобина. Карбоксигемоглобин представляет собой соединение гемоглобина с окисью углерода. Этот комплекс не способен транспортировать кислород. Патологическая метгемоглобинемия возникает при воздействии широкого спектра окислителей, производных анилина, бензола, некоторых лекарственных препаратов (амидопирин, сульфаниламиды, фенацетин).

Первично-тканевая гипоксия. Первично-тканевая, или цитотоксическая, гипоксия связана с нарушением в системе утилизации кислорода ферментами митохондрий. Классическим примером первично-тканевой гипоксии является отравление цианидами. Цианиды инактивируют цитохромоксидазу — конечный фермент дыхательной цепи. В результате этого клетки теряют способность утилизировать кислород даже в условиях его нормальной доставки к тканям.

При этом виде гипоксии резко уменьшается коэффициент утилизации кислорода тканями. Поэтому при нормальной оксигенации артериальной крови значительно возрастает напряжение кислорода в венозной крови, соответственно уменьшается артериовенозная разница по кислороду.

Первично-тканевая гипоксия развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления в результате разобщения

окисления и фосфорилирования, что ведет к выделению энергии в виде тепла и снижению синтеза макроэргических соединений. Утилизация кислорода тканями уменьшается в результате воздействия различных ингибиторов ферментов биологического окисления вследствие глубоких нарушений гомеостаза.

Гипоксия нагрузки. Гипоксия нагрузки может возникнуть в разных органах при их чрезмерной нагрузке. При этом резко возрастающая потребность в кислороде не обеспечивается даже в условиях полной мобилизации всех возможных функциональных резервов систем его транспорта и утилизации. Подобная форма гипоксии может, например, возникнуть в скелетных мышцах при очень тяжелых физических нагрузках, являясь пусковым механизмом утомления мышц.

Эта же форма гипоксии — гипоксия нагрузки — формируется в комплексе нейронов, входящих в очаг эпилептической активности. При эпилепсии локальный мозговой кровоток в зоне эпиактивности может возрастать в 4—6 раз, однако даже столь увеличенное кровоснабжение не в состоянии полностью удовлетворить кислородный запрос интенсивно работающих нейронов. В результате гибель нейронов в очаге эпиактивности протекает по тем же механизмам, что и при дефиците кислородоснабжения при ишемии.

Гипоксия смешанной этиологии. Гипоксия смешанной этиологии встречается наиболее часто и представляет собой сочетание двух и более ее типов. Следует отметить, что любая тяжелая гипоксия носит смешанный характер. Как правило, первично возникающая гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, вызывает нарушения деятельности других органов и систем, участвующих в обеспечении биологического окисления. Например, хроническая гипоксия любого генеза обычно осложняется нарушением функции дыхательных ферментов и присоединением кислородной недостаточности тканевого характера. Так, при раковой кахексии первично-тканевая гипоксия может сочетаться с респираторной, циркуляторной и гемической гипоксией.

КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ГИПОКСИИ

В развитии гипоксии можно условно выделить два этапа. Первоначально, благодаря компенсаторно-приспособительным реакциям организм способен поддерживать адекватное потребностям снабжение тканей кислородом. При истощении приспособительных механизмов развивается стадия декомпенсации, или собственно кислородное голодание клеток.

Срочный этап адаптации. Начальный этап экстренной адаптации сопряжен преимущественно с активацией систем транспорта кислорода. Происходит увеличение частоты и глубины дыхания, расширяются бронхи, возрастает альвеолярная вентиляция. Хорошо известен гипоксический парадокс, который состоит в том, что в период экстренной адаптации к экзогенной гипоксии потребление кислорода организмом не только не снижается, но даже, наоборот, возрастает. Увеличению кислородной емкости крови также способствует усиленное «вымывание» эритроцитов из костного мозга, т. е. выброс депонированной крови.

Гипоксия вызывает расширение мелких артерий и артериол практически во всех сосудистых бассейнах, за исключением таковых малого круга кровообращения. Увеличение осмоляльности крови, а также увеличение содержания в крови продуктов распада АТФ, увеличение концентрации молочной кислоты способствуют расслаблению гладкомышечных клеток сосудистых стенок и расширению сосудов. Система кровообращения при гипоксии переходит на гиперкинетический тип циркуляции: возрастают ударный объем сердца и частота сердечных сокращений, увеличиваются объем циркулирующей крови и венозный возврат, наблюдается феномен централизации кровообращения, который проявляется в преимущественном кровоснабжении жизненно важных органов — сердца, головного мозга, легких — за счет уменьшения кровоснабжения кожи, скелетных мышц, желудочно-кишечного тракта.

Гипоксия является мощным стрессорным фактором, который вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и увеличивает выброс глюкокортикостероидов, повышающих стабильность клеточных мембран, а также мембран лизосом. Активация симпато-адреналовой системы, гликогенолиза, глюконеогенеза, гликолиза также весьма характерны для периода срочной адаптации к гипоксии.

«Аварийная» интенсификация внешнего дыхания и системы кровообращения не может обеспечить стойкого и длительного приспособления к гипоксии, так как требует для своего осуществления повышенного потребления кислорода. При многократно повторяющихся реализациях срочной программы адаптации к гипоксии умеренной интенсивности формируется качественно иной тип приспособления к дефициту кислорода — долговременная адаптация.

Долговременный этап адаптации. Долговременный этап адаптации характеризуется увеличением синтеза структурных белков в системах, ответственных за транспорт кислорода. В тканях сердца, мозга, а также в дыхательных мышцах происходит новообразование капилляров, увеличивается масса дыхательных мышц, а в легких — число легочных альвеол. Гиперплазия костного мозга приводит к усилению синтеза эритроцитов. Умеренная гипоксия ведет к активации генетического аппарата клетки, увеличению биогенеза митохондрий и других клеточных структур.

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ АДЕНИННУКЛЕОТИДОВ

В повреждении клеток при гипоксии значительную роль играют нарушения в системе адениннуклеотидов. Сравнительно небольшое, но длительное снижение внутриклеточного содержания АТФ вызывает нарушение энергозависимых функций клетки. Снижается активность электрогенного $3Na^+/2K^+$-насоса, что ведет к деполяризации мембраны. Деполя-

ризация клеточной мембраны приводит к открытию потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов и увеличению притока ионов натрия и кальция в клетку. Увеличение концентрации натрия в околомембранном слое ведет к угнетению, а затем к инверсии работы $3Na^+/Ca^{2+}$-ионообменного механизма, следовательно, уменьшается отток ионов Ca^{2+} из клетки в обмен на входящие ионы Na^+. Также происходит снижение электрического потенциала мембраны митохондрий, митохондрии теряют способность аккумулировать внутриклеточный кальций. Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в клетке вызывает активацию протеаз и фосфолипаз, что приводит к гидролизу фосфолипидов мембраны, нарушению их структуры и функции. К тому же накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} в клетке увеличивает осмоляльность цитоплазмы, что влечет за собой приток воды и формирование гипоксического отека клеток.

Особенно чувствительна к недостатку кислорода нервная система. Первоначально клинически наблюдаемое эмоциональное и двигательное возбуждение при длительной и глубокой гипоксии сменяется генерализованным торможением, адинамией. В дальнейшем в связи с нарушениями функций центральной нервной системы возможна потеря сознания.

При гипоксии в нервной ткани увеличивается образование оксида азота (NO). Умеренная активация эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы, видимо, имеет адаптивное значение: умеренная активация продукции NO сопровождается расширением прекапиллярных сосудов, снижением адгезии и агрегации тромбоцитов, активацией синтеза стресс-белков, защищающих клетку от повреждений. Однако гиперпродукция оксида азота, активация индуцибельной NO-синтазы оказывает повреждающее действие, особенно на нервные клетки. К тому же гипоксия нервной ткани увеличивает секрецию глутамата и аспартата, уменьшение их обратного захвата. Возбуждающие нейромедиаторы не только активируют клетки, но оказывают цитотоксическое действие, вызывая гибель нейронов.

КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИИ: НЕОБХОДИМ ИЗБЫТОК ИЛИ НЕДОСТАТОК КИСЛОРОДА?

Поскольку гипоксия обусловлена уменьшением снабжения тканей кислородом, необходима коррекция *тяжелых* гипоксических состояний путем обогащения вдыхаемого воздуха кислородом. Действительно, гипербарическая оксигенация, дыхание газовыми смесями с увеличенным содержанием кислорода весьма эффективны при глубокой циркуляторной гипоксии, когда компенсаторно-приспособительные реакции практически полностью исчерпаны. Однако следует подчеркнуть, что кислород является мощным окислителем, его избыток токсичен для организма. Поэтому для повышения неспецифической устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям используют формирование компенсаторных реакций в ответ на *умеренную* экзогенную гипоксию.

Под влиянием работ отечественных ученых — Н. Н. Сиротинина, Ф. З. Меерсона, Н. А. Агаджаняна, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чижова, Л. Д. Лукьяновой сложилось представление о том, что умеренная гипоксия неспецифически повышает резистентность организма к широкому спектру неблагоприятных воздействий. Метод гипокситерапии основан на повышении компенсаторных возможностей организма, мощности собственных систем транспорта и утилизации кислорода. Интервальное дыхание газовыми смесями с обедненным содержанием кислорода (10—12%) у практически здоровых людей повышает физическую и интеллектуальную работоспособность, увеличивает устойчивость к эмоциональным нагрузкам. Метод гипокситерапии с успехом применяется при лечении начальных стадий гипертонической болезни, при хронической ишемической болезни сердца, при гемопластической и железодефицитных анемиях, при сахарном диабете, первичном тиреотоксикозе, при хронических заболеваниях легких, хроническом холецистите, токсикозах беременности, парадонтозе. Расширена область применения гипокситерапии, установлена эффективность этого метода при коррекции острых нарушений мозгового кровообращения ишемического и геморраги-

ческого типов, а также при денервационно-реиннервационном синдроме. Обнаружено, что предварительная адаптация животных к условиям реального высокогорья (перевал Туя-Ашу на высоте 3200 м над уровнем моря), а также различные режимы барокамерной или нормобарической гипоксической тренировки значительно повышают устойчивость к экспериментальным инсультам ишемического и геморрагического типов. Известно, что повреждение моторного нерва сопровождается дегенерацией его дистального участка ниже места повреждения и последующим прорастанием аксонов к мышце мишени. Оказалось, что интервальное воздействие как гипобарической, так и нормобарической гипоксии ускоряет восстановление функционального статуса регенерирующего нервно-мышечного аппарата.

Итак, попытаемся ответить на вопрос, сформулированный в названии данной статьи. Очевидно, что результирующий характер изменений в организме, прежде всего, зависит от степени гипоксии. При жесткой гипоксии, когда напряжение кислорода в артериальной крови снижается ниже 60 мм рт. ст., преобладают деструктивные процессы, умеренная гипоксия, напротив, оказывает конструктивное, благотворное влияние.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Н. А., Елфимов А. И.* Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986.
2. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. М.; Воронеж: Истоки, 2004.
3. *Сафонов В. А.* Человек в воздушном океане. М.: Национальное обозрение, 2006.
4. *Стрелков Р. Б., Чижов А. Я.* Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001.
5. *Стрелков Р. Б.* Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике // Курортные ведомости. 2006. № 5. С. 50—52.

ЛИМФОЦИТЫ

А. В. Граф

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных

ВВЕДЕНИЕ

В теле среднестатистического взрослого человека циркулирует около пяти литров крови. Клетки, содержащиеся в крови, доставляют жизненно необходимые вещества к органам человека и защищают организм от опасных инфекций. Кровь воистину является жизнетворной жидкостью, поскольку без нее человеческая жизнь невозможна.

Кровь состоит из плазмы и форменных элементов.

Плазма составляет по объему 40—60% и является транспортной средой для кровяных клеток, перемещая их по человеческому телу. Она представляет собой прозрачную, окрашенную в соломеный цвет жидкость, на 90% состоящую из воды. Кроме воды плазма содержит в своем составе (приблизительно 1% от объема) растворенные соли кальция, калия, натрия, фосфорной кислоты. Около 7% от объема плазмы составляют белки. Среди них фибриноген, принимающий участие в свертывании крови. В плазме крови есть углекислый газ, глюкоза, а также другие питательные вещества и продукты распада.

Форменные элементы крови — это плотная фракция, состоящая из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. По объему она составляет до 40% крови у низших позвоночных (рыбы, земноводные, пресмыкающиеся) и до 54% — у высших (птицы, млекопитающие, в том числе человек). Наиболее многочисленны *эритроциты* (красные кровяные клетки), содержащие гемоглобин: в капле крови содержатся

миллионы эритроцитов; они переносят кислород от органов дыхания к тканям и участвуют в переносе углекислого газа в обратном направлении. Эритроциты обусловливают красный цвет крови.

Тромбоциты (кровяные пластинки) обеспечивают свертывание крови, что предохраняет организм от летальной кровопотери при травмах и порезах. Термин «тромбоциты» традиционно используют для обозначения данных форменных элементов, хотя у человека это не клетки, а всего лишь фрагменты крупных клеток костного мозга — мегакариоцитов.

Лейкоциты (бесцветные клетки) очень разнообразны по размерам и функциям; участвуют в обеспечении защитной функции крови.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТОВ

В организме взрослого человека от 25 до 40% всех лейкоцитов крови составляют лимфоциты, у детей их доля доходит до 50%. Состояние, при котором число лимфоцитов в организме увеличивается, называют лимфоцитозом, уменьшается — лимфопенией. Лимфоцитоз обычен при вирусных и хронических инфекциях. Лимфоциты образуются в лимфатических узлах, миндалинах, пейеровых бляшках[1], червеобразном отростке (аппендиксе), селезенке, вилочковой железе (тимусе) и костном мозге.

При добавлении к культуре лимфоцитов растительного белка фитогемагглютинина лимфоциты значительно увеличиваются, начинают делиться, усиленно синтезировать РНК, ДНК, белки и ферменты.

Лимфоциты играют центральную роль во всех иммунных реакциях организма. Они обладают уникальной способностью распознавать чужеродные вещества — антигены. Большинство лимфоцитов крови находится в функционально инактивированном («спящем») состоянии. Однако лимфоцит «просыпается», если в организм проникает антиген, на кото-

[1] Овальные узелковые скопления лимфоидной ткани, располагающиеся в толще слизистой оболочки и в подслизистой основе тонкой кишки.

рый он настроен. Антигенами могут быть любые чужеродные вещества, попавшие в организм. В ответ на это организмы высших позвоночных животных в ходе эволюции приобрели способность создавать миллионы разных типов лимфоцитов. Каждый такой тип реагирует только на «свою» чужеродную молекулу — антиген. В результате запускаются реакции, приводящие не только к улавливанию антигена, но и к уничтожению его источника — бактерии или вируса.

Кровь — среда, при помощи которой лимфоциты циркулируют между органами лимфоидной системы (например, лимфатическими узлами, селезенкой) и другими тканями. Лимфоциты выходят из сосудов в соединительную ткань при развитии воспалительных реакций. Лимфоциты могут также мигрировать через эпителий (например, в слизистой оболочке кишечника).

Существует несколько классификаций лимфоцитов. Ранее лимфоциты подразделяли на различные категории *по их величине*. По этому признаку популяция лимфоцитов весьма неоднородна: их размер в крови варьирует от 4,5 до 10 мкм. Выделяют малые (4,5—6 мкм), средние (7—10 мкм) и большие лимфоциты (10—18 мкм).

Однако значительно важнее *функциональная классификация* лимфоцитов. К лимфоцитам относят сходные морфологически, но различающиеся функционально клетки. Согласно этой классификации выделяют следующие типы: *В-лимфоциты*, *Т-лимфоциты* и *NK-клетки*.

Большинство покоящихся лимфоцитов представляют собой малые лимфоциты — небольшие клетки с темным ядром и сравнительно небольшим количеством цитоплазмы, содержащей разрозненные митохондрии. Эти лимфоциты участвуют в иммунном ответе и представлены двумя главными классами: В-лимфоцитами и Т-лимфоцитами. Т-лимфоциты составляют 70—80%, а В-лимфоциты — 10—15% лимфоцитов крови. Оставшиеся лимфоциты называют нулевыми клетками. Кроме того, можно выделить субпопуляцию нормальных киллеров (NK). Нормальные киллеры — это большие зернистые лимфоциты с

характерной морфологией: основная часть обильной цитоплазмы содержит несколько митохондрий, свободные рибосомы, отдельные элементы шероховатого эндоплазматического ретикулума, аппарат Гольджи и характерные электронноплотные гранулы, связанные с мембраной. Большие зернистые лимфоциты с активностью нормальных киллеров выполняют цитотоксические функции. Это означает, что они обнаруживают и уничтожают собственные клетки организма, на поверхности которых появились чужеродные вещества — антигены. Подобное происходит, например, при заражении клеток вирусами. Сходную функцию выполняют одни из подтипов Т-лимфоцитов — так называемые Т-киллеры.

Основной функцией В-лимфоцитов является образование антител. Антитела представляют собой белковые молекулы, специфически настроенные на определенные антигены. В результате этого антитела способны «улавливать» антигены, а также «метить» синтезирующие их микроорганизмы. Если такое мечение произошло, то микроорганизм, как правило, быстро опознается и уничтожается фагоцитами — защитными клетками животных, обладающими способностью захватывать и переваривать твердые вещества. В результате можно сказать, что именно В-лимфоциты обеспечивают специфический приобретенный иммунитет. Однако делают они это совместно с другим типом малых лимфоцитов — Т-хелперами («помощниками»). При этом используются разнообразные механизмы, направленные на увеличение эффективности иммунных реакций.

В-клетки образуются в красном костном мозге, Т-клетки созревают в вилочковой железе. Продолжительность жизни лимфоцитов достаточно велика — от нескольких месяцев до нескольких лет.

В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты получили свое название по первой букве английского названия органов, в которых эти клетки формируются — *bursa of Fabricius* (фабрициева сумка у птиц) и *bone marrow* (костный мозг у млекопитающих) (рис. 1). От других клеток их мож-

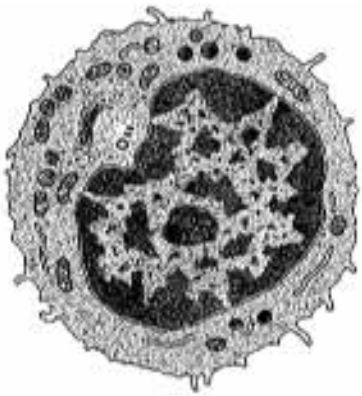


Рис. 1. В-лимфоцит

но отличить по наличию антител — иммуноглобулинов (Ig) на клеточной мембране. Эти же антитела В-лимфоциты способны продуцировать и секретировать в кровоток. Появление антител в крови после проникновения в организм любого чужеродного вещества (антигена) и представляет собой иммунный ответ. Появление антител — не просто защитная реакция организма против инфекционных заболеваний. Это явление имеет более широкое биологическое значение и представляет собой общий механизм распознавания «чужого». Например, антитела и система иммунитета опознают в качестве чужого и постараются удалить из организма любую клетку, в которой в результате мутации образовалась «неправильная» белковая молекула.

В-лимфоциты (В-клетки) млекопитающих дифференцируются сначала в печени плода, а после рождения — в красном костном мозге. Каждая В-клетка генетически запрограммирована на синтез определенного иммуноглобулина, молекулы которого встроены в цитоплазматическую мембрану. Иммуноглобулины функционируют как антигенраспознающие антитела, специфичные к определенной чужеродной молекуле. На поверхности каждого лимфоцита обнаруживаются десятки тысяч молекул иммуноглобулинов. Встретив и распознав антиген, соответствующий структуре «своего» иммуноглобулина, В-клетки активируются, размножаются и превращаются в так называемые плазматические клетки. На следующем этапе плазматические клетки образуют и выбрасывают в кровь большие количества иммуноглобулинов — антител. Антитела накапливаются в крови и тканевой жидкости, взаимодействуя с тем антигеном, который первоначально активировал В-лимфоциты, проявляя, та-

ким образом, строгую специфичность. Активация и размножение В-клеток происходят с участием Т-хелперов, которые также чувствительны к антигену.

В результате деления увеличивается число лимфоцитов, способных реагировать с проникшим в организм антигеном. Значение пролиферации очень велико, поскольку в неиммунизированном организме крайне мало В-клеток, специфично настроенных на тот или иной определенный антиген.

Молекулы антител не синтезируются никакими другими клетками организма. Как уже было сказано, все их многообразие обусловлено образованием нескольких миллионов клонов (вариантов) В-клеток. Антитела (и клоны В-клеток) формируются до появления антигена и независимо от антигена, и большая часть антител не потребуется в течение всей жизни особи. В результате антиген сам «отбирает» для себя антитела. Как только антиген проникает в организм человека, он встречается буквально с войском лимфоцитов, несущих различные антитела. Причем у каждого лимфоцита есть свой индивидуальный распознающий участок, настроенный только на определенный антиген.

Принцип строения антитела представлен на рисунке 2. Простейшие молекулы антител имеют форму буквы Y с двумя идентичными антиген-связывающими участками — по одному на конце каждой из двух «ветвей». Молекула антитела состоит из четырех полипептидных цепей — две идентичные легкие (L-цепи длиной по 220 аминокислот каждая) и две идентичные тяжелые (Н-цепи по 440 аминокислот каждая). Все четыре цепи соединены между собой с помощью нековалентных взаимодействий и ковалентных связей (*дисульфидных мостиков*). Часть молекулы антитела, которая связывается с антигеном, очень изменчива, поэтому ее называют *вариабельной* (V). V-часть концентрируется на самом кончике антитела, поэтому защитную молекулу можно сравнить с пинцетом, ухватывающим с помощью острых концов мельчайшие детали самого замысловатого часового механизма. Активный центр распознает в молекуле антигена небольшие участки. Эти участки антигена подходят к структуре активного центра,

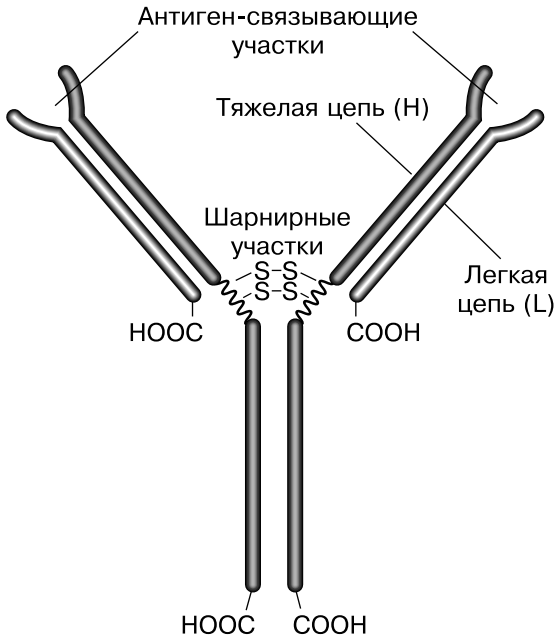


Рис. 2. Принцип строения антитела

как «ключ к замку». Разнообразие активных центров очень велико, не менее 10^7—10^8. Этого вполне достаточно для специфического распознавания антителами любого произвольно взятого антигена. Таким образом, антиген соединяется только с теми антителами, которые в точности ему соответствуют. Лимфоциты, связавшие антиген, получают пусковой сигнал и дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

У высших позвоночных существуют пять разных классов антител — *IgA, IgD, IgE, IgG, IgM*, каждый со своим классом тяжелых цепей (α, δ, ε, γ, μ). Имеется ряд подклассов *IgG* и некоторых других иммуно-глобулинов.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты класса Т образуются в вилочковой железе, или тимусе, по первой букве которого они и получили свое название — «Т-лимфоциты» (рис. 3).

Предшественники Т-лимфоцитов поступают из красного костного мозга в тимус, где и происходит их созревание.Т-лимфоциты подразделяют на ряд подклассов. Главные из них — это две различные, неперекрывающиеся субпопуляции: Т-хелперы и Т-киллеры. Т-хелперы несут белок-маркер CD4 и в основном «помогают» В-лимфоцитам в осуществлении иммунного ответа. Т-киллеры содержат белок-маркер CD8 и обладают преимущественно цитотоксической активностью. Однако лишь часть CD4 Т-клеток участвует в активации В-лимфоцитов и образовании антител — это Т-хелперы второго типа (Th2-клетки). Другие CD4 Т-клетки взаимодействуют с фагоцитами, помогая им в разрушении микробных — Т-хелперы первого типа (Th2-клетки).

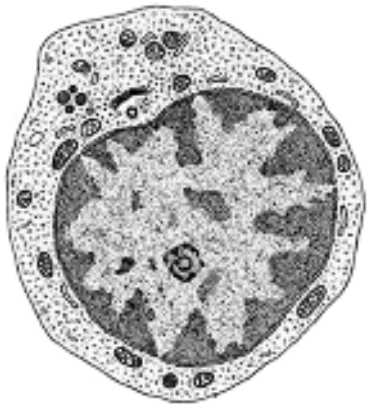


Рис. 3. Т-лимфоцит

Т-хелперы, как и В-клетки, несут на своей мембране белки, настроенные на определенные антигены. Однако эти белки устроены иначе, чем антитела, и «видят» антиген, если только он «преподносится» другой клеткой. Если такой клеткой является В-лимфоцит, удерживающий антиген на своей поверхности благодаря иммуноглобулину, то незрелый («наивный») Т-хелпер становится Т-хелпером второго типа (Th2). Th2-клетки вырабатывают особые регуляторные вещества — интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, которые стимулируют активацию В-лимфоцитов. В этом случае возможна стимуляция гиперпродукции антител и аллергических реакций.

В другом случае пассивному Т-лимфоциту «преподносит» антиген фагоцит (ранее захвативший его из межклеточной среды или «проглотивший» бактерию целиком), в результате происходит развитие

Т-хелперов первого типа (Th1). Th1-клетки тесно связаны с развитием процесса воспаления. Вырабатывая γ-интерферон и интерлейкин-2, они стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги.

Как уже было сказано ранее, цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры — CD8-лимфоциты) распознают и разрушают клетки, инфицированные вирусами или иными внутриклеточно размножающимися патогенами.

NK — НОРМАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ

Нормальные киллеры (NK-клетки) у человека составляют примерно 5% лимфоцитов периферической крови (рис. 4). Хотя NK относятся к лимфоидным клеткам, они представляют собой особую группу, лишенную признаков Т-лимфоцитов или В-лимфоцитов. Точное происхождение NK до сих пор остается окончательно неясным. В основном они образуются из больших гранулярных лимфоцитов. В отличие от В- и Т-лимфоцитов, NK не имеют большого разнообразия антигенраспознающих белков и не увеличиваются столь быстро в числе после взаимодействия с чужеродным (например, вирусным) антигеном. При этом их активность повышается под влиянием веществ, выделяемых Т-клетками, и в первую очередь γ-интерферона.

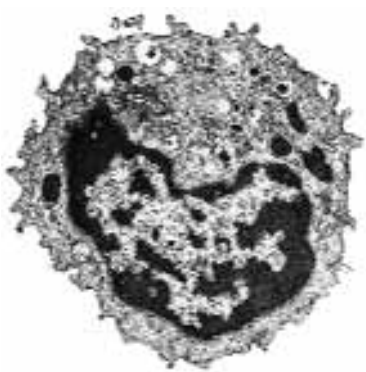


Рис. 4. Нормальные киллеры (NK-клетки)

Основная обязанность киллерных клеток — выявлять и уничтожать собственные клетки организма, в которых что-то нарушилось: они убивают опухолевые клетки и клетки, зараженные вирусами или другими чужеродными агентами.

Активные NK-клетки появляются уже через двое суток после заражения хозяина вирусом. Активность их усиливается в 20—100 раз под влиянием интерферонов, а также интерлейкина-12, продуцируемого макрофагами в ранний период развития инфекции.

БОЛЬШИЕ ЗЕРНИСТЫЕ (ГРАНУЛЯРНЫЕ) ЛИМФОЦИТЫ (БГЛ)

Большие зернистые (гранулярные) лимфоциты (БГЛ) — это популяция лимфоцитов, способная распознавать те изменения клеточной поверхности, которые возникают при злокачественном перерождении или вирусной инфекции. Этой способностью они похожи на Т-киллеры и NK-клетки. БГЛ обладают характерной морфологией: вогнутое ядро, основная часть обильной цитоплазмы содержит несколько митохондрий, свободные рибосомы, отдельные элементы шероховатого эндоплазматического ретикулума, аппарат Гольджи и характерные электронно-плотные гранулы, связанные с мембраной.

БГЛ распознают и уничтожают также некоторые клетки или патогенные микроорганизмы, если поверхность последних покрыта связавшимися с ней антителами, т. е. если антитела «пометили» клетку-мишень.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМ ИММУНИТЕТА

Вирусы, бактерии, грибы и паразиты, проникающие в организм позвоночных, могут узнаваться иммунной системой и уничтожаться ею. По аналогичному механизму опознаются системой и устраняются трансформированные клетки организма, например опухолевые. Иммунная система в состоянии опознавать инородные тела, специфически реагировать на них и сохранять это событие в «памяти», увеличивая количество соответствующих антител, В- и Т-лимфоцитов.

Развитие Т- и В-систем иммунитета включает два основных этапа.

Первый этап состоит из комплекса событий, которые характеризуют собой доантигенный путь становления защитных систем организма. Он направлен на создание потенциала клеточных и молекулярных механизмов, необходимых для будущих возможных встреч с антигеном (патогеном).

Второй этап связан с прямым функционированием Т- и В-систем, с постантигенным путем их развития. Он включает три основных события:

— распознавание антигена функционально незрелыми (наивными) Т- или В-клетками;

— их ответная реакция на антиген в виде деления и развития до зрелых эффекторных клеток;

— главная фаза в иммунном ответе — нейтрализация и уничтожение антигена и его «производителя».

Антиген как фактор запуска ответа иммунной системы определяет включение целого каскада реакций, среди которых наиболее существенными являются следующие:

— распознавание чужеродного антигена;

— усиление перемещения лимфоцитов, распознавших антиген;

— усиление межклеточных взаимодействий;

— деление и созревание предшественников эффекторных Т- и В-лимфоцитов;

— активизация врожденных иммунных механизмов;

— нейтрализация растворимого антигена специфическими антителами или разрушение чужеродных клеток Т-киллерами с последующим фагоцитозом антигенного материала;

— формирование Т- и В-клеток памяти после первичного контакта с антигеном.

В самой сжатой форме основное содержание каждого из этапов можно определить несколькими словами:

первый этап — это формирование антигенспецифических клонов лимфоцитов, происходящее в онтогенезе;

второй этап — работа таких клонов.

Ответ на антиген, осуществляемый клетками иммунной системы, лимфоцитами бывает различного типа.

Гуморальный иммунитет направлен на активацию В-лимфоцитов, которая происходит после связывания антигена. В-лимфоциты начинают делиться и превращаться в плазматические клетки. Часть активированных В-лимфоцитов превращаются в клетки памяти, которые обеспечивают более быстрый и эффективный иммунный ответ при повторном контакте с антигеном. То есть выделяют первичный и вторичный иммунный ответ. Существует четыре стадии *первичного иммунного ответа*. На первой стадии, которая занимает 3—4 суток, антитела к соответствующему антигену в сыворотке отсутствуют. На второй стадии появляются иммуноглобулины, и спустя 10—14 суток после контакта с антигеном их концентрация достигает максимума. На третьей стадии уровень антител остается постоянным. Четвертая стадия первичного иммунного ответа обычно растягивается на месяцы. Она характеризуется постепенным снижением уровня иммуноглобулинов. *Вторичный иммунный ответ* развивается при повторном контакте с антигеном. Антитела появляются быстрее и в более высоком титре, чем при первичном иммунном ответе. Это связано с тем, что В-клетки памяти очень быстро превращаются в плазматические клетки.

За *клеточный иммунитет* ответственны Т-лимфоциты. Т-система иммунитета уничтожает антигены, представленные на клетках, через прямое взаимодействие с измененными собственными или чужеродными клетками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно под иммунитетом понимают устойчивость к вирусам и бактериям, но мало кто задумывается о том, что человеческий организм вынужден сосуществовать с микроорганизмами, которые участвуют в обменных процессах, входят в нормальный состав флоры кишечника, помогают осуществ-

лению процесса пищеварения. Иммунитет же — это целый комплекс средств и методов взаимодействия с микроорганизмами.

Под иммунным контролем находится множество процессов: восстановление эпителия желудочно-кишечного тракта, функционирование желез внутренней секреции, взаимодействие между матерью и плодом. Но сбалансированное, гармоничное сосуществование может быть нарушено под действием стресса или с возрастом. Сегодня проблемы с иммунитетом можно наблюдать у абсолютного большинства жителей городов старше сорока лет, а также и у детей и подростков. Хронические гастрит и бронхит, частые простуды и ОРЗ указывают на сбой, произошедший в иммунной системе. Немногие знают, что переход заболевания в хроническую форму — это прямое показание к лечению у врача-иммунолога. Помните об этом и берегите свое здоровье и здоровье близких!

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галактионов В. Г.* Иммунология. М.: Академия, 2004.
2. Гистология. Введение в патологию / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
3. *Обухов Д. К., Кириленкова В. Н.* Клетки и ткани. М.: Дрофа, 2007.
4. *Ройт А.* Основы иммунологии / пер. с англ. М.: Мир, 1991.
5. *Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А.* Клиническая иммунология. Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001.
6. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. Камкина и А. Каменского. М.: Академия, 2004.
7. http://obi.img.ras.ru
8. http://www.uni-regensburg.de
9. www.bioeng.auckland.ac.nz
10. http://biochemistry.vov.ru

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА: В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

А. В. Граф

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных

СЕРДЦЕ — ОРГАН СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Сердце человека располагается в грудной клетке. Это четырехкамерный полый мышечный орган, бессменно работающий в течение всей жизни. По форме сердце напоминает уплощенный конус и состоит из двух частей — правой и левой. Каждая часть состоит из предсердия и желудочка. Кровь поступает в сердце по венам и под давлением, созданным сокращениями сердечной мышцы, гонится в артерии. Сердце бьется чаще одного раза в секунду ежедневно в течение жизни (в среднем около 60—80 раз в минуту). Во время занятий физическими упражнениями частота сердцебиений может доходить до 100 и более ударов в минуту.

Сердце — это особый орган, который обладает рядом функций, определяющих особенности его работы: автоматизм, проводимость, возбудимость и сократимость. Сердце состоит из сократительного миокарда (мышечной системы) и проводящей системы.

Мышечная стенка желудочков значительно толще стенки предсердий. Это объясняется тем, что желудочки выполняют большую работу по перекачиванию крови по сравнению с предсердиями. Особенной толщиной отличается мышечная стенка левого желудочка, который, сокращаясь, проталкивает кровь по сосудам большого круга кровообращения. Автоматизм сердца — это способность сердца ритмически сокращаться без внешних раздражений под влияни-

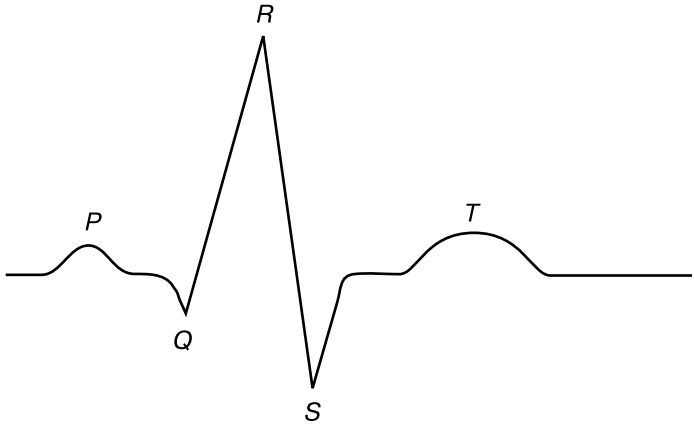


Рис. 1. Нормальная электрокардиограмма (ЭКГ): зубец P отображает возбуждение предсердий; комплекс QRS — возбуждение желудочков; зубец T — снижение активности желудочков

ем импульсов, возникающих в нем самом. К примеру, изолированное сердце животных может долго работать ритмически, если через сосуды, питающие сердце, пропускать питательные растворы, насыщенные кислородом. В сердце человека источником автоматизма служат скопления особых мышечных клеток. В здоровом сердце человека главным центром зарождения автоматических импульсов являются мышечные клетки, расположенные в правом предсердии, которые вместе образуют синоатриальный узел автоматии. Автоматически работающее сердце создает слабые биоэлектрические сигналы (потенциалы), которые проводятся по всему телу. Эти сигналы можно после соответствующего усиления зарегистрировать и с поверхности тела. При этом получается характерная кривая, состоящая из нескольких зубцов, разделенных определенными интервалами. Эта кривая получила название электрокардиограммы (ЭКГ). Зубцы ЭКГ обозначают латинскими буквами — *P, Q, R, S, T*, а промежутки между ними — это соответствующие интервалы (*P—Q, S—T, T—P*) (рис. 1).

Электрокардиограмма отражает состояние мышцы сердца и служит важнейшим показателем его деятельности.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ — МЕТОД СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Электрокардиография (ЭКГ) — является неинвазивным тестом, проведение которого позволяет получать ценную информацию о состоянии сердца. Суть данного метода состоит в регистрации электрических потенциалов, возникающих во время работы сердца и в их графическом отображении на дисплее или бумаге.

ЭКГ является не только эффективным, но и совершенно безвредным методом исследования, а ее результаты отражают не только характер заболевания, но и индивидуальные особенности организма. Анализ результатов электрокардиограммы основан на изучении зубцов: в норме они легко различаются, а четкие интервалы соответствуют сокращениям сердечной мышцы. Изменения в величине зубцов, неравномерность сегментов свидетельствуют о нарушениях в сердечно-сосудистой системе, о необходимости дальнейших исследований и осмотров, назначении специалистом эффективного в данном случае курса лечения. При этом данный метод диагностики также используют и для контроля над течением заболевания.

Все перечисленные характеристики и преимущества делают метод электрокардиограммы незаменимым для сегодняшней медицины.

ИСТОРИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Наличие электрических явлений в сокращающейся сердечной мышце впервые обнаружили два немецких ученых — Р. Келликер и И. Мюллер в 1856 г. Работая на открытом сердце, они провели исследования на различных животных. Однако изучать электрические импульсы сердца стало возможно только после

1873 г., когда был сконструирован электрометр, прибор, позволивший регистрировать электрические потенциалы. В результате совершенствования этого устройства появилась возможность записывать сигналы с поверхности тела. Впервые запись электрической активности миокарда человека сделал английский физиолог А. Уоллер. Он же впервые сформулировал основные положения электрофизиологических понятий ЭКГ, предположив, что сердце представляет собой диполь, т. е. совокупность двух электрических зарядов, равных по величине, но противоположных по знаку, находящихся на некотором расстоянии друг от друга. Уоллеру принадлежит и такое понятие, как электрическая ось сердца, о которой будет сказано ниже.

Первым, кто вывел ЭКГ из стен лабораторий в широкую врачебную практику, был голландский физиолог, профессор Утрехтского университета Виллем Эйнтховен. После семи лет упорных трудов, на основе изобретенного Д. Швейггером струнного гальванометра, Эйнтховен создал первый электрокардиограф. В этом приборе электрический ток от электродов, расположенных на поверхности тела, проходил через кварцевую нить. Нить была расположена в поле электромагнита и вибрировала, когда проходящий по ней ток взаимодействовал с электромагнитным полем. Оптическая система фокусировала тень от нити на светочувствительный экран, на котором фиксировались ее отклонения. Первый электрокардиограф был весьма громоздким сооружением и весил около 270 кг. Его обслуживанием были заняты пять сотрудников. Тем не менее результаты, полученные Эйтховеном, были революционными. Впервые в руках врача оказался прибор, столь много говорящий о состоянии сердца. Эйтховен предложил располагать электроды на руках и ногах, что используется и по сегодняшний день. Он ввел понятие отведения, предложив три так называемых *стандартных* отведения от конечностей, т. е. измерение разницы потенциалов между левой и правой рукой (I отведение), между правой рукой и левой ногой (II отведение) и между левой рукой и левой ногой (III отведение). Для записи этих отведений электроды накладывают на правой

руке (красная маркировка), левой руке (желтая маркировка) и на левой ноге (зеленая маркировка). Эти электроды попарно подключаются к электрокардиографу для регистрации каждого из трех стандартных отведений. Четвертый электрод устанавливается на правую ногу для подключения заземляющего провода (черная маркировка).

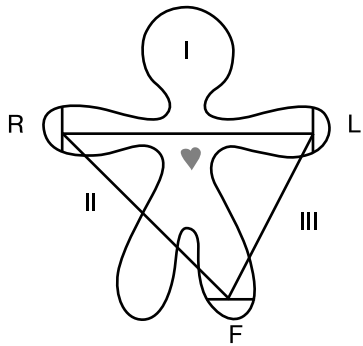


Рис. 2. Треугольник Эйнтховена

Три стандартных отведения образуют равносторонний треугольник (треугольник Эйнтховена), вершинами которого являются правая рука (R), левая рука (L) и левая нога (F) с установленными там электродами (рис. 2). В центре равностороннего треугольника Эйнтховена расположен электрический центр сердца, или точечный единый сердечный диполь, одинаково удаленный от всех трех стандартных отведений.

Заслуги Эйнтховена были оценены по достоинству, и в 1924 г. ему была присуждена Нобелевская премия.

В двадцатых годах прошедшего века Гольдбергер предложил еще три отведения, назвав их *усиленными*. При регистрации этих отведений одним из электродов служит одна из конечностей, а другим — объединенный электрод от двух других (индифферентный электрод). Разница потенциалов, измеренная между правой рукой и объединенными левой рукой и левой ногой, называется отведением aVR, между левой рукой и объединенными правой рукой и левой ногой — отведением aVL и между левой ногой и объединенными руками — отведением aVF. В их названии каждая буква имеет смысловое значение:

a — усиленный (augmented);

V — однополюсный регистрирующий электрод;

R — месторасположение электрода на правой (right) руке;

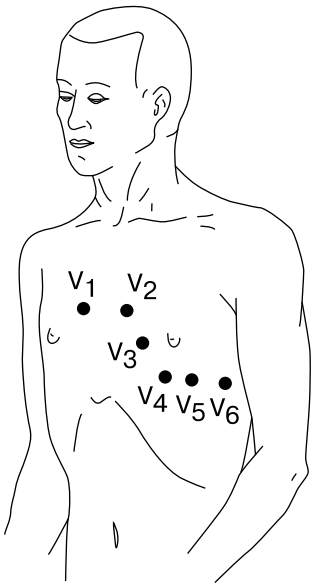


Рис. 3. Положение шести электродов грудных отведений на поверхности грудной клетки

L — месторасположение электрода на левой (left) руке;

F — месторасположение электрода на ноге (foot).

Оси усиленных однополюсных отведений от конечностей получают, соединяя электрический центр сердца с местом наложения активного электрода данного отведения, т. е. фактически — с одной из вершин треугольника Эйнтховена.

В дальнейшем Вильсоном были предложены грудные отведения ЭКГ, в которых одним из электродов является точка на поверхности грудной клетки, а другим — объединенный электрод от всех конечностей (рис. 3). Электрод отведения V_1 располагается в IV межреберье по правому краю грудины, V_2 — в IV межреберье по левому краю грудины, V_3 — на уровне IV ребра по левой окологрудинной (парастернальной) линии, V_4 — в V межреберье по левой среднеключичной линии, V_5 — в V межреберье по левой передней подмышечной линии и V_6 — в V межреберье по левой средней подмышечной линии.

Таким образом, сформировалась привычная для нас система электрокардиографических отведений. Однако иногда используются и дополнительные отведения, когда общепринятых отведений оказывается недостаточно. Необходимость в этом возникает, например, при аномальном расположении сердца, при регистрации некоторых нарушений сердечного ритма и т. п. В этом случае используются правые грудные отведения (симметричные по отношению к левым), высокие грудные отведения (расположенные на одно межреберье выше стандартных) и отведения V_{7-9}, являющиеся как бы продолжением ос-

новных отведений. Для оценки электрической активности предсердий используют пищеводное отведение, когда один из электродов располагают в пищеводе.

ЭКГ является очень информативным недорогим и доступным тестом, позволяющим получить много данных о сердечной деятельности.

Для снятия электрокардиограммы используют электроды или специальные присоски и манжеты. ЭКГ регистрируют на различной скорости. Обычно скорость движения бумаги составляет 25 мм/с, при этом 1 мм кривой равен 0,04 с. Иногда для более детальной записи используют скорость 50 и даже 100 мм/с. При длительной регистрации ЭКГ для экономии бумаги используют меньшую скорость — от 2,5 до 10 мм/с.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭКГ

Каждая клетка миокарда представляет собой маленький электрический генератор, который разряжается и заряжается при прохождении волны возбуждения. ЭКГ является отражением суммарной работы этих генераторов и показывает процессы распространения электрического импульса в сердце. В норме электрические импульсы автоматически генерируются в небольшой группе клеток, расположенной в стенке правого предсердия у места впадения в него полых вен. Этот узел называют синусным или синоатриальным. Поэтому нормальный ритм сердца называется синусовым.

Когда электрический импульс, возникая в синусовом узле, проходит по предсердиям, на электрокардиограмме появляется зубец *P* (рис. 4). Дальше импульс распространяется на желудочки по особой проводящей системе сердца (пучок Гиса), проходя через еще одну группу клеток в межпредсердной перегородке, которая образует атриовентрикулярный (АВ) узел. Клетки АВ-узла обладают более медленной скоростью проведения, и поэтому между зубцом *P* и комплексом, отражающим возбуждение желудочков, имеется промежуток. Расстояние от начала

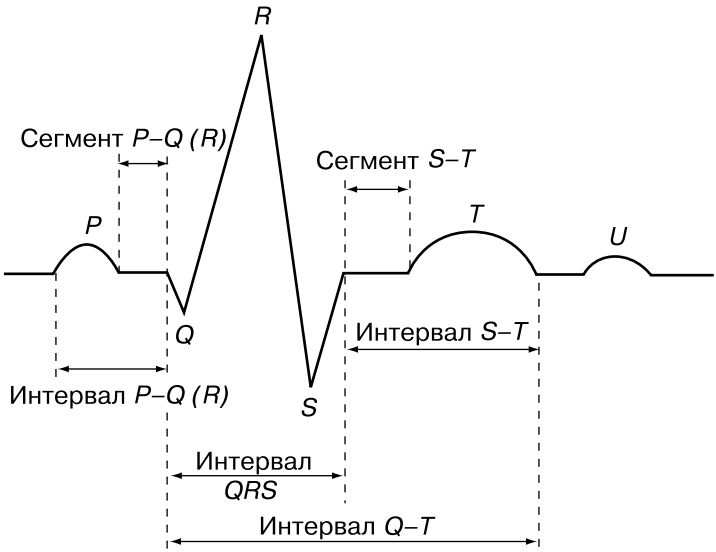


Рис. 4. Электрокардиограмма

зубца *P* до начала зубца *Q* называется интервал *P*—*Q*. Он отражает проведение между предсердиями и желудочками и в норме составляет 0,12—0,20 с.

Потом электрический импульс распространяется по проводящей системе сердца, состоящей из правой и левой ножек пучка Гиса и волокон Пуркинье, на ткани правого и левого желудочка. На ЭКГ это отражается несколькими отрицательными и положительными зубцами, которые называются комплексом *QRS*. В норме длительность его составляет до 0,09 сек. Далее кривая вновь становится ровной, или как говорят врачи, находится на изолинии. Затем в сердце происходит процесс восстановления исходной электрической активности, называемый реполяризацией, что находит отражение на ЭКГ в виде зубца *T* и иногда следующего за ним небольшого зубца *U*. Расстояние от начала зубца *Q* до конца зубца *T* называется интервалом *Q*—*T*. Он отражает так называемую электрическую систолу желудочков. По нему врач может судить о продолжительности фазы возбуждения, сокращения и реполяризации желудочков.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА

ЭКГ является ценным диагностическим инструментом. По ней можно оценить источник (так называемый водитель) ритма, регулярность сердечных сокращений, их частоту. Все это имеет большое значение для диагностики различных аритмий (рис. 5).

По продолжительности различных интервалов и зубцов ЭКГ можно судить об изменениях сердечной проводимости. Изменения конечной части желудочкового комплекса (интервал *S—T* и зубец *T*) позволяют врачу определить наличие или отсутствие ишемических изменений в сердце (нарушение кровоснабжения) (рис. 6, 7, 8).

Важным показателем ЭКГ является амплитуда зубцов. Увеличение ее говорит о гипертрофии соответствующих отделов сердца, которая наблюдается при некоторых заболеваниях сердца и при гипертонической болезни (рис. 9).

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭКГ

1. Подозрение на заболевание сердца или высокий риск в отношении этих заболеваний. Основными факторами риска являются:
- гипертоническая болезнь;
- для мужчин — возраст после 40 лет;
- курение;
- гиперхолестеринемия;
- перенесенные инфекции;
- беременность.

2. Ухудшение состояния больных с заболеваниями сердца, появление болей в области сердца, развитие или усиление одышки, возникновение аритмии.

3. Любые планируемые оперативные вмешательства.

4. Заболевания внутренних органов, эндокринных желез, нервной системы, болезней уха, горла, носа, кожные заболевания и т. д., если существует подозрение о вовлечении сердца в патологический процесс.

5. Экспертная оценка шоферов, пилотов, моряков и специалистов других профессий.

6. Наличие профессионального риска.

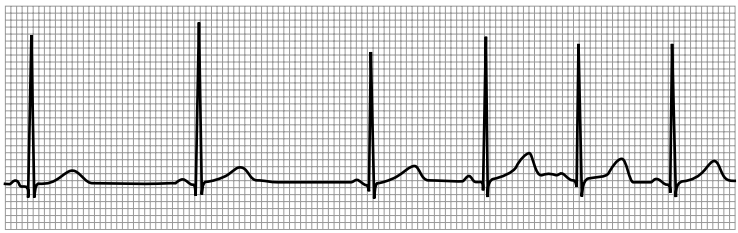


Рис. 5. Нарушения сердечного ритма

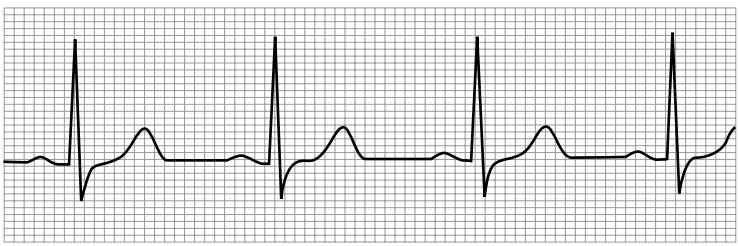


Рис. 6. ЭКГ в норме

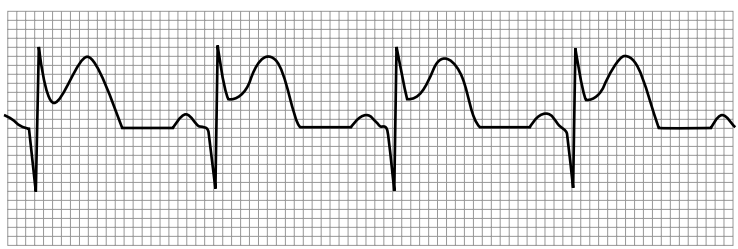


Рис. 7. ЭКГ при инфаркте миокарда

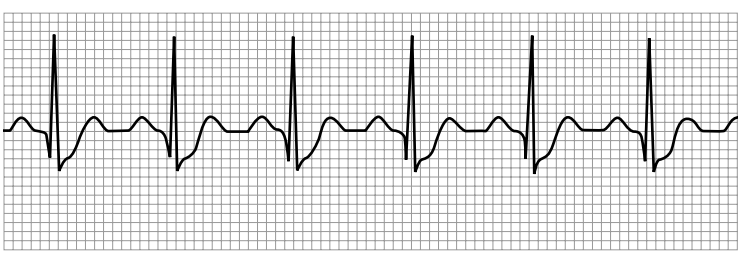


Рис. 8. ЭКГ при ишемии миокарда

Рис. 9. ЭКГ при гипертрофии левого желудочка

По рекомендации терапевта (кардиолога) для дифференциальной диагностики органических и функциональных изменений сердца проводится электрокардиография с лекарственными пробами (с нитроглицерином, с обзиданом, с калием), а также ЭКГ с гипервентиляцией и ортостатической нагрузкой.

В заключение хотелось бы добавить, что ЭКГ не может служить средством диагностики пороков и опухолей сердца, так как появляющиеся при этих заболеваниях изменения кардиограммы могут являться лишь косвенными признаками болезни. На ЭКГ не регистрируются шумы сердца. Не отражает ЭКГ и гемодинамику, т. е. то, как кровь течет в полостях сердца. ЭКГ в покое может не выявлять целый ряд заболеваний сердца, в том числе и нарушения сердечного ритма. ЭКГ, вне всякого сомнения, весьма мощный и доступный диагностический инструмент, однако стоит помнить о том, что и у этого метода есть слабые места. Одним из них является кратковременность записи — около 20 с. Даже если человек страдает, например, аритмией, в момент записи она может отсутствовать, кроме того, запись обычно производится в покое, а не во время привычной деятельности. Для того чтобы расширить диагностические возможности ЭКГ, прибегают к длительной ее записи, так называемому мониторированию ЭКГ по Холтеру в течение 24—48 ч. Иногда бывает необходимо оценить, возникают ли на ЭКГ у пациента изменения, характерные для ишемической болезни сердца. Для этого проводят ЭКГ-тест

с физической нагрузкой. Для оценки переносимости (толерантности) и, соответственно, функционального состояния сердца нагрузку осуществляют дозированно, с помощью велоэргометра или бегущей дорожки. Однако несмотря на ограничения, о которых надо знать, электрокардиография остается доступной и действенной диагностикой, которую необходимо осуществлять при регулярных медицинских осмотрах.

СОВЕТЫ КАРДИОЛОГА

Запомните: физическая активность, психологический настрой на доброжелательное отношение к себе и миру, правильное питание, отказ от вредных привычек и регулярные профилактические осмотры у кардиолога — вот тот минимум, который необходим для того, чтобы быть уверенными в том, что сердечно-сосудистые заболевания обойдут вас стороной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Учебное пособие по физиологии сердца / под ред. М. Г. Удельнова, Г. Е. Самониной. М.: Изд-во МГУ, 1986.
2. *Зудбинов Ю. И.* Азбука ЭКГ и боли в сердце. М.: Феникс, 2003.
3. *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер, 2000.
4. Физиология человека. В 3 т. Т. 2 / под ред. Р. Шмидт, Г. Тевс. М.: Мир, 1996.
5. www.kardio.ru

РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO* И *IN VITRO*

М. Л. Семенова, Н. В. Кошелева

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра эмбриологии

В современном мире женщина может узнать о своей беременности очень рано. Специальные тест-полоски, реагирующие на хорионический гонадотропин, позволяют обнаружить беременность начиная с 6—8 дня после оплодотворения, а ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить беременность примерно с 5—6 дня задержки менструации, когда возраст эмбриона составляет около 3 недель. Однако часто женщина узнает о своей беременности гораздо позднее, когда возраст эмбриона составляет четыре и более недель. Этому могут быть разные причины — ежедневная суета, нерегулярный менструальный цикл, просто невнимание к изменениям, происходящим в своем организме. В этом случае женщина продолжает вести прежний образ жизни, не подозревая, что она уже ждет ребенка. Однако здоровье будущего ребенка во многом зависит именно от этих первых недель беременности. За первые 4 недели развития эмбриона происходит много важных событий: это дробление и формирование бластоцисты, имплантация, гаструляция, нейруляция, начало формирования большинства органов и тканей. Во многом этот период важнее для рождения здорового ребенка, чем последующие 8 месяцев беременности, когда женщина, зная о своей беременности, отказывается от вредных привычек, следит за своим здоровьем и рационом питания.

Эмбриональное (внутриутробное) развитие человека длится примерно 265—270 дней. В течение этого времени из одной исходной клетки нового орга-

низма — зиготы — образуется более 200 млн клеток, а размер эмбриона увеличивается от 120 микрометров до полуметра. В целом развитие эмбриона человека разделяют на три периода. Первый период продолжается от оплодотворения яйцеклетки до конца второй недели внутриутробной жизни, когда эмбрион внедряется в стенку матки и начинает получать питание от матери. Второй — с начала третьей недели и до конца восьмой недели. На этом этапе формируются все основные органы и эмбрион приобретает черты человеческого организма. Протяженность третьего периода, который называется фетальным (от лат. *fetus* — плод), длится от начала третьего месяца до рождения. На этой заключительной стадии завершается формирование систем органов, и плод постепенно приобретает способность существовать самостоятельно.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

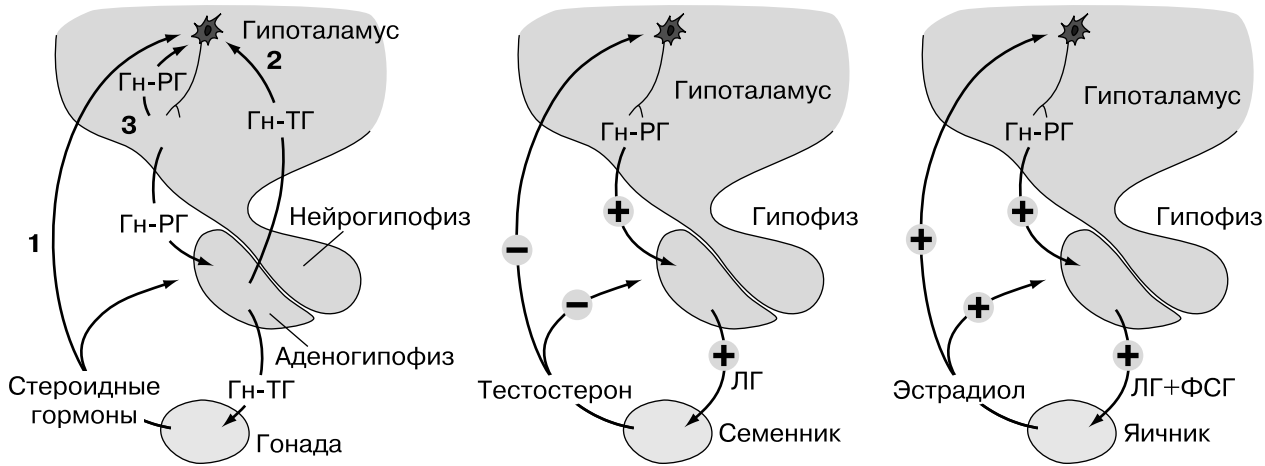
Репродуктивные функции у человека, как и у других млекопитающих, контролирует центральная нервная система на нейральном и нейроэндокринном уровнях. Информация, поступающая в центральную нервную систему от внешней среды (зрительная, обонятельная, слуховая, тактильная) обрабатывается и поступает в гипоталамус. Гипоталамус вырабатывает гонадотропин-рилизинг-гормоны (иначе называемые гонадотропин-рилизинг-факторы) — пептиды, которые влияют на синтез и выделение гормонов гипофиза. В гипофизе под воздействием гонадотропин-рилизинг-гормонов происходит секреция гонадотропных гормонов — ЛГ (лютеинизирующий гормон) и ФСГ (фолликулостимулирующий гормон). ЛГ и ФСГ попадают в кровеносную систему, разносятся по всему организму, попадая в том числе и в гонады. Реагируют на гормоны лишь клетки органов-мишеней, имеющие к ним рецепторы. Необходимые уровни гормонов в организме обеспечивают механизмы обратной связи. Обратной связью называют сигналы, которые приходят от

«нижележащих» органов и регулируют секрецию гормонов «вышележащими» органами. Например, при гаметогенезе гормоны половых желез и гипофиза влияют на выработку гормонов гипоталамуса (рис. 1А).

В организме мужчины система обратных связей поддерживает постоянную секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза (рис. 1Б). Под воздействием ЛГ-гипофиза эндокринные клетки семенника (клетки Лейдига) синтезируют мужской половой гормон — тестостерон. Тестостерон по механизму обратной связи влияет на секрецию гормонов гипофиза и гипоталамуса. Гормоны гипофиза ЛГ (опосредованно через тестостерон) и ФСГ контролируют формирование сперматозоидов в мужской гонаде (рис. 2). У человека формирование сперматозоидов (сперматогенез) длится более двух месяцев (68—75 суток). За это время диплоидные клетки-предшественники (сперматогонии) несколько раз делятся митозом, проходят мейоз и становятся гаплоидными клетками (сперматидами). Сперматиды постепенно превращаются в сперматозоиды: меняют форму, формируют жгутик, приобретают способность к движению. Все клетки сперматогенного ряда очень чувствительны к внешним воздействиям. Химические, радиационные и другие повреждающие воздействия могут вызвать генетические нарушения или гибель формирующихся сперматозоидов.

В организме женщины тоже синтезируются ФСГ и ЛГ, но регуляция их уровня в крови происходит циклически (рис. 1В). ФСГ обеспечивает рост и созревание фолликулов в яичниках (оогенез). Этот гормон активирует в клетках гранулезы, окружающих ооцит, систему ферментов, превращающих андрогены в эстрогены. Под влиянием ФСГ происходит превращение тестостерона в эстрадиол, основной половой гормон в женском организме (рис. 3). При оогенезе, как и при сперматогенезе, ЛГ усиливает синтез стероидных гормонов в клетках, имеющих рецепторы к нему. Кроме того, пиковое выделение ЛГ гипофизом вызывает овуляцию.

В начале менструального цикла в яичниках женщины после небольшого повышения уровня ФСГ


Гипоталамус
Гн-РГ
2
3
Гн-ТГ
1
Гн-РГ
Нейрогипофиз
Аденогипофиз
Стероидные гормоны
Гн-ТГ
Гонада
Гипоталамус
Гн-РГ
Гипофиз
Тестостерон
ЛГ
Семенник
Гипоталамус
Гн-РГ
Гипофиз
Эстрадиол
ЛГ+ФСГ
Яичник

А Б В

Рис. 1. Гормональная регуляция гаметогенеза

А. Обратные связи, регулирующие уровень синтеза гормонов в гипоталамусе
Длинная петля обратной связи (1) — стероидные гормоны гонады воздействуют на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза; *короткая петля обратной связи* (2) — гонадотропные гормоны гипофиза воздействуют на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормонов гипоталамуса; *ультракороткая петля обратной связи* (3) — гормоны гипоталамуса регулируют собственную секрецию в пределах центральной нервной системы

Б. Гормональная регуляция сперматогенеза
Лютеинизирующий гормон гипофиза стимулирует секрецию тестостерона в семеннике. При снижении уровня гормонов гипофиза в крови снижается и выработка стероидных гормонов семенников. Гормональная регуляция сперматогенеза осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. При снижении в крови уровня стероидных гормонов увеличивается выработка гипофизом гонадотропных гормонов. Так система отрицательных обратных связей поддерживает постоянную секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза и постоянный уровень тестостерона в крови:

- при повышении уровня тестостерона в крови уменьшается секреция гормонов гипоталамуса и гипофиза (отрицательная обратная связь),
- при понижении уровня тестостерона в крови увеличивается секреция гормонов гипоталамуса и гипофиза (отрицательная обратная связь)

В. Гормональная регуляция оогенеза
Гормональная регуляция оогенеза осуществляется по принципу положительной обратной связи. Эстрадиол стимулирует выработку гонадотропных гормонов гипофиза. Чем больше эстрадиола вырабатывают фолликулы яичников, тем выше уровень секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза.

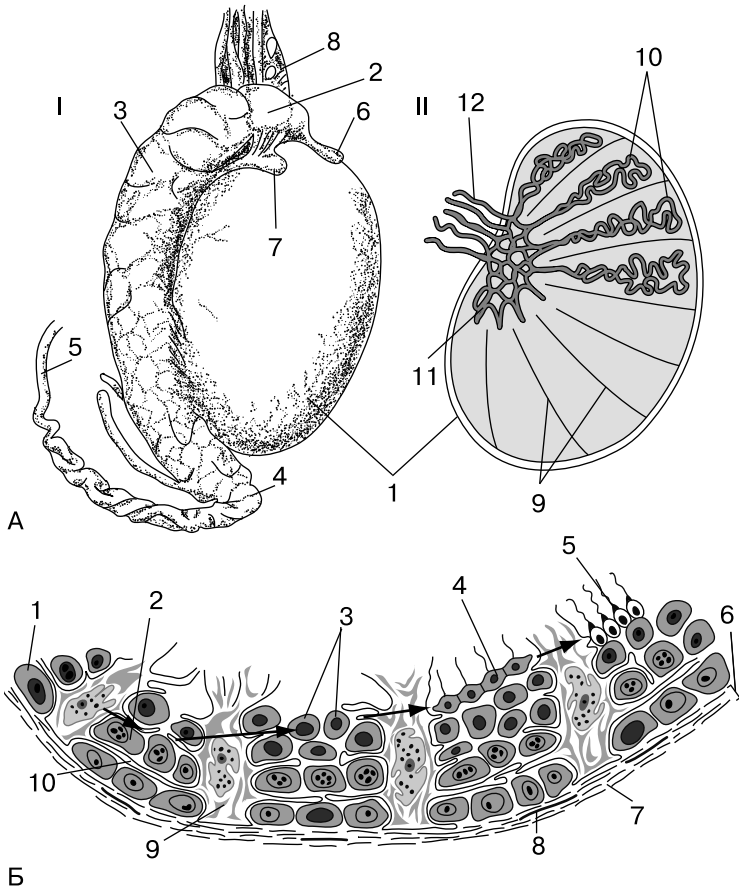

I
II
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
А
Б

Рис. 2. Строение мужской гонады

А. Морфология: I — внешнее строение, II — в разрезе

1 — белочная оболочка семенника;

2 — головка придатка семенника;

3 — тело придатка семенника;

4 — хвост придатка семенника;

5 — семявыносящий проток;

6 — привесок придатка семенника;

7 — привесок семенника;

8 — придаток привеска семенника;

9 — соединительнотканные перегородки семенника;

10 — извитые семенные канальцы (формируют дольки семенника);

11 — сеть канальцев семенника;

12 — семявыносящие канальцы семенника (соединяют протоки сети канальцев семенника с придатком семенника).

Б. Строение стенки семенного канальца

Клетки — предшественники сперматозоидов:

1 — сперматогонии лежат в основании стенки семенного канальца (диплоидные клетки, которые делятся митозом);

2 — сперматоциты первого порядка (диплоидные клетки перед началом делений мейоза);

3 — сперматоциты второго порядка (гаплоидные клетки после первого деления мейоза);

4 — ранние (округлые) сперматиды (гаплоидные клетки после второго деления мейоза);

5 — поздние (удлиненные) сперматиды (гаплоидные клетки, превращающиеся в сперматозоиды).

Другие элементы стенки семенного канальца:

6 — оболочка семенного канальца, состоит из нескольких базальных мембран (7) и двух клеточных слоев — внешнего (фибробластоподобные клетки) и внутреннего (8 — гладкомышечные клетки);

9 — клетка Сертоли. Отростки соседних клеток Сертоли (10) соединены зонами плотных контактов, они отделяют друг от друга сперматогенные клетки. Клетки Сертоли несут рецепторы к тестостерону и фолликулостимулирующему гормону гипофиза. Эти клетки под контролем гормонов поддерживают сперматогенез

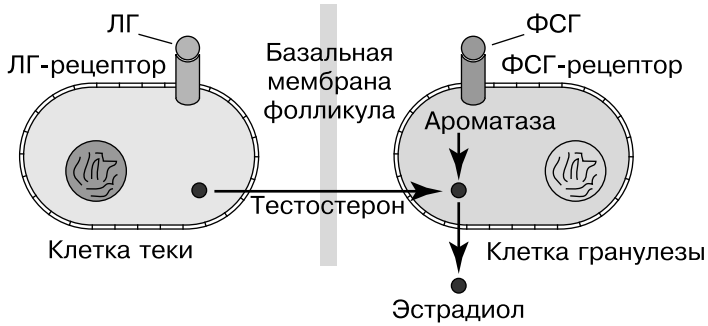


Рис. 3. Регуляция синтеза эстрогенов в фолликуле

ЛГ — лютеинизирующий гормон; ЛГ-рецептор — рецептор лютеинизирующего гормона; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ФСГ-рецептор — рецептор фолликулостимулирующего гормона; клетка теки — клетка внешней оболочки фолликула; клетка гранулезы — клетка внутренней оболочки, окружающей ооцит и формирующей фолликул.
ЛГ стимулирует синтез и секрецию тестостерона в клетках теки, а ФСГ активирует в клетках гранулезы систему ферментов, превращающих тестостерон в эстрадиол. Эстрадиол обеспечивает созревание фолликула яичника и участвует в подготовке слизистой оболочки матки к имплантации зародыша

начинает созревать группа фолликулов, но в каждом гормональном цикле овулирует только один из них, имеющий наибольшее число рецепторов к ФСГ и ЛГ. К моменту овуляции этот фолликул увеличивается в диаметре примерно в 10 раз, с 2 мм до 20—21 мм. Овулировавший ооцит окружен прозрачной оболочкой и оболочкой из фолликулярных клеток яичника (рис. 4). После овуляции остатки фолликула превращаются в желтое тело, которое секретирует эстрадиол и прогестерон. Эстрадиол и прогестерон участвуют в подготовке слизистой оболочки матки к имплантации. Через 7 суток после овуляции матка находится в состоянии наибольшей готовности к приему зародыша. Если зародыш не имплантировался, желтое тело перестает секретировать гормоны и постепенно разрушается. Наступает новый цикл. Если произошло оплодотворение, то желтое тело продол-

жает секретировать гормоны и поддерживает беременность.

Гонадотропные гормоны влияют на рост и созревание фолликулов яичника, регулируют изменения слизистой оболочки матки (рис. 5). Для полового цикла женщин и самок приматов характерны менструации — периодические выделения из матки крови, слизи и клеточного детрита. У девочек менструация обычно начинается в возрасте 12—14 лет и продолжается до менопаузы, наступающей обычно к пятидесяти годам. В менструальном цикле выделяют три основные фазы: 1) собственно менструация; 2) пролиферативная фаза, в которой происходит восстановление эндометрия (слизистой оболочки матки); 3) секреторная фаза, в которой активно секретируют железы эндометрия, а сама матка вполне готова к имплантации зародыша. Если имплантация

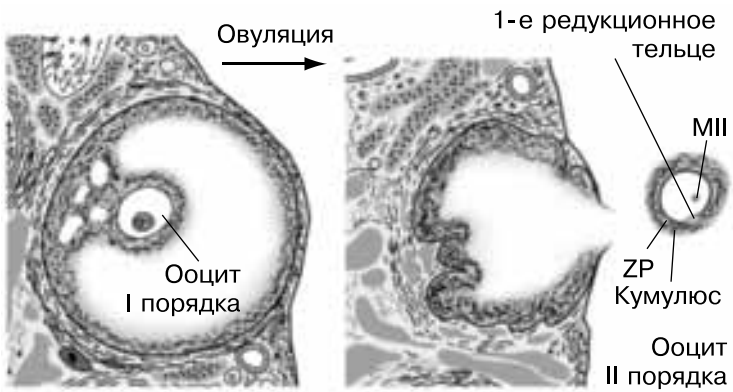


Рис. 4. Схема овуляции

ZP — прозрачная оболочка (*zona pellucida*); кумулюс — фолликулярные клетки, окружающий овулировавший ооцит; 1-е редукционное тельце — гаплоидная клетка, отделившаяся от ооцита после первого деления мейоза; MII — ядро ооцита на стадии метафазы второго деления мейоза.
У человека, как и у большинства млекопитающих, ядро овулирующей яйцеклетки находится на стадии метафазы второго деления мейоза. Мейоз заканчивается после оплодотворения, перед слиянием ядер сперматозоида и яйцеклетки

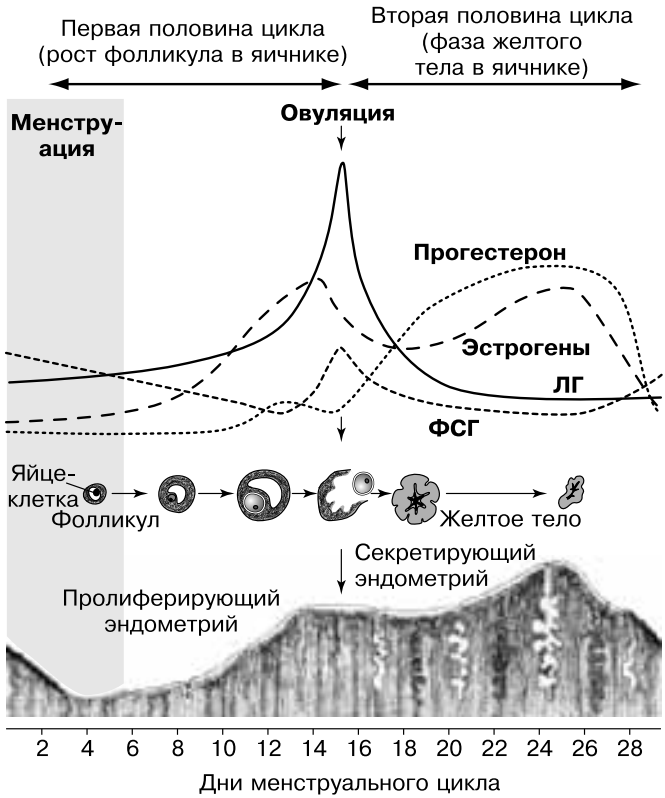


Рис. 5. Схема периодических процессов при менструальном цикле

Гонадотропные гормоны гипофиза (фолликулостимулирующий — ФСГ и лютеинизирующий — ЛГ) влияют на рост и созревание фолликулов яичника, регулируют изменения слизистой оболочки матки. После небольшого повышения уровня ФСГ перед началом менструации в яичнике начинает созревать группа фолликулов. Эти фолликулы под действием ФСГ и ЛГ начинают вырабатывать эстрадиол. Постепенно остается лишь один развивающийся фолликул, самый крупный, секретирующий все возрастающее количество эстрадиола, а остальные фолликулы дегенерируют. После того как уровень эстрадиола в крови достигает максимума, гипофиз увеличивает секрецию ФСГ и ЛГ. Максимум ЛГ стимулирует овуляцию в созревшем фолликуле. После овуляции остатки фолликула превращаются в желтое тело, которое секретирует эстрадиол и прогестерон. Эстрадиол и прогестерон участвуют в подготовке слизистой оболочки матки к имплантации зародыша

зародыша не происходит, то ткани поверхностного слоя слизистой эндометрия начинают разрушаться, наступает менструация.

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА ДО ИМПЛАНТАЦИИ

Оплодотворение — это процесс слияния мужской и женской половых клеток. При оплодотворении образуется диплоидная зигота — первая клетка нового организма. У человека оплодотворение происходит внутри половой системы женщины. После овуляции ооцит попадает в воронку яйцевода, захваченный током жидкости в нем. Яйцеводы (маточные, или фаллопиевы, трубы) — это трубки длиной 10—12 сантиметров. Овулировавший ооцит встречается со сперматозоидами в верхней части яйцевода. После полового акта сперма попадает во влагалище, откуда сперматозоиды, пройдя через шейку и полость матки, попадают в верхнюю часть яйцеводов. По сравнению с размерами сперматозоидов это расстояние огромно, а продвижение может быть замедлено механическими препятствиями (изгибы и сужения просвета яйцевода, спайки в маточных трубах). Поэтому большое количество сперматозоидов в сперме (в нормальном эякуляте сперматозоидов не менее 20 млн в миллилитре) увеличивает возможность оплодотворения. Овулировавший ооцит должен быть оплодотворен в течение суток, а сперматозоиды в женских половых путях сохраняют способность к оплодотворению в течение 1—2 дней. Оплодотворенные ооциты, благодаря сокращениям яйцевода, постепенно спускаются к матке (рис. 6).

Во время овуляции в женской гамете происходит первое деление мейоза, при этом образуется первое редукционное тельце. Его функция — редукция генома, оно забирает один гаплоидный набор хромосом (каждая хромосома состоит из пары сестринских хроматид). Проникновение сперматозоида в яйцеклетку служит стимулом для второго деления мейоза: формируется второе редукционное тельце, которое уносит из ооцита половину сестринских

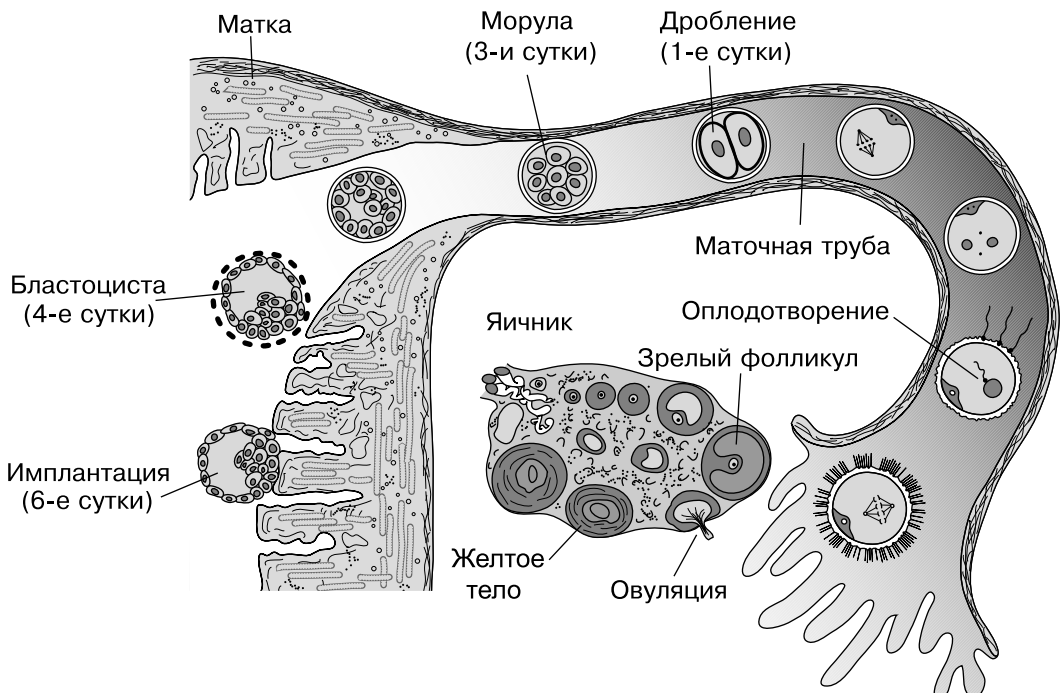

Матка
Морула
(3-и сутки)
Дробление
(1-е сутки)
Маточная труба
Бластоциста
(4-е сутки)
Яичник
Оплодотворение
Зрелый фолликул
Имплантация
(6-е сутки)
Желтое
тело
Овуляция

Рис. 6. Развитие эмбрионов человека (от овуляции ооцита до имплантации бластоцисты)

Из созревшего фолликула яичника под действием лютеинизирующего гормона овулирует ооцит. Ооцит через воронку яйцевода попадает в верхнюю расширенную часть маточной трубы, где встречается со сперматозоидами. Проникновение сперматозоида через оболочку ооцита запускает завершение мейотического деления, и оплодотворение заканчивается слиянием гаплоидных наборов хромосом сперматозоида и яйцеклетки, что приводит к формированию диплоидной зиготы.
Зигота проходит серию непрерывных клеточных делений (дробится) и движется по маточной трубе к матке. Эмбрион становится похож на плотный клеточный шар. На этой стадии его называют морулой. Потом в центре зародыша образуется большая наполненная жидкостью полость, и он становится бластоцистой. Бластоциста состоит из трофэктодермы (наружный слой клеток) и внутренней клеточной массы (внутренние клетки). Перед имплантацией прозрачная оболочка, окружавшая зародыш, разрушается. Имплантация происходит, как правило, в верхней части полости матки, либо на передней, либо на задней ее стенке. Слияние бластоцисты с эндометрием матки начинается с полюса, расположенного над внутренней клеточной массой. Вступив в контакт с материнскими тканями, клетки трофэктодермы начинают быстро размножаться, разрушают лежащую под ними слизистую матки, и эмбрион погружается в нее — происходит имплантация

хроматид. В результате в зиготе остается два гаплоидных ядра (или пронуклеуса), одно из которых содержит хромосомы сперматозоида, а другое — хромосомы ооцита. В течение первых суток после оплодотворения в пронуклеусах происходит удвоение гаплоидных хромосом, потом пронуклеусы сближаются, их оболочки разрушаются и 46 хромосом, каждая из которых уже состоит из пары хроматид, выстраиваются в экваториальной плоскости клетки, прикрепляясь центромерами к нитям веретена деления. Происходит первое деление зиготы. В процессе этого деления зиготы на два бластомера объединяется генетическая информация материнской и отцовской гамет и восстанавливается диплоидный набор хромосом.

В дальнейшем зигота проходит серию непрерывных клеточных делений, дробится на мелкие клетки — бластомеры. При дроблении периоды роста клеток между делениями укорочены, поэтому после каждого следующего деления отдельные бластомеры становятся все меньше и меньше. Первое деление на две клетки длится примерно сутки. Последующие деления идут быстрее — примерно по 12 ч каждое. Один из бластомеров обычно делится несколько быстрее, в связи с этим до стадии четырех бластомеров наблюдается кратковременная трехклеточная стадия. Такой тип дробления называют асинхронным. В результате из зиготы, размеры которой около 120 мкм, после 4—5 циклов клеточных делений формируется эмбрион такого же размера, состоящий из 16—32 бластомеров, по-прежнему окруженный прозрачной оболочкой. На этой стадии эмбрион называют морулой. Клетки морулы слипаются между собой и уплотняются, эмбрион становится похож на тутовую ягоду. В моруле начинается дифференцировка (специализация) клеток — часть клеток оказывается внутри морулы, а часть — снаружи. Наружные клетки формируют плотные межклеточные контакты и системы транспорта жидкости с наружной поверхности клеток внутрь морулы. В результате в центре эмбриона образуется большая полость, наполненная жидкостью, содержащей ионы солей и белки. Эмбри-

он в этот период развития называют бластоцистой. Поверхностные бластомеры, ограничивающие полость и контактирующие с прозрачной оболочкой, формируют эпителий — трофэктодерму, а внутренние образуют внутреннюю клеточную массу. Трофэктодерма бластоцисты в дальнейшем участвует в формировании хориона, часть которого входит в состав плаценты, а внутренняя клеточная масса впоследствии участвует в формировании зародыша и остальных внезародышевых структур (амниона, желточного мешка, аллантоиса).

Другим важным событием, которое происходит до имплантации, является включение генома зародыша. У большинства позвоночных животных на стадии дробления гены зародыша неактивны. В этот период эмбрион существует за счет белков и матричных РНК, накопленных еще в оогенезе. Но у человека, как и у других млекопитающих, активация генов эмбриона происходит уже на стадии 2—4 бластомеров. С каждым клеточным циклом работающих генов становится все больше, и жизнеспособность эмбриона все более зависит от его собственных матричных РНК и белков. Если по какой-то причине процесс активации генома эмбриона нарушается или замедляется, то к концу первой недели после оплодотворения эмбрион не сможет нормально имплантироваться и погибнет.

ИМПЛАНТАЦИЯ

Примерно на 6-й или 7-й день после оплодотворения зародыш человека, который прошел через всю маточную трубу и в течение 2—3 дней свободно плавал в полости матки, готов к тому, чтобы прикрепиться к эндометрию матки. Имплантация происходит, как правило, в верхней части полости матки, либо на передней, либо на задней ее стенке (см. рис. 6). Сам зародыш находится в это время на стадии бластоцисты и состоит из внутренней клеточной массы и трофэктодермы (рис. 7А). Непосредственно перед имплантацией разрушается прозрачная обо-

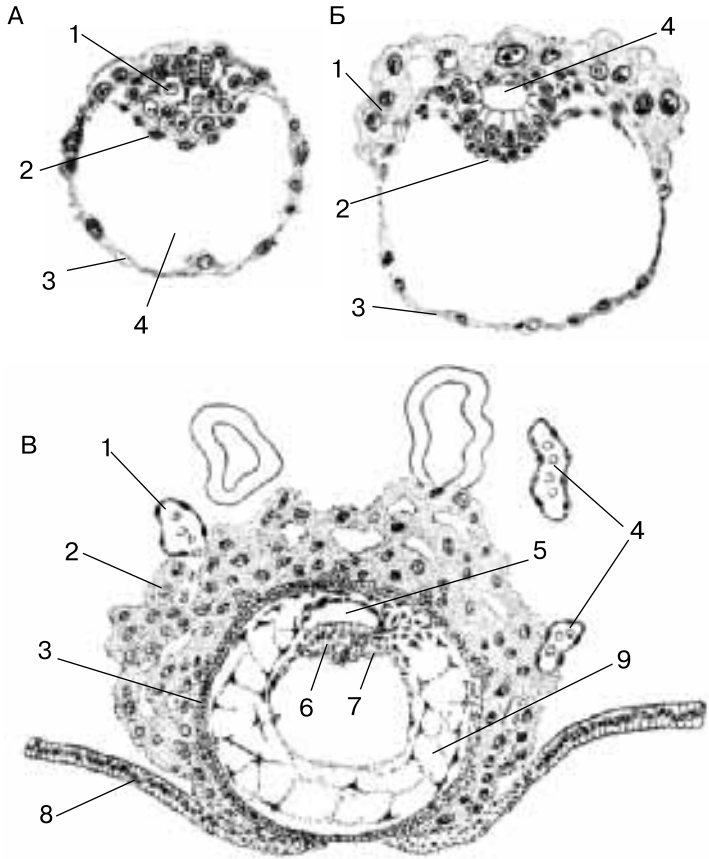


Рис. 7. Эмбрион человека во время имплантации

А. Поздняя бластоциста:
1 — внутренняя клеточная масса; 2 — клетки энтодермы; 3 — трофэктодерма; 4 — полость бластоцисты.

Б. Бластоциста после начала имплантации (8-дневный зародыш). Образовалась полость амниона. Разросшийся трофобласт эмбриона вступил в контакт с эндометрием матки:
1 — трофобласт; 2 — клетки энтодермы; 3 — трофэктодерма; 4 — полость амниона.

В. Эмбрион через 9—10 суток после оплодотворения:
1 — лакуна с кровью матери; 2 — синцитиотрофобласт; 3 — цитотрофобласт; 4 — кровеносный сосуд матки; 5 — полость амниона; 6 — эктодерма зародыша; 7 — энтодерма зародыша; 8 — эпителий матки; 9 — внезародышевая энтодерма

лочка, окружавшая эмбрион, и клетки трофэктодермы вступают в непосредственный контакт с эпителием стенки матки.

Успех имплантации обеспечивает синхронизация клеточных и биохимических процессов, происходящих как в бластоцисте, так и в стенке матки. Этические нормы ограничивают возможность детального исследования этого процесса, и многие детали процесса имплантации у человека до сих пор не изучены. Однако известно, что к началу имплантации на поверхности эпителия стенки матки появляются интегрины, белки клеточной адгезии. Интегрины также присутствуют на внешней поверхности трофэктодермы бластоцисты, и эмбрион выбирает для имплантации наиболее «липкий» участок стенки матки. Этот период, когда ткани матки способны принять имплантирующийся эмбрион («окно имплантации»), ограничен во времени. Если эмбрион отстает в развитии, то он может не успеть вовремя имплантироваться. «Окно имплантации» закроется, и опоздавший эмбрион погибнет.

Слияние бластоцисты с эндометрием матки начинается с полюса, расположенного над внутренней клеточной массой. Вступив в контакт с материнскими тканями, клетки трофэктодермы начинают быстро размножаться и формируют многоядерный синцитий (синцитиотрофобласт). Образовавшийся синцитий разрушает клетки маточного эпителия, а потом и клетки эндометрия (рис. 7Б). То есть во время имплантации бластоциста, в сущности, наносит матке рану. На 11-й или 12-й день бластоциста почти полностью погружается в эндометрий, и эпителий матки обрастает зародыш сверху, заживляя рану, образованную имплантировавшейся бластоцистой. В это время эмбрион со всех сторон окружен слоем синцитиотрофобласта (рис. 7В), который питает эмбрион и защищает его от клеток иммунной системы матери до тех пор, пока обе эти функции не возьмет на себя плацента.

Еще до имплантации клетки трофэктодермы начинают вырабатывать хорионический гонадотропин, функция которого заключается в поддержании желтого тела. Наличие этого гормона в моче женщи-

ны служит основой для многих обычных тестов на беременность. Хорионический гонадотропин обеспечивает непрерывную секрецию прогестерона и эстрогена желтым телом. Прогестерон и эстроген, в свою очередь, воздействуют на эндометрий, чтобы он продолжал поддерживать рост зародыша. Примерно через два месяца уже сама плацента синтезирует эстрогены и прогестерон в количествах, достаточных для поддержания беременности.

ВТОРАЯ НЕДЕЛЯ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА

Одновременно с имплантацией во время второй недели развития эмбриона проходит процесс гаструляции и формирование гаструлы (гаструла — уменьшительное от греч. *gaster* — желудок). При гаструляции происходит перераспределение клеток зародыша, размечается план его строения. После гаструляции зародыш состоит из трех зародышевых листков — эктодермы, энтодермы и мезодермы, впоследствии формирующих тело и все органы человека.

К началу имплантации внутренняя клеточная масса бластоцисты разделяется на два пласта клеток эпибласт и гипобласт (см. рис. 7А). В начале гаструляции формируется зародышевый диск с первичной полоской. На одном конце внутренней клеточной массы формируется утолщение, намечающее продольную ось тела. Утолщение происходит в той части зародыша, которой суждено стать хвостовым концом. Зародышевый диск начинает разрастаться. Вытягивание и сужение его заднего конца приводит к тому, что утолщение приобретает овальную форму, а затем вытягивается в полоску, вдоль которой потом будет располагаться ось тела зародыша.

В развитии первой обособляется энтодерма. В бластоцисте часть клеток внутренней клеточной массы отделяется, формируя слой, подстилающий трофэктодерму — это первые энтодермальные клетки (см. рис. 7Б). Потом к ним присоединяются клетки, которые выселяются из первичной полоски: сначала энтодермальные клетки внезародышевых оболочек, потом энтодерма зародыша. Ограниченная энтодермой полость — это первичная кишка, одна

часть которой входит в кишечный тракт эмбриона, другая образует внезародышевую оболочку — желточный мешок (см. рис. 7В).

Из первичной полоски в пространство между энтодермой и эпибластом выселяются клетки мезодермы. Одна часть этих клеток становится внезародышевой мезодермой, входящей в состав внезародышевых оболочек, а другая в дальнейшем входит в состав тела эмбриона. Те клетки, которые к окончанию процесса гаструляции остались в эпибласте, потом формируют эктодерму.

Таким образом, в ходе гаструляции каждый зародышевый листок занимает свое место: снаружи эктодерма, внутри энтодерма и между ними мезодерма.

ФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ ЭМБРИОНА

В этот период начинается дифференцировка клеток зародышевых листков и закладываются все основные системы органов эмбриона. Самым первым и наиболее важным из этих процессов является закладка нервной системы эмбриона — нейруляция, которая начинается на 14-й день развития. После гаструляции из части клеток мезодермы вдоль продольной оси эмбриона образуется хорда. В дальнейшем развитии хорда замещается позвоночным столбом и сохраняется лишь в межпозвоночных дисках. Хорда воздействует на лежащую над ней эктодерму, что приводит к превращению эктодермальных клеток, лежащих вдоль оси тела зародыша, в зачаток центральной нервной системы. Это процесс называют первичной эмбриональной или нейральной индукцией. В результате сначала образуется нервная пластинка, а потом боковые стенки нервной пластинки смыкаются в нервную трубку (рис. 8). В месте смыкания группа рыхло соединенных клеток формирует нервный гребень, лежащий между нервной трубкой и поверхностной эктодермой. Это один из самых удивительных зачатков в теле зародыша — клетки нервного гребня мигрируют в разные части тела зародыша и формируют самые разные структуры. Они дают начало пигментным клеткам, шван-

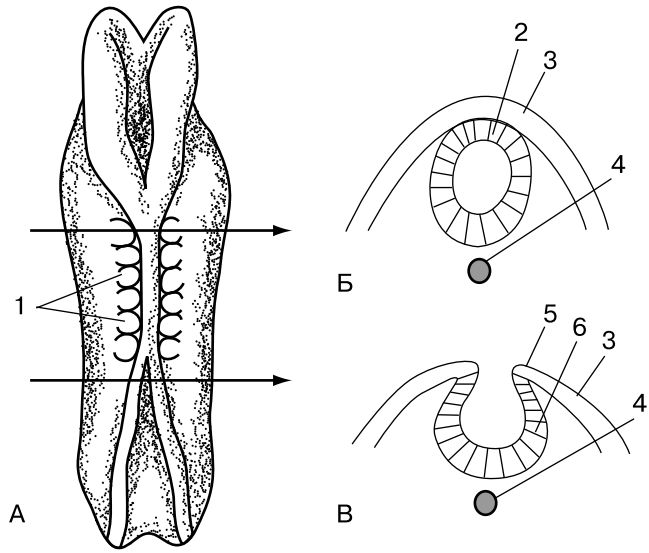


Рис. 8. Эмбрион человека: стадия нейрулы

А. Общий вид эмбриона со спинной стороны. Б. Поперечный срез на уровне сомкнувшейся нервной трубки. В. Поперечный срез на уровне еще не сомкнувшейся нервной трубки: 1 — сомиты (мезодерма); 2 — нервная трубка; 3 — эктодерма покровов тела; 4 — хорда (мезодерма); 5 — нервный гребень; 6 — смыкающаяся нервная трубка

новским клеткам, образуют все ганглии вегетативной нервной системы, мозговое вещество надпочечников. В головном отделе тела зародыша клетки нервного гребня дают начало жаберным хрящам, некоторым костям черепа, головной мезенхиме, клеткам, формирующим дентин зубов.

Вслед за изменениями, связанными с возникновением нервной трубки, участки мезодермы, лежащие по обе стороны от хорды, формируют сомиты (см. рис. 8). Сомиты — симметричные парные структуры, напоминающие кирпичики, — формируются пара за парой от переднего конца зародыша к заднему. Клетки сомитов в дальнейшем образуют позвонки, ребра и лопатки, дают начало дерме кожи, мускулатуре стенки тела и конечностей.

Одновременно с началом дифференцировки зародышевых листков эмбрион начинает «одеваться» внезародышевыми оболочками (см. рис. 7В). Само слово эмбрион произошло от греч. *em bryo* — «в оболочках». У зародышей всех высших позвоночных (рептилии, птицы, млекопитающие) имеются внезародышевые оболочки четырех типов. *Амнион* — тонкая оболочка, состоящая из внезародышевых эктодермы и мезодермы. Она окружает и защищает зародыш, заключая его в наполненный жидкостью мешок. Сформированный из внезародышевых энтодермы и мезодермы, *желточный мешок* у млекопитающих служит первым органом кроветворения. Впоследствии функция кроветворения переходит сначала к печени, а потом — к костному мозгу. *Аллантоис* представляет собой выстланное внезародышевыми энтодермой и мезодермой выпячивание задней кишки. Основные функции аллантоиса — удалять мочевину и осуществлять газообмен между зародышем и окружающей средой. У человека аллантоис небольшой, и его роль сводится к образованию хорошо развитой сосудистой сети в плаценте. Самая наружная внезародышевая оболочка — это сформированный из внезародышевых эктодермы и мезодермы *хорион*. У млекопитающих хорион участвует в дыхании, питании, выделении, фильтрации и синтезе веществ (например, гормонов). *Плаценту* формируют хорион и аллантоис. Зародыш начинает питаться через плаценту в начале 4-й недели развития (рис. 9А). После рождения функции плаценты переходят к пищеварительной системе, легким и почкам.

К началу 4-й недели развития завершается нейруляция и начинается период органогенеза. Когда длина зародыша составляет 4—6 мм (4—5 неделя), в головной области под тонким слоем эктодермы можно ясно различить контуры головного мозга, обонятельные ямки, вздутия растущих глаз с хрусталиками и сетчаткой, слуховые пузырьки (см. рис. 9А). Голова — самая крупная часть эмбриона. На этой стадии шея еще не вытянута и голова как бы непосредственно прикрепляется к груди. Рано развивающееся сердце — самая массивная структура в грудной области, и его зачаток образует вздутие на поверхности

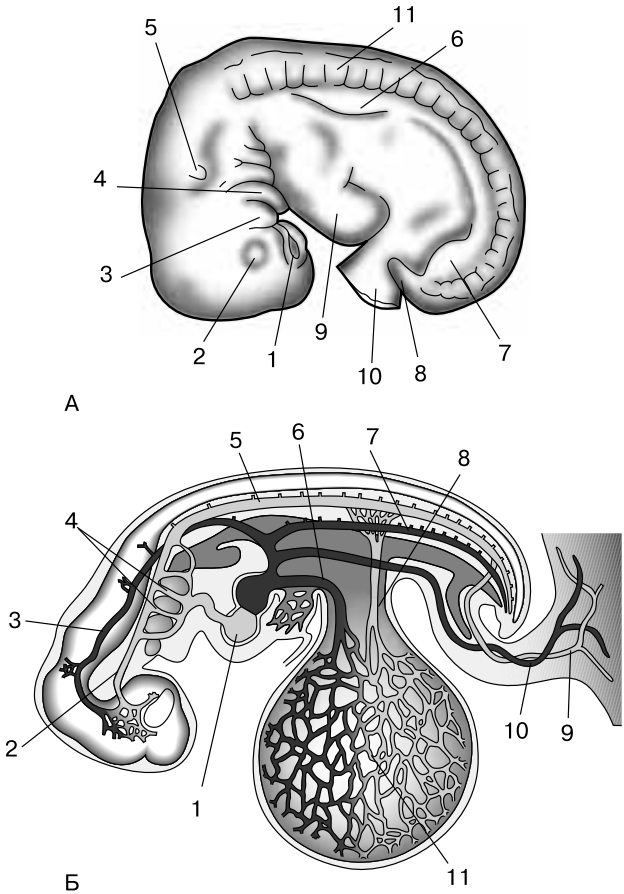


Рис. 9. Эмбрион в возрасте 4 недель

А . Внешний вид:
1 — обонятельная ямка (будущий нос); 2 — глаз; 3 — верхняя челюсть; 4 — нижняя челюсть; 5 — слуховой пузырек (будущее ухо); 6 — закладка руки; 7 — закладка ноги; 8 — хвостик; 9 — сердце; 10 — пуповина; 11 — сомиты.

Б. Кровеносная система эмбриона:
1 — сердце; 2 — сонная артерия; 3 — передняя кардинальная вена; 4 — дуги аорты; 5 — спинная аорта; 6 — желточная вена; 7 — задняя кардинальная вена; 8 — желточная артерия; 9 — пупочная артерия; 10 — пупочная вена; 11 — сплетение сосудов в желточном мешке

зародыша. Парные сомиты, расположенные в два ряда, начинаются в головной области, немного позади слухового пузырька, и доходят до хвостового конца зародыша. В среднебрюшной области хорошо заметна пуповина, соединяющая зародыш с плацентой. Конечности сначала появляются в форме гребневидных выступов, отходящих от стенки тела. Чуть позже они приобретают веслообразную форму; руки несколько опережают в развитии ноги.

Внутреннее строение эмбриона также усложняется с каждым часом, каждый из трех зародышевых листков дает начало определенным тканям и органам. Так, эктодерма формирует наружный слой кожи и ее производные — волосы, ногти, кожные железы, выстилку ротовой полости, носа и заднего прохода. В передней части нервной трубки формируются мозговые пузыри и глазные бокалы (будущая сетчатка глаза и глазной нерв). Из энтодермы кишечной трубки эмбриона начинает формироваться пищеварительная система, включая желудок, печень, желчный пузырь и кишечник. Из выроста на переднем конце кишечной трубки формируются зачатки трахеи, бронхов и легких. Из других выростов кишечной трубки образуются тимус, щитовидная и паращитовидные железы, поджелудочная железа. В формировании всех органов участвует и мезодерма — полностью развившиеся органы обычно состоят из нескольких типов тканей и поэтому связаны своим происхождением с разными зародышевыми листками.

Из среднего зародышевого листка — мезодермы — формируются закладки печени, сердца, почек и половой системы. Также мезодерма дает начало всем сосудам системы кровообращения, иммунной системе и системе кроветворения, клеткам крови (рис. 9Б). Мышечная ткань, все типы опорно-трофических тканей (скелетная, хрящевая, соединительная и т. д.), а также внутренний слой кожи (дерма) тоже происходят из мезодермы.

Таким образом, практически все ткани и внутренние органы закладываются у человека в первые четыре недели внутриутробного развития. В этот период эмбрион абсолютно беззащитен, неблагоприятные воздействия легко могут нарушить нормальное

развитие и вызвать гибель зародыша. Начиная с 4-й недели развития, эмбрион человека становится особенно чувствительным к внешним воздействиям, так как он начинает питаться и дышать через плаценту. Формирование плаценты происходит параллельно с формированием зачатков органов: начинается с 4-й недели и заканчивается в конце 3-го месяца беременности. Сформированная плацента состоит из двух частей — зародышевой (плодной или детской) и маточной (материнской).

Кровь матери и плода никогда не смешивается, так как кровоток плода от кровотока матери разделяют несколько слоев клеток, составляющих ворсины хориона: эндотелий сосудов плода, окружающая эти сосуды соединительная ткань и эпителий ворсин хориона. Эти слои клеток формируют так называемый гематоплацентарный барьер, предохраняющий эмбрион от иммунной системы матери и других внешних воздействий. Эмбрион выделяет в кровь матери углекислый газ, продукты обмена и получает из крови матери кислород, воду, питательные вещества, витамины, гормоны и все компоненты, необходимые для роста и развития. Но кроме необходимых эмбриону веществ через гематоплацентарный барьер могут проходить многие лекарственные препараты, алкоголь, никотин, вирусы, ионы тяжелых металлов и другие токсические агенты. Особенно чувствительны к этим воздействиям эмбрионы на 4—6 неделе развития, когда плодная часть плаценты еще только формируется.

В период от 5-й до 8-й недели завершается собственно эмбриональный период внутриутробного развития. В течение этого времени эмбрион вырастает от 4—6 мм примерно до 30 мм и начинает напоминать человека. Уменьшается изгиб спины, хвост становится менее заметным, частично из-за уменьшения, частично потому, что скрывается развивающимися ягодицами. Голова эмбриона выпрямляется, на развивающемся лице появляются внешние части глаз, ушей и носа, хорошо заметна шея, уже можно увидеть пальцы рук и ног. В области живота разрастается печень, становясь столь же выпуклой, как и сердце. В это же время в полости живота становится заметен кишечник, который делает живот более округлым.

У эмбриона появляются наружные половые органы и, хотя они еще не полностью приобретают окончательный вид, уже можно определить пол зародыша. К концу 8-й недели почти все внутренние органы хорошо сформированы, а нервы и мышцы настолько развиты, что эмбрион может производить спонтанные движения. С этого срока эмбрион человека называют плодом, а период развития с 8 недель и до рождения — плодным периодом. С этого времени и до родов основные изменения плода связаны с ростом и дальнейшей специализацией.

В эмбриогенезе человека, как и в развитии других животных, существуют критические периоды. К ним относят оплодотворение, имплантацию (7—8 сутки развития), периоды образования осевых органов, формирования плаценты (3—8 неделя развития), период роста головного мозга (15—20 неделя) и формирования основных систем организма, в том числе полового аппарата (20—24 неделя развития). Именно в период активного формирования все органы и системы органов особенно чувствительны к внешним воздействиям. И чем раньше в эмбриогенезе происходит токсическое или тератогенное воздействие, тем серьезнее возникающие аномалии и уродства (рис. 10).

Нормальное развитие эмбриона и плода может быть нарушено внутриутробной инфекцией (инфекцией, заражающей плод в утробе матери). Особо опасны для плода инфекции так называемого TORCH-комплекса, включающего токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), краснуху (*Rubella*), цитомегаловирусную инфекцию (*Citomegalia*) и герпетическую инфекцию (*Herpes symplex*). Эта группа инфекций, несмотря на выраженные различия в биологических свойствах возбудителей, имеет сходные клинические проявления и вызывает у плода стойкие дефекты различных органов, наиболее тяжелыми из которых являются поражения центральной нервной системы. Конечно же гепатиты А и Б, гонококковая инфекция или сифилис и некоторые другие инфекции, в том числе и вирус гриппа, не менее опасны для эмбриона, но именно инфекции TORCH-комплекса могут протекать почти незаметно для матери, но оказаться фатальными для эмбриона.

Рис. 10. Периоды наибольшей чувствительности эмбриона человека к токсическим и тератогенным воздействиям

БЕСПЛОДИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Многие супружеские пары не могут завести детей, так как один или оба супруга страдают бесплодием. Эта проблема возникла не сегодня, она сопровождала человечество еще с древних времен. Но в современном мире люди часто заводят детей позднее, чем в прошлые века, а вероятность наступления бесплодия возрастает с возрастом супругов. К нарушению репродуктивной функции могут привести как врожденные аномалии развития половых органов, так и многие другие причины, далеко не полный список которых приведен в таблице.

Для выявления причин бесплодия необходимо комплексное обследование супружеской пары. У мужчины врач оценивает состояние спермы, при ультразвуковом обследовании (УЗИ) выявляет пороки развития мочеполовой системы. У женщины врач определяет проходимость маточных труб, проводит гормональное исследование крови. Гормональное исследование позволяет определить уровни гормонов, необходимых для овуляции, «созревания» эндометрия и имплантации эмбриона. И мужчин, и женщин врач проверяет на наличие воспалительных процессов и инфекционных заболеваний, назначает необходимое лечение.

К сожалению, бывают ситуации, когда после полного обследования и длительного лечения беременность самостоятельно возникнуть не может или оплодотворение естественным образом просто невозможно. В таких случаях на помощь приходит *вспомогательная репродуктивная медицина*.

Еще всего 15—20 лет назад единственным методом, который предлагался в таких случаях, была внутриматочная инсеминация спермой. Этот метод мог помочь только ограниченному числу супружеских пар и, как правило, только в случае иммунологических причин бесплодия или в тех случаях, когда супружеская пара решала использовать сперму донора. В последние годы супружеские пары все чаще прибегают к методу экстракорпорального опло-

Основные причины бесплодия у человека

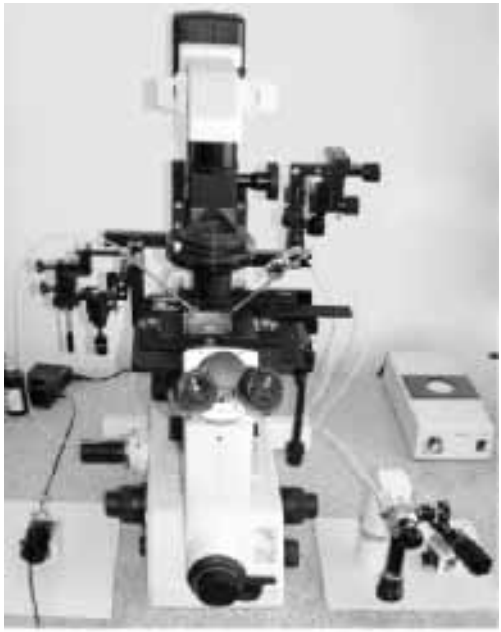
Женское бесплодие	Мужское бесплодие
• Нарушение функции яичников, проблемы с овуляцией; различные гормональные нарушения; • эндометриоз; • непроходимость маточных труб, вызванная воспалительными процессами или осложнениями после аборта; • некоторые виды лечения: противоопухолевая лучевая, гормоно- и химиотерапия, применение некоторых психотропных средств и др.; • заболевания, передаваемые половым путем; • злоупотребление алкоголем и никотином; • иммунологические нарушения	• Различные нарушения строения сперматозоидов; • гормональные нарушения (например, недостаток тестостерона); • расширение вен яичка и семенного канатика (варикоцеле); • системные заболевания (туберкулез, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет и др.); • некоторые виды лечения: противоопухолевая лучевая, гормоно- и химиотерапия, применение некоторых психотропных средств и др.; • заболевания, передаваемые половым путем; • перенесенные инфекционные заболевания (корь, краснуха); • злоупотребление алкоголем и никотином; • профессиональные вредности (контакт с органическими и неорганическими веществами, воздействие ионизирующей радиации); • тепловой фактор (работа в условиях высоких и низких температур, длительное лихорадочное состояние с повышением температуры тела больше 38 °С); • иммунологические нарушения

дотворения (от лат. *extra corpora* — вне тела). Очень часто этот метод называют оплодотворением ин витро (от лат. *in vitro* — в пробирке), а детей, зачатых таким методом, — «детьми из пробирки».

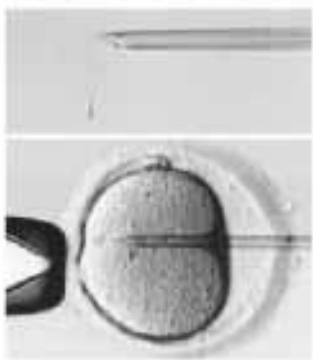
Во многих случаях, когда оплодотворение естественным путем невозможно (например, при отсутствии или непроходимости маточных труб, гормональных нарушениях, мужском бесплодии), метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — единственный способ для супружеской пары завести своего ребенка. При ЭКО те события, которые происходят с эмбрионом в течение первых суток развития — от оплодотворения до формирования бластоцисты (см. рис. 6) проходят не в теле матери, а в эмбриологической медицинской лаборатории. Затем эмбрионы пересаживают в матку, где они и развиваются в течение всего остального срока беременности.

Появлению этой современной медицинской технологии предшествовал практически целый век научных исследований. Техническая возможность оплодотворения яйцеклеток *in vitro*, а также трансплантации доимплантационных эмбрионов в матку была показана еще в конце XIX — начале XX в. Вальтер Хип (V. Heape, 1890) успешно переносил эмбрионы от одной породы кроликов самкам другой породы. В 1907 г. В. С. Груздев осуществлял опыты по искусственному оплодотворению, вводя в яйцеводы самок кроликов смесь яйцеклеток и сперматозоидов. Важным этапом в развитии методов ЭКО стала разработка специальных питательных сред для поддержания жизнеспособности половых клеток *in vitro*, их оплодотворения и культивирования ранних зародышей. Был проделан долгий путь от использования минимальных солевых растворов с добавлением сыворотки крови до разработки высокоочищенных нетоксичных стерильных сред, содержащих все необходимые для развития зародышей элементы.

В 1934 г. О. В. Красковская успешно оплодотворила *in vitro* яйцеклетки кролика, а в 1944 г. американские эмбриологи Дж. Рок и М. Менкин сообщили об оплодотворении *in vitro* яйцеклетки человека и развитии эмбриона до двух бластомеров. Но только



А



Б

Рис. 11. Установка для введения сперматозоида в ооцит

А. Микроскоп с манипуляторами, при помощи которых эмбриолог управляет движениями микроинструментов.
Б. Микрофотографии инъекции сперматозоида в яйцеклетку. Выбранный для инъекции сперматозоид засасывают в стеклянную микропипетку и вводят в ооцит, который зафиксирован на присоске

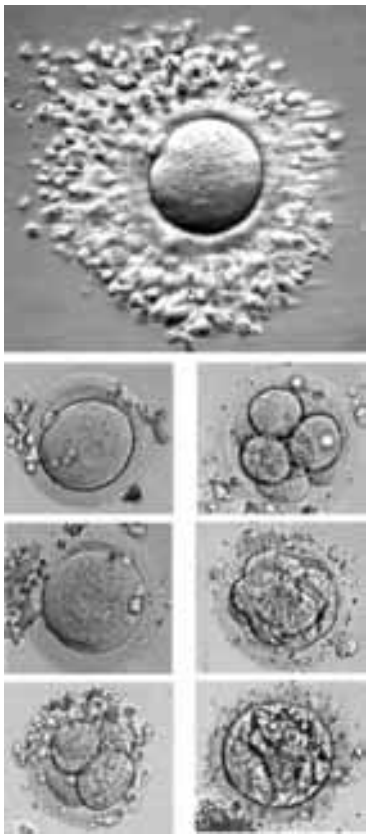


Рис. 12. Ооцит человека (А) и эмбрионы человека (Б), полученные в результате экстракорпорального оплодотворения

в 1959 г. родились животные, оплодотворение которых произошло *extra corpora*, когда М. Чанг перенес эмбрионы кролика, полученные в пробирке, самке для дальнейшего вынашивания.

После этого в 60-х гг. прошлого века интересы исследователей были направлены на изучение возможности искусственного оплодотворения у других лабораторных и сельскохозяйственных животных. Разрабатываемые методики включали способы выделения и концентрирования сперматозоидов, получения

зрелых яйцеклеток, оплодотворения яйцеклеток *in vitro*, культивирования доимплантационных эмбрионов, трансплантации эмбрионов генетической или суррогатной матери. Разрабатывались подходы гормональной стимуляции для получения большого количества яйцеклеток, для подготовки матки к трансплантации и вынашиванию эмбрионов.

Еще в середине 50-х гг. XX в. была высказана идея о применении экстракорпорального оплодотворения для лечения бесплодия у человека. В 1968 г. начали совместно работать английские ученые — эмбриолог Роберт Эдвардс и гинеколог Патрик Стептоу. Результатом их работы стало сообщение 25 июля 1978 г. о рождении Луизы Браун — первого в мире «ребенка из пробирки». Первый российский «ребенок из пробирки» Елена Донцова на 8 лет младше Луизы Браун. Она родилась 7 февраля 1986 г., о чем сообщила московская лаборатория клинической эмбриологии Центра акушерства и гинекологии РАМН под руководством профессора Б. В. Леонова. А в 2007 г. Елена Донцова сама родила ребенка, зачатого естественным путем, в той самой клинике, где сама появилась на свет 21 год назад.

Еще 10—15 лет назад метод ЭКО мог помочь завести ребенка только в случае женского бесплодия. Ооциты женщины помещали в каплю питательной среды и добавляли к ним каплю суспензии сперматозоидов мужа. Но в случае мужского бесплодия, если нарушены подвижность и строение сперматозоидов или если сперматозоидов слишком мало, они не могут сами проникнуть в ооцит, и оплодотворения не наступает. В настоящее время на помощь таким супружеским парам приходят методы микрохирургии. На рисунке 11А показана установка для введения сперматозоида в яйцеклетку. Под микроскопом с помощью специального микроманипулятора эмбриолог ловит за хвостик самый лучший сперматозоид (рис. 11Б) и стеклянным микрокапилляром инъецирует его в цитоплазму ооцита. Этот метод называется ИКСИ (от англ. *ICSI — intracytoplasmic sperm injection*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих странах мира сейчас существуют тысячи медицинских клиник, проводящих лечение бесплодия методом ЭКО. В России такие клиники работают во многих крупных городах, только в Москве их более двадцати. Сейчас в мире живет более 2 млн человек, родившихся после процедуры ЭКО. На рисунке 12 представлены фотографии ооцита и фотографии эмбриона на стадиях зиготы, дробления, морулы и бластоцисты: более 2 млн человек могут вставить в фотоальбом именно такую свою первую фотографию и показать своим друзьям, как начиналась их жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоусов Л. В.* Основы общей эмбриологии. М.: Наука, 2005.
2. *Валькович Э. И., Батюто Т. Д., Кожухарь В. Г.* Общая и медицинская эмбриология. Ростов н/Д: Феникс, 2008.
3. *Голиченко В. А., Иванов Е. А., Никерясова Е. Н.* Эмбриология. М.: Издательский центр «Академия», 2004.
4. *Гилберт С.* Биология развития. В 3 т. М.: Мир, 1993, 1994, 1995.
5. *Данилов Р. К., Боровая Т. Г.* Общая и медицинская эмбриология. СПб.: Спец. лит., 2003.
6. *Дыбан А. П.* Раннее развитие млекопитающих. Л.: Наука, 1988.
7. *Захарова Е. Е., Семенова М. Л., Кошелева Н. В.* «Дети из пробирки»: экстракорпоральное оплодотворение // Биология в школе. 2005. № 6. С. 10—15.
8. *Карлсон Б.* Основы эмбриологии по Пэттену / пер. с англ. М.: Мир, 1983.
9. *Кузмичев Л. Н., Кулаков В. И., Леонов Б. В.* Экстракорпоральное оплодотворение. Отбор, подготовка и тактика ведения больных. М.: Мир, 2001.
10. *Кулаков В. И., Леонов Б. В.* Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Теоретические и практические подходы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2000.
11. Интернет-ресурсы: http://embryology.med.unsw.edu.au/
12. Интернет-ресурсы: http://www.visembryo.com/baby/index.html

БОЛЬ И БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Д. М. Иванова

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных

Боль — защитная реакция организма, выработанная и сохраненная в процессе эволюции как сигнал о грозящей опасности. Ощущение боли очень часто вызывает реакцию, схожую со страхом или агрессией, т. е. с теми эмоциями, которые заставляют человека или животное разрешить ситуацию, угрожающую жизни или здоровью его организма. Физиологическая роль боли — защитная. Она состоит в предупреждении организма о реальной или потенциальной опасности его повреждения. Болевой сигнал обеспечивает мобилизацию защитных сил организма и защиту затронутого болью органа. Ответ на боль проявляется как «уходом» от повреждающего фактора (например, отдергивание обожженной руки), так и действиями, направленными на ликвидацию последствия повреждения (самостоятельная попытка окунуть обожженную руку в холодную воду, слезоточивость при попадании моющих средств в глаза и т. п.). Организм нуждается в мобилизации местных факторов защиты, в частности, происходит активация системы фагоцитоза, изменяется центральное и периферическое кровообращение (сосуды могут расширяться и сужаться) и др.

Вот более полное определение болевой чувствительности: «Боль — особый вид чувствительности, связанный с действием патогенного раздражителя и характеризующийся субъективно неприятными ощущениями, а также существенными изменениями в организме, вплоть до серьезных нарушений его жизнедеятельности и даже смерти. Боль представляет собой симптом большинства острых и хрониче-

ских заболеваний, сложный психологический и физиологический феномен, вызывающий взаимосвязанные реакции на разных уровнях организма. Движения и эмоциональные переживания, связанные с болью, во многом определяются центральными анальгетическими (обезболивающими) системами мозга, каналами передачи «болевой» и «неболевой» чувствительности, эмоциональной настроенностью человека на восприятие боли, его личностными особенностями индивидуальных реакций». Судя по этому определению, вовсе не все люди обладают одинаковой болевой чувствительностью. Существует некоторый процент людей, которые не чувствуют боли и в результате часто получают серьезные травмы в виде ожогов или порезов.

КОМПОНЕНТЫ БОЛИ

В отличие от других видов ощущения, боль — это нечто большее, чем простое ощущение, болевая реакция складывается из нескольких разных компонентов. В зависимости от ситуации такие компоненты проявляются в разной степени.

Сенсорный компонент боли состоит в том, что организм может установить место возникновения боли; время ее начала и окончания, интенсивность болевого ощущения.

Аффективный компонент. Любое сенсорное ощущение (тепло, звук текущей воды и т. п.) может не вызывать никаких эмоций, а может вызывать удовольствие или неудовольствие. Болевое ощущение всегда сопровождается возникновением эмоций и всегда неприятных.

Вегетативный компонент боли проявляется в том, что сильное болевое ощущение вызывает ряд реакций внутренних органов (тошнота, сужение или расширение сосудов, учащение сердцебиений и т. п.) по механизму врожденного рефлекса.

Двигательный компонент проявляется в том, что организм стремится устранить действие болевого раздражителя (рефлекс избегания, рефлекс защиты). Двигательная реакция нередко развивается еще до того, как произойдет осознание боли.

ТЕОРИИ БОЛИ

В настоящее время существует две основные теории боли.

Теория интенсивности основана на том, что болевое ощущение могут вызывать самые разнообразные раздражители, если они достаточно сильны. Согласно этой теории, боль возникает тогда, когда степень возбуждения обычного сенсорного рецептора (фото-, термо-, механорецептора) достигает определенного критического уровня. При этом рецептор генерирует последовательность (паттерн) нервных импульсов, которая отличается от той, которая наблюдается при действии слабых раздражителей. Эта специфическая последовательность нервных импульсов распознается центральной нервной системой, и возникает ощущение боли. Соответственно, восприятие боли является функцией всех типов рецепторов.

Теория специфичности основана на наблюдении, что болевая чувствительность не распределена по коже равномерно — боль может возникнуть при стимуляции только определенных точек. Согласно этой теории, существуют специализированные рецепторы, которые возбуждаются только интенсивными стимулами, повреждающими или грозящими повредить ткани и клетки.

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место. Все остальные анализаторы в качестве адекватного раздражителя имеют определенный физический или химический фактор (тепловой, тактильный, обонятельный), который улавливается специализированными органами чувств. Для боли же нет единого универсального раздражителя; боль вызывается разнообразными факторами.

МЕХАНИЗМ ОЩУЩЕНИЯ БОЛИ

Болевые рецепторы. Сенсорные сигналы, поступление которых в мозг приводит к болевым ощущениям, называют ноцицептивными (от лат. *noceo* — повреждаю). Нервные окончания, при возбуждении которых человек ощущает боль, называют болевыми рецепто-

рами (ноцицепторами). Болевые рецепторы расположены в организме весьма неравномерно. Они как сетью опутывают кожный покров, их много в оболочках внутренних полостей (плевральной, брюшной, полости черепа), в полых и других органах (печень, почки, эндокринные железы). Некоторые ткани, например роговица, снабжены только волокнами данного типа. В меньшем количестве они присутствуют в толще мышц и сухожилий. Болевых рецепторов совершенно нет в толще мозговой ткани и в хрусталике глаза.

Простейший ответ на болезненный стимул происходит рефлекторно. Это значит, что импульсы доходят только до спинного мозга, который и отдает быстрое распоряжение. Если кто-то, идя босиком, вдруг наступит на колючку, импульсы от рецепторов стимулируют рефлекс сгибания, и поврежденная нога поднимается. Другие ветви чувствительных нервных волокон, идущих от болевых рецепторов, через контакты (синапсы) со вставочными нейронами (интернейронами) передают информацию по восходящим путям в головной мозг для ее обработки. Но на уровне спинного мозга рефлекс часто происходит еще до того, как головной мозг зарегистрирует болевые сигналы, т. е. до того, как человек осознает боль.

Болевые рецепторы, находящиеся в коже, возбуждаются при порезах, ушибах, прикосновении чего-нибудь горячего, под действием химических веществ, образующихся в ткани при ее разрушении, и в случае прекращения нормальной циркуляции крови в каком-либо участке тела.

Выделяют три основных типа болевых раздражителей:

— физические (механическая травма, температурные воздействия, высокая доза ультрафиолета, электрический ток);

— химические (попадание на кожу или слизистые оболочки сильных кислот, щелочей, окислителей);

— биологические (высокая концентрация биологически активных веществ: кининов, гистамина, серотонина).

В большинстве своем болевые рецепторы являются неспецифическими, т. е. отвечают на разрушительные стимулы различной природы. Они сигнализируют не только о наличии таких стимулов, но также о месте их воздействия и интенсивности.

Функция большинства болевых рецепторов, находящихся внутри тела, мало изучена. Известно, например, как работают легочные рецепторы, которые сигнализируют о застойных явлениях в легких или о присутствии частиц пыли. Рецепторы в желудке реагируют на изменение кислотности желудочного сока. Другие рецепторы, по-видимому, возбуждаются веществами, образующимися внутри тела — такими, например, как химические продукты, вызывающие мышечную боль.

Передача сигналов в головной мозг. Сообщения о боли идут в головной мозг по двум различным путям. Один из них — это система быстропроводящих волокон, активация которых дает ощущение острой боли. Другой путь — система медленно проводящих нервных отростков, при возбуждении которых возникает ноющая боль. В связи с этим различают *эпикритическую боль* («болевая чувствительность», «быстрая, предупредительная»), появляющуюся в результате воздействия раздражителей малой и средней силы. При действии сильных и «масштабных» источников разрушения возникает *протопатическая боль* («медленная», «древняя»). Обычно наблюдается сочетанная боль (и эпикритическая, и протопатическая), что позволяет организму точно оценить характер, локализацию и силу воздействия. И болевые рецепторы, и проводящие их волокна являются отростками нейронов спинномозговых ганглиев. Аксоны этих нейронов входят в спинной мозг через задние корешки.

Далее волокна «быстрого» пути направляются в таламус (верхняя часть промежуточного мозга), здесь они образуют синаптические соединения с волокнами, идущими к сенсорным и двигательным областям коры больших полушарий. Эта система позволяет точно различать, где находится повреждение, насколько оно серьезно и в какой момент произошло.

Волокна «медленного» пути идут к ретикулярной формации — центральной части продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Ретикулярная формация получает сенсорные сигналы по разным путям и действует как своего рода фильтр, пропуская только ту информацию, которая является новой или необычной. Болевая информация идет из ретикулярной формации в гипоталамус, а также в миндалину — ядро в лимбической системе — и структуры больших полушарий, связанные с эмоциональным восприятием боли.

«Быстрая» система может выполнять функцию предупреждения, немедленно доставляя информацию о повреждении, его размерах и месте. Неприятная ноющая боль, характерная для «медленной» системы, как бы постоянно напоминает мозгу о повреждении, заставляет обращать на него внимание, ограничивая в связи с этим обычную деятельность.

Более быстрая система практически не окрашена эмоциями. Более медленная система, как уже было сказано, позволяет получившему травму человеку приписать своим ощущениям те или иные качества. По-видимому, к эмоциональной окраске боли имеют отношение не только лимбическая система, но и префронтальная кора. Наше восприятие боли, очевидно, включает как само ощущение боли, так и нашу эмоциональную реакцию на это ощущение. Больные, перенесшие фронтальную лоботомию — операцию, при которой перерезаются связи между лобными долями и таламусом, редко жалуются на сильную боль или пьют болеутоляющее лекарство. После операции они обычно продолжают чувствовать боль, но говорят, что она их «не беспокоит».

ХИМИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА И ТОРМОЖЕНИЕ БОЛИ

Для того чтобы болевая информация достигла головного мозга, ее нужно передать по цепочке нейронов от одного к другому. Важное синаптическое переключение при передаче болевых импульсов в головной мозг происходит в тех участках спинного мозга, которые называют задними рогами. Многие

волокна, идущие от болевых рецепторов, здесь образуют синапсы с другими нейронами. Электрические разряды этих нейронов в ответ на боль гораздо выраженнее, чем разряды единичных болевых рецепторов. По-видимому, в задних рогах сходятся волокна от большого количества рецепторов медленного проводящего пути. Кроме того, для нейронов задних рогов характерна продолжительная и повышенная активность после прекращения болевой стимуляции. Это явление навело исследователей на мысль, что здесь функционирует некий нейромедиатор (химическое вещество, с помощью которого передаются сигналы в нервной системе), обладающий длительным сроком действия. В результате изучения болевой передачи в аксонах, входящих в задние рога спинного мозга, был обнаружен пептид (короткий фрагмент белка), названный *веществом P* (от англ. *pain* — боль). Это специализированный медиатор, передающий сигналы от периферических болевых рецепторов в центральную нервную систему.

К счастью, наша нервная система не только вырабатывает вещество, передающее болевые сигналы, но и снабжает нас «противоядиями» — веществами, снимающими боль. В 1972 г. исследователям, изучавшим биологическую основу наркомании, удалось довольно точно описать в мозгу животных и человека механизмы, с которыми связано специфическое воздействие опия и его производных — морфина и героина. Оказалось, что это воздействие реализуется через особые чувствительные белковые молекулы, расположенные на нервных клетках, — так называемые опиоидные рецепторы. Существование таких рецепторов, очевидно, обусловлено тем, что какие-то сходные с морфином вещества вырабатываются в самом организме и служат нейромедиаторами либо гормонами. И действительно, позже был обнаружен ряд таких «естественных опиатов», которые были названы эндорфинами (сокращение слов «эндогенные морфины»).

Полагают, что эндорфины и опиаты (такие как морфин, кодеин) действуют сходным образом, контролируя восприятие боли. Болевой стимул вызывает передачу импульсов в спинной мозг — по

описанному выше «медленному» пути. Волокна этого пути содержат вещество Р и в синапсах с клетками задних рогов спинного мозга выделяют этот медиатор. Вещество Р возбуждает чувствительные к нему нейроны, которые начинают посылать болевые сигналы в головной мозг. Однако в задних рогах имеются также эндорфинсодержащие клетки, которые тормозят высвобождение вещества Р. В результате «болевой» нейрон подвергается более слабой стимуляции, головной мозг получает меньше болевых импульсов, и мы меньше чувствуем боль.

Конечно, эндорфинсодержащие нейроны и опиатные рецепторы существуют и в других участках нервной системы. Один из таких участков тоже лежит на пути медленной передачи болевой информации в головном мозге. Это область центрального серого вещества среднего мозга. Инъекции морфина непосредственно в эту область уменьшают боль. Электрическая стимуляция центрального серого вещества вызывает выброс эндорфинов и тоже приносит облегчение. Стимуляцию с помощью вживленных электродов уже пробуют использовать в клинике при болях, которые не поддаются никакому другому лечению.

Исследователи смогли изучить действие как синтетических, так и природных опиатов, используя препарат налоксон. Форма молекулы налоксона позволяет ему блокировать опиатные рецепторы. Если налоксон заблокировал рецепторы, ни опиаты, ни эндорфины уже не могут их активировать. Поэтому торможение выброса болевых нейромедиаторов становится невозможным.

Исследователи, изучавшие клетки центрального серого вещества среднего мозга и их способность тормозить передачу болевых сигналов, впервые произвели электрическую стимуляцию этой области у лабораторных мышей. Оказалось, что мыши становились относительно нечувствительными к боли при помещении их на горячую поверхность; по крайней мере, они не убегали прочь. При введении налоксона до электростимуляции опытные мыши по сравнению с контрольными животными проявляли большую чувствительность к боли от прикосновения к

горячему. Таким образом, с помощью налоксона было установлено, что электрическая стимуляция центрального серого вещества ведет к выделению эндорфинов: налоксон блокировал рецепторы, к которым в противном случае присоединялись бы эндорфины. Дальнейшее исследование подтвердило, что клетки этой области содержат большие количества «эндогенных опиатов» — эндорфинов.

Используя наркотические препараты с радиоактивной меткой, удалось выявить большое количество опиатных рецепторов в лимбической системе. Поскольку восприятие боли включает как само ощущение боли, так и эмоциональную реакцию на это ощущение, открытие таких рецепторов в лимбической системе несет важную информацию о механизмах эмоций. Эйфория, которой хотят достичь наркоманы, употребляющие морфин или героин, вероятно, возникает в результате связывания наркотиков с опиатными рецепторами лимбической системы. Тот факт, что морфин, героин и эндорфины взаимодействуют с одними и теми же белковыми молекулами, позволяет предположить, что эндорфины играют роль и в тех разновидностях эмоций, которые не имеют прямого отношения к боли.

Роль эндорфинов в регулировании чувства боли кажется совершенно ясной. Хотя восприятие боли необходимо для того, чтобы предупреждать об опасности, грозящей мягким тканям и костям, постоянная сильная боль может полностью вывести нас из строя. Эндорфины регулируют степень боли, которую мы ощущаем, что дает нам возможность прервать контакт с источником боли и принять необходимые меры, если произошло повреждение ткани.

БОЛИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Боль может носить как физиологический, так и патологический характер. При поражении или нарушении функции нервной системы на любом уровне, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий, возникает болевой синдром, который называют нейропатической болью.

Нейропатические боли часто возникают при диабете и алкоголизме, а также как осложнение у 70% больных с опоясывающим герпесом. Другие типичные примеры нейропатической боли — постинсультная центральная боль, невралгия тройничного нерва, болевой синдром при рассеянном склерозе, поражении спинного мозга, фантомные боли.

Нейропатическая боль имеет некоторые особенности. Прежде всего она сопровождается специфическими чувствительными расстройствами: *гиперестезией* (общее снижение порога чувствительности, что приводит к резкому повышению восприимчивости даже очень слабых раздражителей), *гипералгезией* (аномально высокая чувствительность организма к болевым стимулам), *дизестезией* (извращение чувствительности, например, тепло воспринимается как боль или холод), *парестезией* (ощущения онемения кожи, «ползания мурашек» и др.). Характерно такое явление, как *аллодиния* — боль в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает боли. Больной испытывает сильную боль при малейшем физическом контакте, от «дуновения ветра». В зависимости от факторов физического воздействия выделяют температурную и механическую аллодинию. Механическая аллодиния, в свою очередь, может быть статической (давление на фиксированную точку кожи) и динамической (воздействие движущихся стимулов, например, пальца или кисточки).

В науке о болях, кроме того, выделяют таламическую и фантомную боли, а также каузалгии.

Таламическая боль (таламический синдром) характеризуется преходящими эпизодами сильных, трудно переносимых болей; ощущение боли сочетается с вегетативными, двигательными и психоэмоциональными расстройствами. Причина — повреждение нейронов таламуса и образование в нем очагов патологического возбуждения.

Фантомная боль — это боль в отсутствующей части тела, например в конечности после ее ампутации. Диапазон болевых ощущений колеблется от жжения

и зуда до выраженных колик. Фантомная боль наблюдается более чем у $^2/_3$ пациентов после ампутации конечностей. Причина ее — раздражение перерезанных при ампутации нервов, на концах которых образуются утолщенные участки (ампутационные невромы), содержащие переплетение (клубок) регенерируемых аксонов. Раздражение нервного ствола или невромы (например, при надавливании в области культи, сокращении мышц конечности, воспалении, образовании рубцовой ткани) вызывает приступ фантомной боли.

Каузалгия — приступообразная боль в области поврежденных нервных стволов под действием различных раздражителей (гравитация, тепло, холод, психоэмоциональный стресс). Каузалгия возникает вследствие патологического повышения чувствительности ноцицепторов в зоне повреждения нервных стволов.

ПСИХОГЕННАЯ БОЛЬ

Утверждение, что боль может быть исключительно психогенного происхождения, является спорным. Широко известно, что личность человека формирует болевое ощущение. Оно усилено у истерических личностей, и более точно отражает реальность у пациентов неистероидного типа. Однако при истерии возможна, наоборот, и полная утрата болевой чувствительности.

Люди различных этнических групп отличаются по восприятию послеоперационной боли. Пациенты европейского происхождения отмечают менее интенсивную боль, чем американские негры или латиноамериканцы. У них также отмечается низкая интенсивность боли по сравнению с азиатами, хотя эти отличия не очень значительны.

Любое хроническое заболевание или недомогание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение личности. Боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые сами увеличивают восприятие боли.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ВОСПРИЯТИЕ БОЛИ

Восприятие боли, как и большинство аспектов деятельности мозга, носит сложный характер. Оно различно и у разных людей, и у одного и того же человека в зависимости от времени. Болевое ощущение зависит отчасти от физиологического состояния организма. Чувствительность к боли варьирует в широких пределах. С одной стороны, встречаются, хотя и редко, люди, которые никогда не чувствуют боли, а с другой — есть люди (возможно, те, у которых по каким-то причинам образуется недостаточное количество эндорфинов), которые чувствуют сильную боль даже от самого слабого удара или царапины. Интересный факт обнаружили американские ученые несколько лет назад. Выяснилось, что рыжеволосым пациентам требуется на 20% больше анестезии. Врачи уверены в том, что гены, отвечающие за рыжий цвет волос, связаны с формированием болевой чувствительности.

Кроме физиологических различий на восприятие боли влияет и прошлый опыт, то значение, которое человек придает воздействию, вызывающему боль, а также такие текущие психологические факторы, как сосредоточенность, тревога, внушение.

Несомненно, на восприятие боли человеком влияет усвоение культурных, социальных традиций. Например, в некоторых обществах роды не рассматривают как событие, которого следует бояться; женщина занимается своими делами почти до самого момента родов и вновь возвращается к своим обязанностям спустя несколько часов после того, как родился ребенок. В других обществах женщину настраивают на ожидание ужасной боли, и она действительно испытывает ее, как если бы роды были тяжелой болезнью. Подготовка к «естественным родам» по методу Ла Маза основана на предпосылке, что женщина в большинстве западных культур воспитана в страхе перед родовыми муками. Этот страх вызывает изменения в мышечном тонусе и способе дыхания, что затрудняет процесс родов и делает его еще болезненнее. Метод Ла Маза состоит в том, что женщину учат управлять дыханием и проводят уп-

ражнения для тренировки тазовых мышц. Кроме того, женщине объясняют весь процесс родов, чтобы она знала, чего ей ожидать. Таким образом, обучение, связанное с работой высших областей коры, может изменить ощущение боли, подобно тому, как оно изменяет эмоции.

У животных научение тоже может видоизменять отношение к боли. В серии опытов, проведенных еще в начале XX в., И. П. Павлов давал собакам пищу сразу после электрического удара — стимула, который исходно вызывал у них сильную оборонительную реакцию. В результате животные переставали проявлять признаки ощущаемой боли. Вместо этого они сразу же начинали выделять слюну и махать хвостом.

Во время Второй мировой войны врач Г. К. Бехер, изучавший восприятие боли, заметил, что солдатам, раненным в бою, значительно реже требовался морфин, чем гражданским лицам, выздоравливавшим после операции. Бехер писал, что раненый солдат испытывал «облегчение, благодарность судьбе за то, что ему удалось уйти живым с поля боя, даже эйфорию; для гражданских лиц серьезная хирургическая операция — это источник депрессии и пессимизма». Таким образом, значение, которое человек придает телесной травме, может оказывать глубокое влияние на степень ощущаемой им боли.

Даже простое внушение может изменить восприятие боли. Если испытуемым давать в качестве обезболивающего средства нейтральное вещество — таблетки или инъекции сахара или соли, то у трети больных, независимо от их социального статуса и культурного уровня, боль действительно уменьшается. Ожидание облегчения, по-видимому, вызывает секрецию эндорфинов.

Накопленные в последнее время данные указывают на то, что в организме существуют механизмы облегчения боли, отличные от системы эндорфинов. Первое исследование в этом направлении было проведено сравнительно недавно Д. С. Мейером. Он изучил воздействие гипноза (мощной формы внушения) и установил, что гипноз создает защиту от боли, не блокируемую налоксоном. Мейер высказывает пред-

положение, что гипноз действует через посредство каких-то неопиоидных механизмов снятия боли, в которых участвуют высшие уровни нервной системы, познавательные процессы и память.

Возможно, этот способ устранения боли используют бегуны на длинные дистанции или футболисты, которые благодаря концентрации внимания на конечной цели способны игнорировать или подавлять боль. Исследование этих механизмов в настоящее время только начинается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль не является эмоцией, но болевые ощущения, несомненно, вызывают эмоциональную реакцию. Подобно эмоции, боль обычно побуждает организм к действию. Так же как страх заставляет вас обороняться или спасаться бегством, боль сигнализирует вам, что необходимо что-то сделать, чтобы прервать контакт с потенциально опасным объектом, или принять надлежащие меры, если уже произошло повреждение какой-то части тела. Боль чрезвычайно важна в медицине — именно она, лишая человека покоя, приводит его к врачу. Болевые ощущения нередко бывают одним из первых, а иногда и единственным проявлением заболевания, позволяющим врачу поставить диагноз, определить тяжесть болезни и назначить необходимые лечебные мероприятия. Однако не всегда тяжесть заболевания соответствует интенсивности болевых ощущений. Часто серьезные поражения внутренних органов не сопровождаются болевыми ощущениями и, напротив, нередко сильнейшие болевые ощущения возникают при совершенно ничтожных и не опасных поражениях. Тем не менее никогда не следует пренебрегать собственными болевыми ощущениями, рассчитывая, что боль пройдет и утихнет самостоятельно. Прислушиваясь к своему организму, к собственным болевым ощущениям, мы можем вовремя остановить начавшееся заболевание и сохранить собственное здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевой синдром / под ред. В. А. Михайловича, Ю. Д. Игнатова. Л.: Медицина, 1990.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А. М. Вейна. М.: Медицина, 2001.
3. *Блум Ф., Лейзерсон А., Ховстедер Л.* Мозг, разум и поведение. М.: Мир, 1988.
4. *Данилов А. Б.* Габапентин в лечении нейропатической боли // Клин. фармакол. и терапия. Т. 13. № 4. 2004.
5. *Кассиль Г. Н.* Наука о боли. М.: Наука, 1975.
6. *Литвицкий П. Ф.* Боль. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
7. Послеоперационная боль: Руководство / под ред. Ф. М. Ферранте, Т. В. Бонкора. М.: Медицина, 1998.
8. *Шухов В. С.* Боль: механизмы формирования, исследование в клинике. М.: Союзмединформ, 1990.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

И. А. Оршанский

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биоинформатики и биоинженерии

ВВЕДЕНИЕ

Ученые изучают биологические процессы самых разных типов. Можно наблюдать за ростом растения, полетом птицы, образованием загара на коже. Все процессы, которые доступны для исследования без использования специальных приборов, называют макроскопическими. Большинство из них достаточно хорошо описаны.

Гораздо тяжелее изучать процессы, происходящие с отдельными клетками живых организмов: деление клеток дрожжей, перемещение бактерий в капле воды; а также процессы, идущие внутри клеток, взаимодействие отдельных ее частей. Но в современной науке эта проблема решается — создаются все более и более мощные микроскопы, разрабатываются новые технологии окрашивания клеток и т. п.

Но практически невозможно наблюдать самые базовые процессы, лежащие в основе как макро-, так и микроскопических явлений. Речь идет о взаимодействии молекул. Ведь именно молекулы, являясь структурными кирпичиками организмов, обеспечивают все процессы в мире живого. Хотя на данном этапе развития современной науки существуют такие устройства, как туннельные микроскопы, позволяющие разглядеть отдельные атомы, и ЯМР[1]-спектро-

[1] ЯМР — ядерно-магнитный резонанс, один из наиболее современных и информативных методов изучения строения и поведения молекул.

метры, способные определять положение атомов в молекуле, они не дают нам полной картины. Эти технологии требуют долгой и сложной подготовки образцов и применимы далеко не для всех молекул.

И здесь на помощь ученым приходят методы молекулярного моделирования. Исследуя не сами молекулы, а их модели, построенные достаточно точно, можно получить много полезной информации, которую в дальнейшем возможно проверить и применить на практике. К основным методам молекулярного моделирования относят моделирование по гомологии, метод Монте-Карло, а также метод молекулярной динамики.

Главным объектом молекулярного моделирования являются белки, поскольку именно с ними связано осуществление большинства функций клетки и организма в целом.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПО ГОМОЛОГИИ

Часто случается так, что с помощью различных биохимических методов становится ясной первичная структура (последовательность аминокислот) неизвестного белка. Но для того чтобы понять механизм его работы, этой информации недостаточно: нам необходимо также знать, какую пространственную структуру (конформацию) образует белок. В том случае, если по своей аминокислотной последовательности белок похож на один или несколько белков с известными свойствами, становится возможным применить метод моделирования по гомологии.

Суть этого метода заключается в том, что трехмерная структура неизвестного белка строится по подобию (гомологии) со сходными белками. Это процесс довольно сложный и происходит в несколько этапов.

Выравнивание последовательностей

Для выполнения выравнивания используют аминокислотные последовательности исследуемого белка и белков с известной трехмерной структурой.

Сравнение производят с помощью специальных компьютерных программ по выравниванию последовательностей. Но для того чтобы можно было проводить сравнение, нужно иметь эти известные последовательности. Чтобы не приходилось заново определять аминокислотные последовательности (что требует много времени и использования сложного дорогостоящего оборудования), были придуманы банки данных белковых последовательностей. В них хранятся аминокислотные последовательности многих тысяч белков. Все эти банки данных доступны для любого человека через Интернет. Самой известной и самой обширной является швейцарская база данных SwissProt. Она доступна по адресу www.ebi.ac.uk/swissprot/access.html.

Программа сравнивает аминокислотные последовательности и находит в них участки с одинаковым порядком аминокислот.

Аминокислоты по их свойствам можно разделить на несколько групп:

— нейтральные неполярные алифатические (глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин);

— нейтральные неполярные ароматические (фенилаланин, тирозин, триптофан);

— нейтральные полярные (серин, треонин, цистеин, аспарагин и глутамин);

— положительно заряженные (лизин, аргинин и гистидин);

— отрицательно заряженные (аспарагиновая и глутаминовая кислоты).

Отдельно выделяют аминокислоту пролин.

Программа, осуществляющая выравнивание, сравнивая аминокислоты, разделяет их на три части: одинаковые аминокислоты, аминокислоты, относящиеся к одной группе, и разные аминокислоты.

Примерное построение модели

Как известно, первичная структура белка полностью определяет его трехмерное строение. На основании этого и проводится построение модели.

Используя части последовательностей, попавшие в первую или вторую группу, строится примерная модель, основанная на координатах атомов. Затем на эту модель как бы надевается аминокислотная последовательность самого белка. При этом между кусками с совпадающей структурой непременно будут располагаться участки, состоящие из «неправильных» аминокислот. В этом случае используют лишь координаты атомов, общих для любых аминокислот, а именно атомов углерода и азота, образующих пептидную связь — ковалентную связь между двумя соседними аминокислотами. Другие же атомы аминокислот (входящие в состав радикалов) располагаются так, как они располагались бы в отдельной аминокислоте.

Оптимизация модели

Полученная пространственная модель молекулы белка в общем отражает реальную структуру в тех участках, которые построены по гомологии. Но расположение атомов «неправильных» аминокислот может существенно отличаться от реального. Поэтому для построения адекватной модели требуется ее оптимизация, или улучшение.

Для оптимизации применяют различные подходы, но наиболее часто используют методы Монте-Карло и молекулярной динамики.

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О КОНФОРМАЦИЯХ И ЭНЕРГИИ

Трехмерную пространственную структуру какого-нибудь полимера, например белка, называют конформацией. Одни конформации более стабильны, другие — менее. Основной характеристикой, определяющей стабильность конформации, является энергия белка в данном состоянии. Белок, как и любая молекула, всегда стремится принять конформацию с минимальной энергией. Такое поведение легко понять на примере камня или другого тяжелого предмета, брошенного в воду. Камень постепенно погружается на дно и, достигнув его, приобретает минимальную потенциальную энергию.

У каждого из биополимеров может быть несколько конформаций. Если рассмотреть тот же пример с камнем, то, в случае неровного дна, он может свалиться в разные ямы, тем самым оказаться на разной глубине. Различным конформациям соответствуют разные состояния белка. Например, для белков-каналов, встроенных в мембраны клеток, одна конформация может соответствовать открытому, а другая — закрытому состоянию. Стабильность молекулы определяется не только уровнем энергии разных состояний, но и высотой так называемого энергетического барьера между ними. Вернемся опять к примеру с камнем. Допустим, что камень небольшой, а в водоеме периодически пробегают волны, которые задевают камень. Если он лежит в пологой ложбинке, то какая-нибудь волна может подхватить его и, перекинув через холмик, бросить в другую ямку. Если та окажется глубже, то достать камень будет сложнее.

В терминологии молекулярного моделирования «дно» называют поверхностью потенциальной энергии, «углубления» в нем — потенциальными ямами, «холмики» — потенциальными барьерами. Переход из одной потенциальной ямы в другую, приводящий к изменению конформации, называют конформационным переходом.

Чаще всего построенная по гомологии молекула напоминает камень, который положили на один из холмиков очень неровного дна. Методы молекулярной динамики и Монте-Карло позволяют нам найти наиболее «глубокие» потенциальные ямы, соответствующие конформациям с минимальной энергией.

МЕТОД МОНТЕ-КАРЛО

Чтобы представить себе, что такое метод Монте-Карло, придется опять обратиться к аналогиям. Представим себе разветвленную цепочку, состоящую из шариков, соединенных между собой жесткими стержнями. Это и будет простейшая модель молекулы. Если поместим эту цепочку в вязкую среду, плотность которой будет равна плотности цепочки,

то она займет в этой среде некий объем, образовав трехмерную структуру — конформацию. Поворачивая части «молекулы» вдоль стержней, мы будем изменять конформацию. Если теперь мы сможем, неважно каким образом, измерять энергию нашей «молекулы» после каждого поворота, то получим иллюстрацию метода Монте-Карло.

Идеальным вариантом для определения самой низкоэнергетической конформации был бы перебор всех возможных вариантов (поворотов вокруг стержней), измерение энергии в каждом случае и в итоге — выбор нужной конформации. Однако на данный момент с такой задачей не могут справиться даже сверхмощные компьютеры. Чтобы объяснить, почему это так, сделаем оценку временных затрат на проверку всех конформаций.

Допустим, мы будем поворачивать части молекулы вокруг каждой связи на 3,6 градуса (это очень большое значение — часто для молекул могут быть важны даже десятые доли градуса). Тогда, чтобы сделать полный оборот, нам потребуется $^{360}/_{3,6} = 100$ поворотов. Если у нас связей хотя бы сто (даже в небольшом белке их число измеряется тысячами), то всего нам потребуется 100^{100} поворотов. Если на каждый поворот компьютер тратит около 10^{-20} с (минимальное время для одной операции), то на проверку всех конформаций уйдет 100^{90} с, или около 3×10^{172} лет. Понятно, что мы не можем позволить себе тратить столько времени на каждую молекулу. Для облегчения нашей задачи как раз и используют метод Монте-Карло.

В основе метода Монте-Карло лежит процесс случайных изменений структуры. За один шаг часть молекулы случайным образом поворачивается вокруг одной из связей на небольшой угол. Если энергия полученной конформации меньше, то она считается подходящей, и на следующем шаге мы будем опираться уже на нее. В таком случае говорят, что конформация «принимается». Если же энергия нового состояния выше, чем исходного, то мы возвращаемся к предыдущему состоянию и на следующем шаге уже делаем поворот вокруг другой связи. В данной ситуации говорят, что конформация «от-

вергается». Такой способ можно сравнить с блужданием в горах во тьме. Допустим, что человеку нужно спуститься как можно ниже. Он делает шаг, а потом по специальному прибору определяет, выше или ниже предыдущей точки он оказался (в случае с молекулой — выше или ниже энергия у нового состояния относительно предыдущего). Если он оказывается ниже, то он останавливается и делает следующий шаг (конформация принимается). Если же он оказался выше, то он возвращается на исходную точку и делает шаг в другую сторону (конформация отвергается).

Такой метод позволяет многократно сократить время расчетов, так как мы рассматриваем не все возможные конформации, а лишь идем неким путем по поверхности потенциальной энергии в поисках самой низкоэнергетической конформации.

Вернемся к примеру с путешествием в горах в темноте. Описанный метод очень неплох при одном условии — если склоны гор ровные. Если же на склонах присутствуют небольшие углубления (потенциальные ямы с довольно высокой энергией и низким потенциальным барьером), то человек (молекула) может попасть в ближайшую из них и, следуя алгоритму, застрянет там навсегда, так и не добравшись до нижней точки (низкоэнергетической конформации).

Чтобы справиться с данной проблемой, используют так называемый критерий Метрополиса. Его суть такова: для каждой температуры и каждой вновь полученной энергии молекулы изменение энергии («шаг вверх») сравнивают с определенной критической величиной. Если изменение энергии больше такой критической величины, то конформация отвергается; если нет — то принимается.

Но даже при использовании метода Монте-Карло с критерием Метрополиса мы не застрахованы от ошибок. Нельзя утверждать, что в течение одного эксперимента система (модель белковой молекулы) сможет попасть именно в самый глубокий минимум. Для решения этой проблемы привлекают статистику. Если мы запустим один эксперимент, то нельзя уверенно говорить, попали ли мы в так называемый

глобальный минимум — самую глубокую потенциальную яму. Но, если мы создадим несколько исходных, сильно различающихся между собой конформаций, то они с большой долей вероятности попадут в разные потенциальные ямы (если их несколько). При проведении достаточно большого количества экспериментов можно утверждать, что мы охватили все глубокие потенциальные ямы. Самая глубокая из них почти наверняка будет глобальным минимумом.

Кроме того, множественные эксперименты могут дать массу полезной информации, помимо данных о конформации молекулы в глобальном минимуме. Можно, к примеру, определить, сколько всего у молекулы состояний с низкой энергией. Если молекула является ферментом, то одно из низкоэнергетических состояний будет соответствовать его активной, а другое — неактивной конформации. Однако данные о величине барьера между конформациями, а следовательно, и об энергии перехода из неактивного состояния в активное, метод Монте-Карло дать не может. В этом случае наибольший эффект достигается при использовании метода молекулярной динамики.

МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Описание взаимодействия атомов. Силовые поля

В методе молекулярной динамики каждый атом рассматривают как шарик, не имеющий внутренней структуры. Для того чтобы этот шарик приобрел свойства атома, необходимо определить множество параметров: его размер, массу, взаимодействие с другими атомами и т. д. Задавать эти параметры для каждого конкретного атома — довольно трудоемкая задача, и потому при расчетах пользуются так называемыми силовыми полями.

Силовое поле — это набор типов атомов, где каждый тип подробно охарактеризован. Так, существует более десятка «досье» атома углерода — в зависимости от того, с какими другими атомами он контакти-

рует. При описании структуры молекулы просто указывается тип атома, а его параметры считываются из файла силового поля. Так как атомы в молекулярной динамике не имеют внутреннего строения, то они как бы не содержат электронов. Это приближение способно внести серьезные искажения. Для их исправления параметры силового поля подбирают таким образом, чтобы поведение атомов и молекул наиболее соответствовало реальным условиям. Силовые поля не универсальны, так как тонкие электронные взаимодействия оказывают неодинаковое влияние в разных системах. К примеру, перекрытие электронных облаков в линейной цепочке существенно отличается от молекул, содержащих ароматические кольца. Существует некоторое количество стандартных силовых полей, каждое из которых было разработано для того, чтобы наиболее соответствовать некой системе или группе систем. Существуют поля, специально разработанные для молекулярной динамики белков, нуклеиновых кислот, небиологических полимеров. Есть даже отдельные силовые поля для описания поведения молекул воды.

Типы взаимодействий в молекуле

Внутри молекулы существует целый комплекс взаимодействий. Для удобства их описания в файле силового поля каждый тип взаимодействия выделяют и описывают отдельно.

1. Валентные связи между атомами. Если атомы соединены между собой валентной связью, то они оказывают друг на друга сильное влияние. Длина связи между атомами имеет некоторое равновесное значение. Если атомы удаляются от него, то на них начинает действовать сила притяжения, если же они оказываются ближе, чем нужно, — сила отталкивания. Таким образом, длина связи слегка колеблется с низкой частотой вокруг некоторого равновесного значения.

2. Валентные углы. Углы, образованные двумя связями, соединяющими данный атом с двумя другими атомами. Любые атомы 1, 2 и 3 в молекуле, соеди-

ненные последовательно, т. е. первый со вторым, а второй с третьим, образуют валентный угол. Амплитуды и частоты колебаний валентных углов несколько выше, чем таковые у длин связей.

3. Торсионные углы. Если взять четыре атома, последовательно соединенные между собой валентными связями, то двугранный угол, образованный пересекающимися плоскостями, одна из которых содержит атомы 1, 2 и 3, а вторая — 2, 3 и 4 (соответственно, пересекутся они по линии, на которой лежат атомы 2 и 3), будет торсионным углом вращения вокруг связи 2—3. Амплитуды и частоты вращения торсионных углов выше, чем у валентных.

4. Невалентные взаимодействия. Сюда относят все специфические взаимодействия, не попадающие ни в одну из вышеперечисленных категорий. Примером невалентных взаимодействий являются кулоновские, описывающие взаимодействие заряженных атомов.

Определение масс и зарядов. Параметрический файл

Если молекула состоит из отдельных блоков (что характерно, например, для биологических полимеров: белки состоят из аминокислот, нуклеиновые кислоты — из нуклеотидов), имеет смысл создать описание этих блоков, чтобы потом пользоваться ими при построении молекул и описании их свойств. Для этого используются так называемые параметрические файлы. Важно и то, что кроме описания структуры каждого блока в молекуле, в этих файлах находятся массы атомов и заряды на них. В реальных условиях в молекуле распределение парциальных (частичных) зарядов идет за счет перераспределения электронной плотности между атомами. Но у атомов в молекулярной динамике как бы нет электронов. Поэтому заряды рассчитывают для каждого конкретного блока или нестандартной молекулы с помощью методов квантовой химии. Полученные значения зарядов и записывают в параметрический файл.

Алгоритм расчета молекулярной динамики

Расчет молекулярной динамики происходит по алгоритму численного интегрирования. Сущность его заключается в том, что сначала задают начальные параметры для всей системы. Координаты атомов берут из файла с описанием трехмерной структуры, заряды — из файла параметров. Начальные скорости атомов в простейшем случае задают равными и вычисляют, исходя из заданной начальной температуры.

Зная скорости атомов, производят расчет новых координат для каждого из них по формуле:

новая координата = старая координата + скорость × × время

(время — это исходно определяемая величина, называемая «шаг интегрирования»; обычно эта величина не превышает 10^{-15} с).

Затем, используя описание всех взаимодействий, производят расчет сил, действующих на каждый атом. На основании полученных величин и второго закона Ньютона получают ускорения для каждого атома. Зная ускорение, вычисляют скорости на следующем шаге. После того как известны скорости и координаты всех атомов молекулы в следующий момент времени, шаг численного интегрирования завершен. Дальше все начинают сначала, уже для новых скоростей и координат.

Таким образом, метод численного интегрирования позволяет проследить только дискретное, пошаговое изменение конформации молекулы. Это в какой-то мере напоминает кино — если мы смотрим на бегущего человека, то видим непрерывное его перемещение. Если тот же процесс заснять на пленку, то на каждом кадре будет отдельная дискретная картинка. Но благодаря тому, что кадры сменяются через небольшой промежуток времени, нам кажется, что на экране движение такое же непрерывное, как и в жизни. То же и в молекулярной динамике — благодаря маленькому шагу интегрирования мы получаем как бы непрерывную динамику системы, т. е. описание процесса, приближенное к реальности.

О термостатах

Несмотря на то, что динамика системы похожа на непрерывный процесс, она все же состоит из множества дискретных моментов. Так как при моделировании мы делаем ряд упрощений и приближений, то возможно возникновение ошибок. Эти ошибки могут быть несерьезными и незначительными в масштабах одного шага, но в процессе интегрирования ошибка накапливается. Даже если все параметры подобраны идеально, ошибка может возникнуть. Как же это может произойти? Все очень просто: числа в компьютерных расчетах имеют ограниченное количество знаков после запятой. Обычно применяют числа одинарной точности, содержащие 8 знаков после запятой, или числа двойной точности, содержащие 16 знаков. В процессе деления чисел происходит округление результата до последней значащей цифры. Таким образом, ошибка может составлять $0{,}5 \times 10^{-8}$ (для чисел с одинарной точностью) или $0{,}5 \times 10^{-16}$ (для чисел с двойной точностью). Эти числа могут показаться очень маленькими, но учитывая, что число шагов в траектории может быть больше, чем 10^9, даже единственная ошибка может достигать достаточно больших значений. А ошибки эти могут возникать в каждом результате деления.

В результате в процессе интегрирования система все больше отклоняется от реальной траектории. Кроме того, из-за накопления ошибок возможно резкое повышение или снижение скоростей молекул, что способно привести к значительным изменениям температуры системы (температуру в молекулярной динамике вычисляют исходя из средней скорости движения молекул в системе). Система может «замерзнуть», т. е. остановиться и замереть в одном состоянии, или же, наоборот, «разогреться». Второй вариант встречается чаще и приводит к плачевным результатам — после повышения температуры атомы в системе начинают быстрее двигаться, связи между ними колеблются с большой амплитудой, возникают резкие колебания энергии в системе. Это может привести к тому, что произойдет разрыв час-

ти связей и система развалится — часть атомов устремится в бесконечность.

Для того чтобы избежать этого, был придуман набор специальных математических приемов, получивших название термостатов. Название использовано по аналогии с настоящими термостатами — реальными физическими приборами, поддерживающими постоянную температуру в исследуемой системе.

Первый математический термостат называют термостатом Берендсена. Суть его заключается в регулировании скорости движения молекул с помощью введения знакопеременного вязкого трения — коэффициента, который входит в состав формулы для расчета ускорения. Если температура падает ниже необходимой, то трение принимают отрицательным и системе добавляют дополнительное ускорение, атомы разгоняются. Если же система начинает разогреваться, то трение становится положительным и уменьшает скорости движения атомов. Примерно по такому же принципу устроены и большинство других используемых в расчетах термостатов.

Управляемая молекулярная динамика

Часто в системе существует необходимость моделирования воздействия внешних сил. Ион идет по каналу за счет градиента концентрации, каналы в мембране закрываются и открываются под действием электрического поля и т. д. Чтобы реализовать эти параметры в системе, используют метод управляемой молекулярной динамики.

Сущность метода заключается в том, что кроме сил, получаемых в результате расчета взаимодействий, записанных в файле силового поля, на отдельные части системы накладывается дополнительное воздействие. Это может быть как сила, приложенная к отдельному атому или их группе, так и поле, воздействующее на всю систему в целом. Первый вариант часто применяется в ситуации, когда нам нужно, например, наблюдать за движением иона по каналу, второй — когда мы изучаем некое комплексное влияние поля на систему, например умень-

шение толщины мембраны или структурные изменения в мембранных белках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье были освещены основные методы компьютерного моделирования молекул. Несмотря на то, что каждая итоговая модель несет в себе некоторые упрощения, при грамотном использовании данных методов можно получать результаты, для достижения которых другими методами потребовалось бы гораздо больше времени и ресурсов. Кроме того, некоторые результаты можно получить исключительно с помощью моделирования. Моделирование играет большую роль во многих отраслях современной промышленности. К примеру, в фармакологии оно позволяет сэкономить до 50% средств при разработке лекарственных препаратов. Методы молекулярного моделирования очень разнообразны. Кроме рассмотренных методов построения по гомологии, Монте-Карло и молекулярной динамики, существуют еще и методы молекулярной механики, квантовой химии и т. д. Несмотря на успешные результаты, полученные различными методами моделирования, сами методы имеют ряд ограничений, поэтому постоянно совершенствуются. На данном этапе основным ограничителем является мощность (быстродействие) компьютеров. В дальнейшем, при повышении их работоспособности, будет возможно моделирование различных систем с гораздо более высокой точностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы сайта Proteins.Ru : http://proteins.ru
2. Материалы сайта «Молекулярная динамика»: http://www.moldyn.org
3. *Хмельков И.* Биоконструкторы. Молекулярное моделирование и конструирование // Журн. компьютера. 2003. № 8.
4. *Шайтан К. В., Терешкина К. Б.* Молекулярная динамика белков и пептидов. М.: Ойкос, 2004.

СОДЕРЖАНИЕ

Л. В. Гарибова, С. Н. Лекомцева. Грибы 4

Г. А. Белякова. Малярийный плазмодий — паразитическая водоросль? 40

А. М. Рубцов. Какие биохимические процессы лежат в основе оцепенения и зимней спячки 55

Е. В. Дубынина. Мышление животных. 72

В. А. Ткачук, Ж. А. Акопян. Кровеносные сосуды человека 86

И. А. Соколова. Кровоток в микрососудах — течение или движение? 100

В. Б. Кошелев. Дефицит кислорода: лекарство или яд? 115

А. В. Граф. Лимфоциты 132

А. В. Граф. Электрокардиограмма: в норме и при патологии 145

М. Л. Семенова, Н. В. Кошелева. Развитие человека in vivo и in vitro 157

Д. М. Иванова. Боль и болевая чувствительность . . 190

И. А. Оршанский. Компьютерное моделирование биологических молекул 205

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК