
Глава 9. АВТОНОМНАЯ (ВЕГЕТАТИВНАЯ) НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Автономная (вегетативная) нервная система (далее – вегетативная нервная система – ВНС) – это часть нервной системы, регулирующая работу внутренних органов, просвет сосудов, обмен веществ и энергии, обеспечивающих гомеостазис.

9.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНС

В настоящее время общепризнанными являются два отдела вегетативной нервной системы – симпатический и парасимпатический, влияния их на органы, как правило, противоположны (см. табл. 9.1), подробнее – разделы 9.2 и 9.3.

В последние годы получены убедительные факты, доказывающие наличие серотонинергических нервных волокон, идущих в составе симпатических стволов и усиливающих сокращения гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Эти волокна являются преганглионарными, они образуют синапсы с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев, активация которых вызывает мощное усиление сокращений желудка и кишки. Они формируют, по-видимому, серотонинергический отдел вегетативной нервной системы (подробнее – раздел 9.2). Не исключено, что имеются нервные волокна и иной природы. Так, например, кожные сосуды, по-видимому, иннервируются сосудорасширяющими волокнами, высвобождающими в качестве медиатора гистамин. К веществам, которые являются модуляторами синаптической передачи в симпатических ганглиях, относят вещество Р и другие полипептиды, простагландин Е, серотонин.

Предлагается особым отделом ВНС считать интраорганную нервную систему и называть ее «метасимпатическая нервная система» – метасимпатическая часть (А.Д.Ноздрачев). Преганглионарные же волокна блуждающего нерва, согласно этому представлению, не имеют собственного эффекторного нейрона и рассматриваются лишь как проводник ЦНС к эффекторным аппаратам метасимпатической нервной системы (греч. meta – следование за чем-либо, переход к чему-либо другому). Но это деление не по медиаторному признаку, а по месту расположения структурных элементов ВНС, поэтому целесообразно сохранить прежнее название – интраорганная НС. Кроме холинергических нейронов в интраорганной НС имеются адренергические,

серотонинергические, по-видимому, пуринергические и др. Поскольку большинство постганглионарных симпатических волокон заканчивается непосредственно на эффекторных клетках, термин «метасимпатическая нервная система» с этим фактом не согласуется.

Медиатор из сосудистых симпатических сплетений диффундирует к прилежащим клеткам. Эффекты раздражения блуждающего нерва устраняются блокадой М- и N-холинорецепторов, другие же нейроны интраорганной нервной системы при этом продолжают функционировать. Поэтому лишать главный парасимпатический нерв (блуждающий) собственного нейрона нет оснований, тем более что наличие собственного эффекторного холинергического нейрона у других парасимпатических нервов, иннервирующих органы головы и таза, не оспаривается. Таким образом, обсуждать следует только один вопрос — целесообразно ли называть интраорганную НС «метасимпатической»? По-видимому, нет, поскольку такие термины, как «центральная нервная система», «периферическая нервная система», ее часть — «интраорганная нервная система», даны не по медиаторному признаку, а по локализации. Исторически выделение симпатической и парасимпатической нервных систем тоже было осуществлено по анатомическому признаку. Однако с открытием специфических медиаторов эффекторных нейронов этих отделов ВНС (Леви О., 1921) парасимпатические влияния стали оценивать как холинергические, симпатические — как адренергические. Таким образом, симпатическая и парасимпатическая нервная системы имеют свои эффекторные медиаторы, их влияния строго специфичны и обычно разнонаправлены. Именно поэтому не принят предлагавшийся ранее термин «ортосимпатическая нервная система» вместо интраорганной нервной системы (Леньель-Лавастин М., 1924; Ботар, 1938).

Дуга вегетативного рефлекса построена по общему принципу (см. рис. 3.1). Но имеются особенности ее организации.

1. Главное отличие заключается в том, что рефлекторная дуга ВНС *может замыкаться вне ЦНС*. Эффекторный нейрон для симпатического отдела нервной системы расположен экстраорганно — в симпатических ганглиях, а для парасимпатической, как правило, — внутри органа или в непосредственной близости от него.

2. *Афферентное звено дуги вегетативного рефлекса* может быть образовано как собственными — вегетативными, так и соматическими афферентными волокнами.

3. *В дуге вегетативного рефлекса слабее выражена сегментарность*, что повышает надежность вегетативной иннервации.

Классификация вегетативных рефлексов определяется в основном особенностями строения рефлекторной дуги ВНС.

Дуга вегетативного рефлекса имеет те же звенья, что и дуга соматического. По структурно-функциональной организации вегетативных рефлексов их можно подразделить на следующие группы.

1. *По уровню замыкания рефлекторной дуги* различают периферические рефлексы, которые подразделяются на интра- и экстраорганные и центральные (различного уровня).

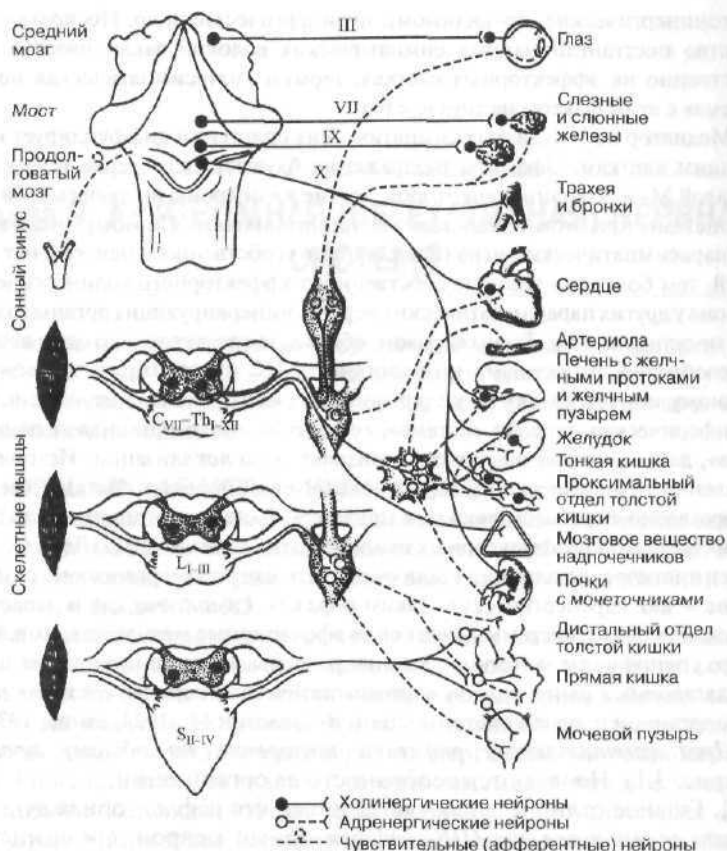


Рис. 9.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации внутренних органов.

2. *Висцеро-соматические рефлексy* — изменение соматической деятельности при возбуждении сенсорных рецепторов ВНС. Например, раздражение механо- и хеморецепторов синокаротидной рефлексогенной зоны сопровождается торможением общей двигательной активности. Сильное раздражение рецепторов желудочно-кишечного тракта может вызвать сокращение мышц, движение конечностей.

3. *Висцеро-висцеральные рефлексy* — рефлексy, репрезентивные поля которых локализируются в одном органе или разных органах, ответные реакции при этих рефлексy могут проявиться в изменениях активности других внутренних органов, например, изменение деятельности желудка при наполнении тонкой кишки.

4. *Сомато-висцеральные рефлексы* — изменение деятельности внутренних органов при раздражении соматических рецепторов. Афферентное звено этих рефлексов относится к соматической нервной системе, а эфферентное — к ВНС. Примером может служить рефлекс Даньини—Ашнера — уменьшение частоты сердцебиений при надавливании на глазные яблоки, уменьшение мочеобразования при болевом раздражении кожи.

5. *По рецепторам рефлексогенных зон*: интероцептивные (механо-, хемо-, термо-, осмо- и ноцицепторов), проприоцептивные и экстероцептивные (термо- и ноцицепторов, с рецепторов органов чувств).

Функциональные отличия ВНС от соматической нервной системы связаны со структурными ее особенностями и степенью выраженности влияния на ВНС коры большого мозга.

Регуляция функций внутренних органов с помощью ВНС может осуществляться при полном нарушении связи с ЦНС, однако менее совершенно. Эффекторный нейрон ВНС находится за пределами ЦНС: либо в экстра-, либо в интраорганных вегетативных ганглиях, образующих периферические экстра- и интраорганные рефлекторные дуги. При нарушении же связи мышцы с ЦНС соматические рефлексы устраняются, поскольку все эффекторные мотонейроны находятся в ЦНС.

Влияние ВНС на органы и ткани организма не контролируется непосредственно сознанием (человек не может произвольно управлять частотой и силой сердечных сокращений, сокращений желудка, секрецией кишечных желез и т.д.).

Небольшая лабильность нейронов вегетативных ганглиев (10–15 имп./с) и скорость проведения возбуждения в вегетативных нервах: 3–14 м/с в преганглионарных волокнах и 0,5–3 м/с в постганглионарных; в соматических нервных волокнах — до 120 м/с.

Генерализованный (диффузный) характер влияния в симпатическом отделе ВНС. Это объясняется двумя основными факторами.

Во-первых, тем, что большинство адренергических нейронов имеет длинные постганглионарные тонкие аксоны, многократно ветвящиеся в органах и образующие так называемые адренергические сплетения. Общая длина конечных ветвей адренергического нейрона может достигать 10–30 см. На этих ветвях по их ходу имеются многочисленные (250–300 на 1 мм) расширения, в которых синтезируется, запасается и обратно ими захватывается норадреналин. При возбуждении адренергического нейрона норадреналин высвобождается из большого числа этих расширений во внеклеточное пространство, при этом он действует не на отдельные клетки, а на множество клеток (например, гладкомышечных), поскольку расстояние до постсинаптических рецепторов достигает 1000–2000 нм. Одно нервное волокно может

Таблица 9.1

Реакции эффекторных органов на сигналы от автономных (вегетативных) нервов (по L.S. Goodman, A. Oilman, 1980)

Эффекторный орган	Тип рецептора	Адренергические сигналы ¹ ; реакции ²	Холинергические сигналы ¹ ; реакции ¹ (М-холинорецепторы)
Глаза:			
радиальная мышца радужки	α	Сокращение (мидриаз) ++	—
сфинктер радужки	—	—	Сокращение (миоз) +++
цилиарная мышца	β	Расслабление при рассматривании удаленных предметов +	Сокращение при рассматривании близких предметов +++
Сердце:			
синусно-предсердный узел	β_1	Увеличение частоты сокращений	Уменьшение частоты сокращений; вагусная остановка +++
предсердия	β_1	Повышение сократимости и скорости проведения	Снижение сократимости и (обычно) повышение скорости проведения ++
атриовентрикулярный узел	β_1	Увеличение автоматизма и скорости проведения +++	Уменьшение скорости проведения; атриовентрикулярный блок +++
проводящая система Гиса-Пуркинье	β_1	Увеличение автоматизма и скорости проведения +++	Слабый эффект
желудочки	β_1	Увеличение сократимости, автоматизма, скорости проведения, ритма идиовентрикулярных пейсмекеров +++	Слабое уменьшение сократимости
Артериолы:			
коронарные	α, β_2	Сужение +; расширение ³ ++	Расширение \pm
в коже и слизистых оболочках	α	Сужение +++	Расширение ⁴
в скелетных мышцах	α, β_2	Сужение ++; расширение ^{3,5} ++	Расширение ⁶ +
мозговые	α	Сужение (слабое)	Расширение ⁴
легочные	α, β_2	Сужение +; расширение ³	Расширение ⁴
в органах брюшной полости; в почках	α, β_2	Сужение +++; расширение ⁵ +	—
в слюнных железах	α	Сужение +++	Расширение ¹¹ ++
Вены (системные)	α, β_2	Сужение ++; расширение ++	—
Легкие:			
мышцы бронхов	β_2	Расслабление +	Сокращение ++
железы бронхов	Не установлен	Предположительно ингибирование	Стимуляция +++

Таблица 9.1 (продолжение)

Желудок:			
моторика и тонус	α, β_2	Снижение (обычно) ⁷ +	Усиление +++
сфинктеры	α	Сокращение (обычно) +	Расслабление (обычно) +
секреция	–	Предположительно ингибирование	Стимуляция +++
Кишечник:			
моторика и тонус	α, β_2	Снижение ⁷ +	Усиление +++
сфинктеры	α	Сокращение (обычно) +	Расслабление (обычно) +
секреция	–	Предположительно ингибирование	Стимуляция ++
Желчный пузырь и протоки	–	Расслабление +	Сокращение +
Почки	β_2	Секреция ренина ++	–
Мочевой пузырь:			
детрузор	β	Расслабление (обычно) +	Сокращение +++
пузырный треугольник и сфинктер	α	Сокращение ++	Расслабление ++
Почечечники:			
моторика и тонус	α	Усиление (обычно)	Предположительно усиление
Матка	α, β_2	Беременная: сокращение (α); небеременная: расслабление (β)	Эффект варьируется ⁸
Половые органы, мужские	α	Эякуляция +++	Эрекция +++
Кожа:			
пилomotorные мышцы	α	Сокращение ++	–
потовые железы	α	Местная секреция ⁹ +	Генерализованная секреция +++
Капсула селезенки	α, β_2	Сокращение +++; расслабление +	–
Мозговое вещество надпочечников	–	–	Секреция адреналина и норадреналина
Печень	α, β_2	Гликогенолиз, глюконеогенез ¹⁰ +++	Синтез гликогена +
Поджелудочная железа:			
ацинусы	α	Уменьшение секреции +	Секреция ++
островки (β -клетки)	α	Уменьшение секреции +++	Секреция ++
островки (α -клетки)	β_2	Увеличение секреции +	–

Таблица 9.1 (окончание)

Жировые клетки	α, β_1	Липолиз ¹⁰ +++	—
Слюнные железы	α	Секреция калия и воды +	Секреция калия и воды +++
	β	Секреция амилазы +	—
Слезные железы	—	—	Секреция +++
Железы носоглотки	—	—	Секреция ++
Шишковидное тело	β	Синтез мелатонина	—

Примечания.

- ¹ Прочерк означает, что функциональная иннервация органа не обнаружена.
- ² Знаки (+) (от одного до трех) указывают, насколько важна активность адренергических и холинергических нервов в регуляции конкретных органов и функций.
- ³ *In situ* преобладает расширение, обусловленное метаболической авторегуляцией.
- ⁴ Физиологическая роль холинергической вазодилатации в указанных органах спорна.
- ⁵ В диапазоне физиологических концентраций адреналина, циркулирующего в крови, у сосудов скелетной мускулатуры и печени преобладает опосредуемая β -рецепторами реакция расширения, а у сосудов других органов брюшной полости — реакция сужения, опосредуемая α -рецепторами. В сосудах почек и брыжейки есть, кроме того, специфические дофаминовые рецепторы, опосредующие расширение, которое, однако, не играет роли в большинстве физиологических реакций.
- ⁶ Холинергическая симпатическая система вызывает вазодилатацию в скелетной мускулатуре, но этот эффект не участвует в большинстве физиологических реакций.
- ⁷ Существует предположение, что адренергическими нервами снабжаются тормозные β -рецепторы в гладких мышцах и тормозные α -рецепторы на парасимпатических холинергических (возбуждающих) ганглионарных нейронах ауэрбахова сплетения.
- ⁸ В зависимости от фазы менструального цикла, от концентрации в крови эстрогена и прогестерона, а также от других факторов.
- ⁹ Потовые железы ладоней и некоторых других областей тела («адренергическое потоотделение»).
- ¹⁰ Типы рецепторов, опосредующих определенные метаболические ответы, существенно варьируются у животных разных видов.
- ¹¹ Парасимпатическая система вызывает вазодилатацию в слюнных железах посредством высвобождения совместно с ацетилхолином медиатора ВИП (вазоинтестинального пептида).

иннервировать до 10 тыс. клеток рабочего органа. У соматической нервной системы сегментарный характер иннервации обеспечивает более точную посылку импульсов к определенной мышце, к группе мышечных волокон, один мотонейрон может иннервировать всего несколько мышечных волокон (например, в мышцах глаза — 3–6, пальцев — 10–25).

Во-вторых, генерализация эффектов симпатической нервной системы объясняется тем, что постганглионарных волокон в 50–100 раз больше, чем преганглионарных (в ганглиях нейронов больше, чем преганглионарных волокон). В парасимпатических узлах каждое преганглионарное волокно контактирует только с одной-двумя ганглионарными клетками.

Имеются симпатические нервные волокна, иннервирующие потовые железы и сосуды скелетных мышц, медиатором которых является ацетилхолин, вызывающий специфические эффекты (см. табл. 9.1).

В органах с двойной иннервацией эффекторные клетки получают симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Каждая мышечная клетка желудочно-кишечного тракта, по-видимому, имеет тройную экстраорганную иннервацию — симпатическую (адренергическую), парасимпатическую (холинергическую) и серотонинергическую, а также — от нейронов интраорганной нервной системы. Однако некоторые из них, например, мочевой пузырь, получают в основном парасимпатическую иннервацию, ряд органов имеет только симпатическую (потовые железы, мышцы, поднимающие волосы, селезенка, надпочечники).

Преганглионарные волокна симпатической и парасимпатической нервной системы являются холинергическими и образуют синапсы с ганглионарными нейронами с помощью ионотропных N-холинорецепторов (медиатор — ацетилхолин, рис. 9.2). Рецепторы получили свое название (Д.Ленгли) из-за чувствительности к никотину: малые его дозы возбуждают нейроны ганглия, большие блокируют. Симпатические ганглии расположены экстраорганно, парасимпатические, как правило, — интраорганно. В вегетативных ганглиях кроме ацетилхолина имеются нейропептиды: метэнкефалин, АТФ, нейротензин, холецистокинин, вещество Р. Они выполняют

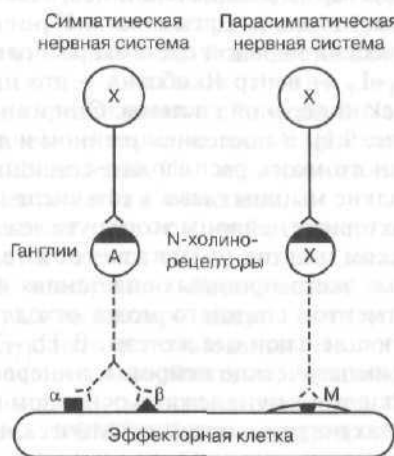


Рис. 9.2. Нейроны и рецепторы симпатической и парасимпатической нервных систем. А — адрен-, X — холинергический нейроны; α- и β-адренорецепторы, M-холинорецепторы; — преганглионарные волокна; --- постганглионарные волокна.

моделирующую роль. N-холинорецепторы локализованы также на волокнах скелетных мышц, в каротидных клубочках и мозговом слое надпочечников. N-холинорецепторы нервно-мышечных соединений и вегетативных ганглиев блокируются различными фармакологическими препаратами. Например, бензогексоний блокирует N-холинорецепторы вегетативных ганглиев, но не блокирует N-холинорецепторы нервно-мышечного соединения. Последние блокируются ядом кураре и другими препаратами, которые не блокируют N-холинорецепторы вегетативных ганглиев. В ганглиях имеются вставочные адренергические клетки, регулирующие возбудимость ганглионарных клеток, обнаружены также M-холинорецепторы (возбуждаются мускарином) и опиатные рецепторы. Они регулируют выделение медиатора — ацетилхолина в синапсах ганглия и чувствительность N-холинорецепторов.

В симпатических ганглиях кроме ацетилхолина высвобождаются нейропептиды (вещество P, энкефалин, люлиберин, соматостатин, нейротензин — они выполняют моделирующую роль). Медиаторы постганглионарных волокон и рецепторы эффекторных клеток у симпатического и парасимпатического отделов ВНС различны.

9.2. СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Симпатические нервные волокна выходят из спинного мозга в составе передних корешков, затем отделяются от них. Часть преганглионарных волокон прерывается в узлах симпатического ствола; часть образует синапсы на клетках превертебральных ганглиев, а также шейных, нижних поясничных, крестцовых и копчиковых. Преганглионарные нейроны симпатической нервной системы расположены в боковых рогах, сегменты $C_{VII}-L_{II}$ — центр Якобсона — это преганглионарные нейроны симпатической нервной системы. Они иннервируют все органы и ткани (см. рис. 9.1). В последнем шейном и двух первых грудных сегментах спинного мозга расположен спиноцилиарный центр, иннервирующий гладкие мышцы глаза, в том числе мышцу, расширяющую зрачок. Эффекторные нейроны этого пути лежат в краниальном шейном симпатическом ганглии (симпатические ганглии локализуются в различных экстраорганных сплетениях и вне сплетений). От 2–4 грудных сегментов спинного мозга отходят симпатические волокна, иннервирующие слюнные железы. В Th_1-Th_5 расположены преганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие сердце. Ганглионарные клетки этого пути лежат в основном в звездчатом ганглии или реже — в узлах пограничного симпатического ствола. Сосуды и потовые железы иннервируются от всех симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга.

От нейронов симпатических ганглиев идут постганглионарные волокна, иннервирующие все органы и ткани организма, включая ЦНС и сенсорные рецепторы.

Медиатором постганглионарных симпатических волокон является норадреналин — около 90% (адреналин — около 7%, дофамин — около 3%). Синтезируется норадреналин из аминокислоты тирозина, в основном, в терминальных симпатических окончаниях и только около 1% — в теле нейрона. Поскольку в окончаниях симпатических ганглионарных нейронов выделяется норадреналин, эти нейроны называют адренергическими (см. рис. 9.2). Необходимо отметить, что все нервные окончания имеют два основных типа секреторных везикул. Мелкие синаптические везикулы имеют диаметр около 50 нм, однородны по размерам и содержат классические медиаторы. Крупные электронно-плотные везикулы имеют диаметр около 100 нм, неоднородны по размерам и содержат пептиды.

При возбуждении постганглионарных симпатических волокон вместе с норадреналином выделяются также комедиаторы (нейропептиды — нейропептид У, соматостатин, метэнкефалин), АТФ, играющие модулирующую роль. С нервными окончаниями взаимодействуют медиаторы соседних нервных терминалей, гормоны, метаболиты и ионы эффекторных клеток. Принцип Дейла «один нейрон — один медиатор» требует определенной коррекции. Однако в вегетативных окончаниях обычно имеется один основной медиатор. В симпатических нервных окончаниях основным медиатором является норадреналин. Он находится в везикулах в двух видах: резервном (стабильном) — 85–90% и мобильном, который мобилизуется при поступлении нервных импульсов и выделяется из симпатических терминалей. Мобильный норадреналин пополняется из резервного фонда.

Норадреналин, как и другие медиаторы, выделяется при возбуждении нервного окончания путем везикулярного экзоцитоза, реализуемого с помощью Ca^{2+} , который проникает в пресинаптические нервные окончания через потенциалзависимые Са-каналы. Выведение Ca^{2+} из нервного окончания после его возбуждения осуществляется Са-насосом.

Инактивация медиатора, выделившегося в синаптическую щель, осуществляется за счет обратного его захватывания (75–80%) пресинаптической мембраной. Вернувшиеся в пресинаптическое окончание молекулы медиатора могут снова упаковываться в пузырьки для последующего использования. Не попавший в пузырьки норадреналин разрушается ферментами, локализованными в пресинаптической терминали, — моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метил-трансферазой (КОМТ). Часть норадреналина, выделившегося в синаптическую щель и не связавшегося с пост- и пресинаптическими рецепторами, диффундирует в интерстиций и кровь.

Постсинаптические адренорецепторы (эффекторные рецепторы α и β) являются гликопротеидами. Это деление рецепторов основано на чувствительности их к различным фармакологиче-

ским препаратам: α -адренорецепторы блокируются фентоламином, а β -адренорецепторы блокируются пропранололом. Оба типа рецепторов делятся на два подтипа: α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы.

α_1 -рецепторы — постсинаптические, α_2 -рецепторы являются пост- и пресинаптическими, пресинаптические рецепторы (это ауторецепторы) обычно угнетают высвобождение нейромедиатора.

Распределение α - и β -адренорецепторов в различных органах. В большинстве органов, реагирующих на катехоламины, содержатся α - и β -адренорецепторы, причем одна гладкомышечная клетка может иметь оба рецептора (см. табл. 9.1).

Симпатическую иннервацию имеют преимущественно α_1 - и β_1 -адренорецепторы. Они активируются в основном медиатором норадреналином. Адренорецепторы α_2 и β_2 преимущественно не имеют иннервации, они расположены вне синапсов на клетках-эффекторах и активируются циркулирующим в крови адреналином и норадреналином, диффундирующим из синаптической щели после его выделения пресинаптическими окончаниями. Адренорецепторы α_2 и β_2 обнаружены также на пресинаптических окончаниях (пресинаптические рецепторы), где они регулируют выделение медиатора (см. раздел 9.7). Прямая связь посредством синапса имеет место в сердце, в жировой ткани, в сосудах и в ряде гладкомышечных органов (мышцы зрачка, матки, пиломоторы, семявыносящий проток, кишечник).

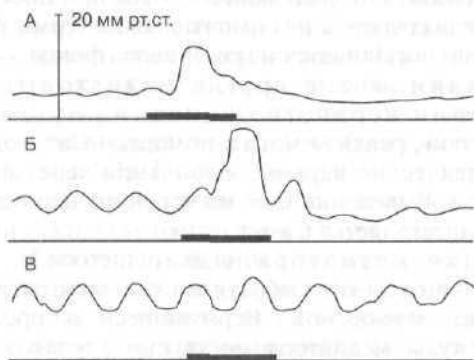


Рис. 9.3. Реакции желудка на раздражения симпатического ствола (10 В, 20 Гц) в различных условиях:

А — до введения фармакологических препаратов, *Б* — в условиях блокады симпатической нервной системы, *В* — в условиях дополнительной блокады $S_{3,4}$ (5-НТ_{3,4}) серотонинорецепторов вегетативных ганглиев. На каждом фрагменте — запись давления в полости желудка и нулевая линия, она же (более жирная часть линии) отметка раздражения — 30 с. Шкала 20 мм рт.ст. для всех фрагментов (опыт В.М.Смирнова, И.Л.Мясникова, Д.С.Свешникова).

Непрямой тип регуляции, как известно (В.А.Говырин), осуществляется в большинстве органов — скелетных мышцах, эндокринных железах, большинстве экзокринных желез. В этих органах медиатор из сосудистых симпатических сплетений диффундирует к местным окружающим сосуд клеткам либо разносится кровью. Имеются и другие варианты: в органах желудочно-кишечного тракта, возможно, и в других органах, симпатические (постганглионарные адренергические) нервные волокна образуют синаптические контакты с нейронами интраорганной нервной системы, с преганглионарными парасимпатическими волокнами, с ганглионарными холинергическими нейронами парасимпатической нервной системы посредством α -рецепторов и тормозят их функции.

Эффекты активации α - и β -адренорецепторов зависят от преобладания каждого из них в данном органе и различной чувствительности α - и β -рецепторов к медиатору.

При возбуждении симпатических (адренергических) нервных волокон активация α_1 - и α_2 -адренорецепторов клеток-эффекторов в разных органах вызывает различные реакции. В частности, сосуды суживаются, моторика желудочно-кишечного тракта угнетается (см. табл. 9.1). Если же симпатический ствол раздражается в грудной полости, то в большинстве случаев регистрируются не тормозные, а стимуляторные реакции желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 9.3), что осуществляется, согласно последним данным, с помощью серотонинергических нервных волокон, имеющих в составе симпатических стволов, о чем свидетельствует ряд фактов.

1. Усиление сокращений желудка и кишки становится более выраженным при усилении раздражения нерва (закон силовых отношений).

2. Независимость появления стимуляторного эффекта от фоновой активности органа.

3. Исключение возбуждения парасимпатических нервных волокон при раздражении симпатического нерва не влияет на степень выраженности стимуляторного эффекта.

4. Блокада различными фармакологическими препаратами адренергических окончаний, α - и β -адренорецепторов или N-холинорецепторов вегетативных ганглиев не только не устраняет, а, напротив, усиливает стимуляторный эффект раздражения симпатического нерва.

5. Блокада $S_3(5-HT_3)$ — серотонинорецепторов вегетативных ганглиев и $S_{1,2}(5-HT_{1,2})$ — серотонинорецепторов гладкой мускулатуры желудка и кишки устраняет стимуляторный эффект раздражения симпатического нерва.

6. Блокада серотонинорецепторов вегетативных ганглиев и гладкой мускулатуры не влияет на функции симпатического и парасимпатического нервов (точнее, адренергического и холинергического отделов ВНС).

7. В составе грудного отдела симпатического ствола обнаружен серотонин с помощью гистохимической и биохимической методик. Стимуляторные эффекты желудка и тонкой кишки впервые получены с помощью раздражения симпатического ствола в грудной полости у собак, где он не содержит парасимпатических волокон. Таким образом, на основании изложенных фактов, по-видимому, целесообразно выделить серотонинергический отдел ВНС (если в основу классификации отделов ВНС положить медиаторный принцип).

Принципиальная схема вегетативной эфферентной иннервации на примере желудка и тонкой кишки представлена на рисунке 9.4.

Активация β -адренорецепторов также вызывает разнонаправленные эффекты в различных органах: в желудочно-кишечном тракте сопровождается угнетением сократительной активности; в сердце (β_1 -рецепторы, они хорошо иннервированы) — ведет к увеличению частоты и силы сердечных сокращений.

Механизм действия катехоламинов, как и других медиаторов, зависит от класса эффекторных рецепторов.

Общие положения. Все циторекцепторы, т.е. рецепторы, с помощью которых реализуется действие медиаторов нервных окончаний на клетки, делятся на ионотропные и метаботропные. Действие ней-

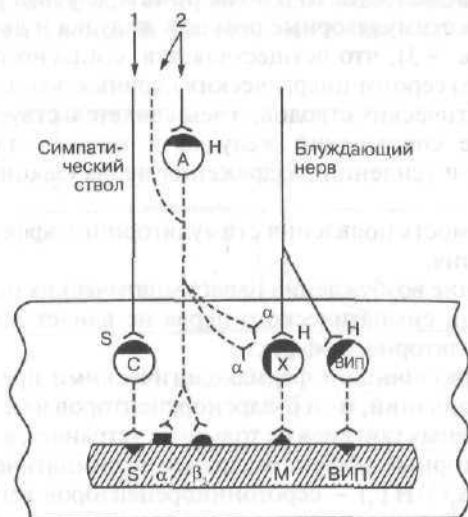


Рис. 9.4. Функциональная организация эфферентного отдела вегетативной нервной системы (на примере желудка и тонкой кишки). Нейроны: А — адрен-, С — серотонин-, Х — холин-, ВИП-ергические и соответствующие их медиаторам α -, β_2 -, S-, N-, M- и ВИП-рецепторы (ВИП — вазоактивный интестинальный пептид). Нервные волокна:

I — серотонинергические, 2 — симпатические,

— преганглионарные, --- постганглионарные (по В.М.Смирнову, 2007).

ромедиатора на ионотропные рецепторы активирует ионные каналы с помощью G-белка без вторых посредников. Активация нейромедиаторами метаботропных рецепторов и их ионных каналов реализуется с помощью вторых посредников. Эффекты гормонов реализуются посредством метаботропных рецепторов, которые локализируются на клеточной мембране или в цитоплазме (подробнее о гормонах — раздел 10.1).

При передаче сигнала от нервных волокон посредством метаботропных, и ионотропных рецепторов к другим клеткам в последних вслед за электрофизиологическими процессами (деполяризация, гиперполяризация) активируются биохимические процессы. В первую очередь — это ресинтез АТФ, израсходованной на работу ионных насосов, постоянно поддерживающих градиенты ионов внутри и вне клетки и усиливающих свою работу для устранения ионных сдвигов, произошедших при деполяризации или гиперполяризации клеток (мышечных, нервных, секреторных). Кроме того, в мышечных и секреторных клетках энергия АТФ расходуется на их сокращение, в нервных клетках запускаются биохимические процессы и структурные изменения (синтез белка), обеспечивающие хранение информации (память). Гормоны же свое влияние реализуют с помощью мембранных или внутриклеточных рецепторов, изменяя интенсивность метаболических процессов с помощью вторых посредников без электрофизиологических явлений. Более глубоко эти превращения изучаются в курсе биохимии.

Все α - и β -адренорецепторы являются метаботропными.

Эффекты α_1 -адренорецепторов реализуются с помощью вторых посредников — системы инозитол трифосфат и диацилглицерол (ИФ₃/ДАГ). При активации α_2 -адренорецепторов снижается скорость синтеза цАМФ в результате активации G-белка.

При действии норадреналина на β -адренорецепторы эффект реализуется с помощью аденилатциклозы и накопления внутри клетки цАМФ.

При избытке норадреналина формируется снижение чувствительности клеток к медиатору (десенситизация), при недостатке наблюдается повышение чувствительности (сенситизация).

Преганглионарные симпатические волокна образуют возбуждающие холинергические синапсы также и на клетках мозгового вещества надпочечников. Выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников регулируется исключительно нервными влияниями (перерезка преганглионарных симпатических волокон прекращает секрецию катехоламинов). При возбуждении преганглионарных симпатических волокон у человека из надпочечников в кровотоки обычно выбрасывается смесь катехоламинов, состоящая из адреналина (80–90%) и норадреналина (10–20%). Выброс катехоламинов имеет важное приспособительное значение, обеспечивая мобилизацию систем организма при физическом и эмоциональном

напряжениях. Точки приложения для продуцируемых надпочечниками катехоламинов те же, что и у симпатической нервной системы, однако их действие более выражено, нежели симпатических нервов в областях со слабой адренергической иннервацией (в круговых и продольных мышцах кишечника, крупных артериях, матке). Взаимодействие катехоламинов с адренорецепторами вызывает различные эффекты в разных органах, в частности, торможение деятельности желудочно-кишечного тракта, улучшение процесса передачи в нервно-мышечных синапсах, увеличение силы сокращений скелетных мышц, частоты и силы сокращений сердца, расширение бронхов.

Катехоламины мозгового вещества надпочечников можно рассматривать как метаболические гормоны. Клетки, подобные хромаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников, называют трансдукторами, их короткие аксоны не имеют синаптических контактов с другими клетками, они выделяют свои биологически активные вещества, называемые также гормонами, в кровь. К клеткам-трансдукторам относят кроме хромаффинных клеток нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, выделяющие вазопрессин и окситоцин, нейроны гипоталамуса, выделяющие в сосудистую систему нейрогормоны, регулирующие функцию гипофиза (см. раздел 3.2), клетки юкстагломерулярного аппарата почки, которые выделяют в кровь ренин, в том числе, под влиянием постганглионарных симпатических волокон (см. разделы 13.9.2, 18.5.2). Симпатэктомированные животные не в состоянии осуществлять физические усилия, плохо переносят охлаждение и перегревание, с большим трудом справляются с кровотечением. У симпатэктомированных животных не бывает проявления характерных защитных реакций и показателей агрессивности: тахикардии, повышения артериального давления, расширения зрачков. Катехоламины надпочечников имеют важное приспособительное значение.

Изложенные факты свидетельствуют о том, что симпатико-адреналовая система активизирует деятельность организма, является пусковым звеном стрессорных эмоционально-окрашенных реакций, мобилизует его защитные силы, обеспечивает выход крови из кровяных депо, поступление в кровь глюкозы, ферментов, усиливает метаболизм тканей, увеличивает расход энергии, ее возбуждение.

9.3. ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Парасимпатическую иннервацию (см. рис. 9.1) получают не все органы и сосуды. В частности, ее не имеют подавляющее большинство кровеносных сосудов (кожи, органов брюшной полости, мышц, мозга), органы чувств и мозговое вещество надпочечников, скелетные мышцы, ЦНС.

Парасимпатические нервные волокна имеются: в черепных нервах (III пара — мезэнцефальный отдел, VII, IX и X пары — бульбарный от-

дел) и в тазовом нерве — сакральный отдел спинного мозга (S_2-S_4). Парасимпатические волокна III пары (глазодвигательный нерв) иннервируют глазные мышцы (*m. sphincter pupillae* и *m. ciliaris*), регулируя диаметр зрачка и степень аккомодации. Парасимпатические веточки VII пары (лицевой нерв): *n. petrosus major* — секреторный нерв, иннервирует слизистую оболочку носа, неба, слезную железу; *n. chorda tympani* — смешанный нерв, содержит чувствительные и секреторные волокна подчелюстной и подъязычной слюнных желез. Парасимпатические секреторные волокна IX пары (языкоглоточный нерв) подходят к околушной железе в составе *n. auriculotemporalis* — от третьей ветви тройничного нерва. Преганглионарные волокна блуждающего нерва берут начало от дорсального и двойного ядер продолговатого мозга. Дорсальное ядро иннервирует глотку, гортань, трахею, бронхи, сердце, пищевод, печень, поджелудочную железу и большую часть желудочно-кишечного тракта. Двойное ядро иннервирует сердце (как и дорсальное), а также поперечнополосатые мышцы глотки, гортани, пищевода и мягкого неба.

Парасимпатические нервы сакрального отдела спинного мозга (S_2-S_4) иннервируют нисходящую часть ободочной кишки и тазовые органы (прямую кишку, мочевой пузырь, половые органы).

Парасимпатические ганглии (в отличие от симпатических, локализующихся экстраорганно) расположены внутри органов, а в области головы и тазовых органов — в непосредственной близости от органов. От нервных клеток парасимпатических ганглиев идут короткие постганглионарные парасимпатические волокна, иннервирующие эффекторные клетки органов.

Медиаторы и рецепторы парасимпатического отдела ВНС (см. рис. 9.2).

Медиатором преганглионарных волокон, как и преганглионарных симпатических, является ацетилхолин (модуляторы ВИП и АТФ). Медиатор действует на ионотропные N-холинорецепторы постсинаптической мембраны ганглионарного нейрона.

Медиатором постганглионарных парасимпатических волокон (как и преганглионарных) является ацетилхолин, который в терминалях находится в трех формах (пулах): 1) стабильном, прочно связанном с белком, не готовом к освобождению; 2) мобилизационном, менее прочно связанном и доступном для освобождения; 3) готовом к освобождению (активный медиатор), который находится в прилежащих к мембране пузырьках и освобождается квантами спонтанно и при поступлении к нервному окончанию потенциалов действия. Пузырьки с медиатором находятся в движении, и по мере расходования активного медиатора к пресинаптической мембране поступают новые пузырьки с ацетилхолином. Освобождению квантов медиатора способствуют ионы Ca^{2+} . Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме

окончаний холинергических нейронов, депонируется в везикулах по несколько тысяч молекул в каждой из них.

Инактивация медиатора. Часть ацетилхолина разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты, которые захватываются пресинаптической мембраной и вновь используются для синтеза ацетилхолина, часть диффундирует в интерстиций. По поводу локализации ацетилхолинэстеразы существует две точки зрения: согласно одной из них, фермент фиксирован на постсинаптической мембране вблизи холинорецепторов, согласно другой, — на базальной мембране. Последняя представляет собой тонкую сеть коллагена и гликозаминогликанов между пре- и постсинаптической мембранами. Обратного захвата нерасщепленного ацетилхолина нервными окончаниями не происходит.

Эффекторные рецепторы. Ацетилхолин, высвобождаемый постганглионарными терминалями, реализует свое влияние посредством ионно- и метаболитных М-холинорецепторов (см. рис. 9.2), которые название получили от мускарина — токсина мухомора, активирующего эти рецепторы и вызывающего такой же эффект, как и ацетилхолин. По чувствительности к различным фармакологическим препаратам выделяют M_1 – M_7 -холинорецепторы. M_1 -холинорецепторы локализованы в вегетативных ганглиях, M_2 -холинорецепторы — в сердце, на пресинаптических симпатических и парасимпатических окончаниях, в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта. В гладких мышцах расположены также M_3 -холинорецепторы, имеются они и в большинстве экзокринных желез. Некоторые симпатические нервные волокна (иннервирующие потовые железы и вызывающие расширение сосудов скелетных мышц) также являются холинергическими. М-холинорецепторы имеются и в ЦНС (см. раздел 7.4).

Короткие постганглионарные парасимпатические волокна холинергических нейронов мало ветвятся и образуют типичные синапсы с клетками-эффекторами (у симпатической нервной системы синапсы выражены нечетко). В кровеносных сосудах имеются и неиннервированные постсинаптические М-холинорецепторы.

Активация М-холинорецепторов эффекторных клеток разных органов вызывает противоположные реакции, в частности — торможение работы сердца, сокращение гладких мышц желудочно-кишечного тракта — перистальтика усиливается, сокращение мышц бронхов — их просвет сужается, и т.д. (см. табл. 9.1).

Парасимпатическая нервная система способствует поддержанию гомеостаза, обеспечивая трофотропный эффект (анаболизм).

Механизм действия ацетилхолина.

Большинство М-холинорецепторов также является метаболитными, т.е. рецепторами, активация ионных каналов которых реализуется с помощью вторых посредников (в гладких миоцитах, например, с помощью инозитолтрифосфата — ИФ₃) либо посредством угнетения

активности аденилатциклазы и синтеза цАМФ. При деполяризации клеток (возбуждение) функция органа усиливается, при гиперполяризации — угнетается. Возможна также непосредственная активация или инактивация ионотропных калиевых или кальциевых каналов с помощью ионотропных рецепторов. Так, связывание ацетилхолина с M_2 -рецепторами пейсмекерных клеток сердца (они ионотропные) ведет непосредственно к активации К-каналов с помощью G-белка, гиперполяризации этих клеток и к замедлению сердечной деятельности. Действие ацетилхолина на эндотелиальные клетки сосудов приводит к образованию оксида азота (NO), вызывающего расслабление гладких мышц сосудов и их расширение, что реализуется также с помощью вторых посредников — стимуляции системы гуанилатциклаза—цГМФ, активирующей соответствующую протеинкиназу.

Особо важно помнить врачу тот факт, что блокада любых рецепторов может привести к разнонаправленным реакциям различных органов. Например, инъекция атропина, который, попадая в кровь, разносится по всему организму и блокирует все М-холинорецепторы, при этом сокращения сердца учащаются, а желудка и кишечника — тормозятся. При избытке ацетилхолина развивается десенситизация, при недостатке — сенситизация клеток-эффекторов.

Медиаторы ацетилхолин и норадреналин, выделяемые из соответствующих постганглионарных нервных окончаний, не только действуют на рецепторы эффекторных клеток, но одновременно регулируют выделение медиатора самими нервными окончаниями — модулирующая роль. Некоторые вещества, по-видимому, играют роль только модуляторов функции нервных окончаний и эффекторных клеток — усиливают влияние нервных волокон. Наиболее важными нейромодуляторами являются кортикостероиды, половые гормоны, АКГГ, соматостатин, простагландины, ангиотензин, эндорфин, энкефалины. Взаимодействие нейромодуляторов с клеточными внесинаптическими рецепторами вызывает изменение либо проницаемости клеточной мембраны, либо клеточного метаболизма в результате их проникновения в цитоплазму.

Обсуждается возможная медиаторная роль *оксида азота (NO)* — паракринный газообразный медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками и некоторыми нейронами (например, в мозжечке), быстро окисляется (его биологическая жизнь длится несколько секунд), поэтому влияет только на соседние клетки от своего места выделения. Он повышает внутриклеточную концентрацию цГМФ, которая активирует цГМФ-зависимую протеиназу. NO образуется из аргинина. Это активируется NO-синтазой (Са-кальмодулинзависимым ферментом). В эндотелиальных клетках NO выделяется под влиянием ацетилхолина и расширяет сосуды. NO выделяется также нейронами кишечника и тормозит сокращение желудочно-кишечного тракта.

Экстраорганные вегетативные нервы действуют как непосредственно, так и с помощью интраорганный нервной системы, что особенно характерно для желудочно-кишечного тракта.

9.4. ИНТРАОРГАННАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Структурно-функциональная характеристика интраорганный нервной системы.

Многие внутренние органы продолжают функционировать, будучи изолированными из организма: сокращается перфузируемое сердце, мочеточники, желчный пузырь, кишечник. В пищеварительном тракте после перерезки симпатических и парасимпатических путей сохраняются все виды двигательной активности: перистальтика, ритмическая сегментация, маятникообразные движения, продолжается всасывание. Деятельность органов *in situ* продолжается и после перерезки экстраорганных нервов. Вначале наблюдаются незначительные дистрофические явления, которые скоро исчезают. Через несколько недель чувствительность внутренних органов к биологически активным веществам и в первую очередь к медиаторам повышается, их функция улучшается. Двигательная активность пищеварительных органов после перерезки их нервов регулируется рефлекторными дугами, замыкающимися в пределах мышечного и подслизистого сплетений его стенок, а также в экстраорганных ганглиях. Дуги рефлексов, обуславливающих перистальтику, лежат в пределах стенки кишечника. Тормозными нейронами этих дуг являются ВИП-нейроны (медиатор — вазоактивный интестинальный полипептид). Комедиатором (модулятором) ВИП-нейронов является АТФ. Возбуждающие нейроны выделяют ацетилхолин и серотонин, хотя не исключено, что их действие может быть опосредовано и другими медиаторами. Возбуждение афферентных нейронов кишечной стенки под действием пищевого комка приводит к возникновению рефлексов, при которых пищевой комок продвигается в каудальном направлении путем сокращения мышц орального участка кишки и одновременного расслабления каудального участка. Имеются спонтанно активные эфферентные нейроны; на них могут конвергировать интра- и экстраорганные нервные волокна. Таким образом, интраорганный нервная система — важный фактор надежности регуляторных механизмов организма.

На интрамуральные нейроны конвергируют *отростки интраорганных нейронов и экстраорганные постганглионарные симпатические и преганглионарные парасимпатические волокна*. Это особенно характерно для желудочно-кишечного тракта. Парасимпатические преганглионарные волокна образуют синапсы на возбуждающих холинергических и тормозных ВИП-ергических нейронах. Плотность расположения интраорганных нейронов весьма высока — в кишечнике, например, находится около 20 тыс. нейронов на 1 см². В целом

в кишке число нейронов ($1 \cdot 10^8$) превосходит таковое в спинном мозге. Местные рефлекторные дуги выявлены и в сердце.

В миентеральном сплетении имеются тормозные и возбуждающие интернейроны. Возбуждающие эффекторные нейроны высвобождают в качестве медиаторов ацетилхолин, серотонин и вещество П, тормозные – динорфин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Деятельность энтеральной нервной системы модулируется симпатической нервной системой.

Подслизистое сплетение регулирует транспорт ионов и воды через эпителий кишечника, а также секреторную функцию желез кишечника. Миентеральное и подслизистое сплетения взаимодействуют между собой.

Рефлекторные дуги интраорганный нервной системы содержат все необходимые для осуществления рефлексов элементы: *афферентный, вставочный и эффекторный нейроны*. Чувствительные интрамуральные нейроны – клетки Догеля II типа; они образуют первое звено – рецептор, и второе – афферентный путь рефлекторной дуги, двигательными являются клетки Догеля I типа. Обнаружены быстро и медленно адаптирующиеся тонические нейроны, активирующие и тормозящие сокращения органа. Имеются механо-, хемо- и термочувствительные клетки.

Медиаторы и рецепторы интраорганный нервной системы весьма разнообразны – в энтеральной ее части функционирует около 20 различных медиаторов и модуляторов.

Серотонин обнаружен в различных тканях организма животных. Однако больше всего серотонина (90% от его общего количества, содержащегося в организме) приходится на энтерохромаффинные клетки пищеварительного тракта. Серотонин вызывает сокращение гладких мышц внутренних органов, в том числе кровеносных сосудов и бронхов. При прямом действии серотонина возрастает сила сердечных сокращений, хотя этот эффект маскируется рефлекторными барорецептивными влияниями противоположного направления. В центральном и периферическом отделах нервной системы выявлено несколько типов серотонинорецепторов: 5-HT_1 – 5-HT_5 (S_1 – S_5). Имеются не только пост-, но и пресинаптические серотонинорецепторы. $S_{1,2}$ -рецепторы находятся в гладкой мышце желудочно-кишечного тракта, S_3 -рецепторы – в вегетативных ганглиях, $S_{4,5}$ -рецепторы обнаружены в ЦНС.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) является медиатором интраорганных тормозных нейронов желудочно-кишечного тракта. ВИП-нейроны вызывают расслабление кишки, а возникающие вслед за этим ее сокращения под влиянием холинергических нейронов обеспечивают прохождение содержимого по кишке (пропульсия). ВИП-нейроны участвуют также в механизме релаксации желудка, расслаблении пищевода и анального сфинктеров.

ВИП расслабляет кровеносные сосуды, вызывает угнетение секреторной активности желудка.

Гистамин довольно широко распространен в организме. *Постсинаптические гистаминорецепторы* (подтипы H_1 и H_2) имеются на клетках всех органов и участвуют в регуляции различных функций организма. H_3 -рецепторы, обнаруженные в ЦНС на пресинапсах, по-видимому, регулируют выделение ими гистамина. Антагонистами H_1 -рецепторов является супрастин, дипразин (пипольфен), H_2 -рецепторов – циметидин.

Дофамин. Установлено два типа дофаминорецепторов: тип D_1 , выявлен в симпатических ганглиях, парашитовидных железах, по-видимому, все дофаминорецепторы являются постсинаптическими. D_2 -рецепторы найдены на мембранах лимфоцитов. D_1 и D_2 -рецепторы более широко распространены в ЦНС.

Вещество Р. Рецепторы к веществу Р имеются на гладкомышечных клетках кишки, клетках семявыносящих протоков, мочевого пузыря.

Экстраорганный иннервацию имеют М-холино-, α_1 - и β_1 -адренорецепторы, серотонино- и пуринорецепторы. Степень иннервации других рецепторов изучена мало. Активность синапсов экстра- и интраорганной нервной системы регулируется различными способами.

9.5. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ СИНАПСОВ

На окончаниях преганглионарных волокон ВНС имеются пресинаптические рецепторы к серотонину, гистамину, ацетилхолину и др., активация одних из них облегчает, других – угнетает передачу в синапсе. Активация этих рецепторов связана с высвобождением медиатора по принципу отрицательной обратной связи: малые порции медиатора стимулируют его высвобождение, большие – угнетают. Эффективность передачи в синапсах ВНС определяется также числом импульсов, пришедших к нервному окончанию, с увеличением импульсации высвобождение медиатора до определенного значения увеличивается, при ослаблении импульсации выделение медиатора уменьшается.

Регуляция высвобождения ацетилхолина постганглионарными парасимпатическими окончаниями осуществляется несколькими механизмами (в частности, с помощью активации M_2 - и N-пресинаптических холинорецепторов) (см. рис. 9.5).

Связывание ацетилхолина с пресинаптическими M_2 -холинорецепторами тормозит, связывание с пресинаптическими N-холинорецепторами усиливает выделение медиатора по принципу обратной связи в тех же пресинапсах, из которых выделяется медиатор. Поскольку чувствительность N-холинорецепторов выше, нежели M-рецепторов, малые дозы медиатора стимулируют его выделение, большие – тормозят.

Имеется перекрестное взаимное торможение активности симпатических и парасимпатических терминалей.

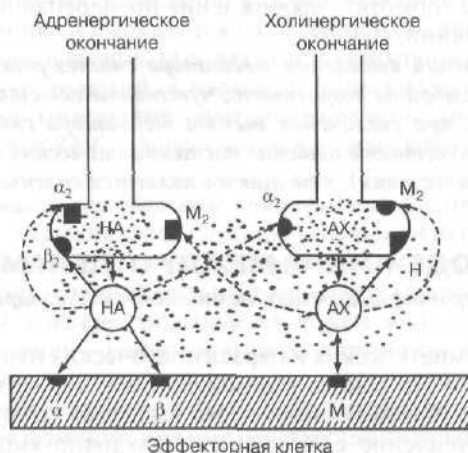


Рис. 9.5. Ауторегуляция выделения медиатора симпатическими и парасимпатическими постганглионарными нервными окончаниями с помощью пресинаптических α - и β -адренорецепторов, M- и N-холинорецепторов и их реципрокные взаимодействия. Влияния: \rightarrow угнетение; $---\rightarrow$ увеличение выделения медиатора. *НА* – норадреналин; *АХ* – ацетилхолин.

При этом норадреналин, выделяющийся из рядом расположенного симпатического окончания, взаимодействует с α_2 -пресинаптическим рецептором парасимпатического волокна (см. рис. 9.5). Ацетилхолин, выделяющийся из рядом расположенных парасимпатических окончаний, активирует пресинаптические M_2 -холинорецепторы симпатических терминалей.

АТФ, выделяющаяся в синаптическую щель под влиянием ацетилхолина из эффекторной клетки посредством пуриновых рецепторов пресинаптической терминали, угнетает выделение ацетилхолина.

Регуляция выделения норадреналина симпатическими постганглионарными окончаниями осуществляется с помощью локализованных на них пресинаптических α_2 - и β_2 -адренорецепторов, дофаминорецепторов (D_2) и M_2 -холинорецепторов. Активация M_2 -, α_2 - и D_2 -рецепторов тормозит, а β_2 -адренорецепторов стимулирует освобождение медиатора (см. рис. 9.5). Пресинаптические β_2 -адренорецепторы более чувствительны: они активируются низкими концентрациями норадреналина и усиливают его секрецию. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы менее чувствительны: они активируются высокими концентрациями норадреналина и уменьшают его секрецию нервными окончаниями. Эффекторные клетки с помощью образуемых ими простагландинов

группы E также тормозят освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний.

При уменьшении выделения медиатора синтез рецепторов постсинаптической мембраны возрастает, чувствительность ее повышается (сенситизация), при увеличении выхода медиатора синтез рецепторов уменьшается, чувствительность постсинаптической мембраны снижается (десенситизация), что также является важным регуляторным механизмом.

9.7. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ОТДЕЛАМИ ВНС

Синергизм противоположных симпатических и парасимпатических влияний.

Влияния симпатических и парасимпатических нервов обычно разнонаправлены — это основа взаимодействия. Так, стимуляция парасимпатического (блуждающего) нерва вызывает угнетение сердечной деятельности, усиление сокращений желудочно-кишечного тракта. Раздражение же симпатических нервов ведет к снижению двигательной активности желудочно-кишечного тракта, усилению сердечной деятельности.

В естественных условиях деятельность всех этих органов зависит от преобладания симпатических или парасимпатических влияний. В то же время в большинстве случаев оба отдела ВНС действуют синергично, так как они обеспечивают получение для организма полезного приспособительного результата. Этот функциональный синергизм хорошо виден на примере регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В случае повышения артериального давления возбуждение барорецепторов рефлекторно приводит к снижению артериального давления. Этот эффект обусловлен как увеличением активности парасимпатических сердечных волокон, угнетающих деятельность сердца, так и снижением активности симпатических волокон, что ведет к расширению кровеносных сосудов.

В отдельных случаях обе части ВНС оказывают однонаправленное синергичное влияние на один и тот же орган. Например, слюноотделение стимулируется и симпатическими, и парасимпатическими волокнами: раздражение парасимпатического нерва — барабанной струны — вызывает обильное выделение жидкой слюны, при раздражении симпатического нерва слюна тоже образуется, но в небольших количествах и со значительным содержанием органических веществ. При физической нагрузке частота и сила сердечных сокращений увеличиваются, а деятельность желудка и кишечника угнетается вследствие возбуждения симпатической нервной системы и уменьшения тонуса блуждающего нерва, что является весьма важным в приспособительной деятельности организма — синергизм для организма в целом.

Широко распространены синергичные влияния на один и тот же орган — это взаимодействие серотонинергических и хо-

энергических нервных элементов, которое особенно заметно в желудке и тонкой кишке и выражается в усилении их моторики.

Симпатические влияния обеспечивают эрготропную регуляцию приспособительных реакций, а парасимпатические влияния обеспечивают трофотропные влияния — увеличивают запас энергоресурсов.

Между отделами ВНС осуществляется взаимодействие на различных уровнях.

Взаимодействие в центральном отделе. При физическом и эмоциональном напряжениях тонус парасимпатической нервной системы может уменьшаться, а симпатическая нервная система возбуждается. В результате этого увеличиваются частота и сила сердечных сокращений, усиливается дыхание, повышается обмен веществ, усиливается кровоснабжение мышц — мобилизуются энергетические ресурсы организма, а деятельность желудочно-кишечного тракта тормозится. Симпатическая нервная система быстро мобилизует энергетические ресурсы и активизирует функциональные ответы организма при стрессе.

Взаимодействие в периферическом отделе ВНС реализуется на трех уровнях.

В вегетативных ганглиях. Симпатические постганглионарные волокна осуществляют тормозное влияние на сокращение желудка и кишечника посредством угнетения ганглионарных холинергических нейронов с помощью пре- и постганглионарных α -адренорецепторов.

На уровне нервных окончаний. В желудочно-кишечном тракте, сердце, бронхах может наблюдаться взаимное реципрокное торможение высвобождения медиаторов из адренергических и холинергических пресинаптических окончаний посредством действия выделяемых ими медиаторов на пресинаптические рецепторы (см. рис. 9.5).

На эффекторной клетке. В органах с двойной иннервацией одна и та же эффекторная клетка может иметь симпатическую и парасимпатическую иннервацию, что обеспечивает, как правило, разнонаправленное влияние этих систем на клетки-мишени.

9.8. ЦЕНТРЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Особо важное значение для вегетативной регуляции имеет гипоталамус. Он содержит до 50 пар ядер, которые объединяются в 4 группы: преоптическую переднюю, среднюю, наружную, заднюю, его масса около 5 г. Роль различных групп ядер гипоталамуса определяется их связью с симпатическим или парасимпатическим отделами ВНС. *Раздражение передних ядер гипоталамуса* вызывает изменения в организме, подобные тем, которые наблюдаются при активации парасимпатической нервной системы. *Раздражение задних ядер гипоталамуса* сопровождается эффектами, аналогичными стимуляции симпатической нервной системы (см. табл. 9.1). Разрушение задних ядер гипоталамуса сопровождается нарушением обмена веществ, ме-

ханизмов теплообразования и теплоотдачи. *Передние ядра гипоталамуса* стимулируют половое созревание, задние, напротив, тормозят. *Средняя группа ядер гипоталамуса* играет важную роль в формировании пищевого поведения. Стимуляция латерального ядра гипоталамуса вызывает усиление потребления пищи, а его двустороннее разрушение сопровождается афагией — отказом от нее, что ведет к истощению и гибели животного. Раздражение вентро-медиального ядра снижает уровень пищевой мотивации, его разрушение ведет к гиперфагии — повышенному потреблению пищи, ожирению. Таким образом, гипоталамус определяет интенсивность метаболизма и деятельности внутренних органов и систем согласно текущим потребностям организма. Эта роль гипоталамуса реализуется благодаря ряду его структурно-функциональных особенностей, основными из которых являются следующие.

Нейроны гипоталамуса обладают рецепторной функцией — они способны непосредственно улавливать изменения химического состава крови и цереброспинальной жидкости. Это достигается, во-первых, за счет мощной сети капилляров (до 3000 капилляров/мм²) и их исключительно высокой проницаемости; во-вторых, за счет того, что в гипоталамусе имеются клетки, избирательно чувствительные к изменениям параметров крови. Например, гипоталамические нейроны чувствительны к отклонениям pH крови, содержанию ионов (ионорецепторы), особенно K⁺ и Na⁺. В супраоптическом ядре содержатся клетки, чувствительные к изменению осмотического давления крови, в переднем гипоталамусе — к содержанию половых гормонов, в вентромедиальном ядре — к концентрации глюкозы. Имеются клетки, воспринимающие изменения температуры крови. Все эти клетки выполняют функции рецепторов, улавливая сдвиги констант внутренней среды организма. «Рецепторные» нейроны гипоталамуса практически не адаптируются; они генерируют импульсы до тех пор, пока тот или иной показатель организма не нормализуется в результате адаптивного изменения работы вегетативных эффекторов за счет эфферентных влияний гипоталамуса.

Гипоталамус имеет обширные двусторонние связи с лимбической системой, с корой большого мозга, с центральным серым веществом среднего мозга, соматическими ядрами ствола мозга. Особенностью связей гипоталамуса с другими отделами ЦНС является то, что эти связи осуществляются не только нервными, но и нейросекреторными клетками, аксоны которых идут в лимбическую систему, таламус, продолговатый мозг. Нейропептиды этих клеток (опиоиды, вещество Р, соматостатин, нейротензин) выполняют медиаторную и модулирующую функции. Эфферентные влияния на вегетативные эффекторы гипоталамус осуществляет с помощью симпатической и парасимпатической нервных систем, а также с помощью эндокринных желез.

Особо важное значение в регуляции вегетативных функций имеет тот факт, что гипоталамус вырабатывает собственные гормоны — эффекторные и регулирующие выработку тропных гормонов гипофизом. Эффекторными гормонами гипоталамуса являются окситоцин и вазопрессин. Они вырабатываются в нейронах ядер передней группы гипоталамуса (субравантические, паравентрикулярные ядра) в неактивном состоянии, затем поступают в нейрогипофиз, где активируются и потом секретируются в кровь. Стимулирующее влияние на функцию гипофиза осуществляется с помощью рилизинг-гормонов (либерины), а тормозное — посредством ингибирующих гормонов (статины). Гормоны гипоталамуса высвобождаются из нервных отростков в области срединного возвышения и через гипоталамо-гипофизарную пормальную систему с кровью поступают к аденогипофизу. Регуляция по принципу обратной отрицательной связи, в которой участвуют медиальный гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы, осуществляется и в отсутствие влияний вышележащих отделов ЦНС.

Лимбическая система участвует в приспособительной регуляции деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем согласно потребностям организма. Особенно это проявляется при формировании мотиваций и возникновении эмоций. Влияния лимбической системы осуществляются с помощью эндокринных желез и ВНС.

Роль ретикулярной формации в регуляции вегетативных функций заключается в том, что ее нейроны формируют жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный, кровообращения. Они реализуют свои влияния посредством активации симпатической нервной системы.

Норадренергические нейроны голубого пятна по своим морфологическим, биохимическим и электрофизиологическим свойствам весьма сходны с периферическими норадренергическими нервными клетками. Есть данные о том, что многие норадренергические волокна, исходящие от нижних частей ствола мозга, иннервируют артериолы и капилляры коры большого мозга. Подобные нейроны могут участвовать в регуляции кровотока через кору, и их можно рассматривать как центральный отдел симпатической нервной системы.

Мозжечок. Раздражение структур мозжечка вызывает сужение кровеносных сосудов, расширение зрачка, учащение сердцебиений, изменение интенсивности дыхания, кроветворения, терморегуляторные реакции. Мозжечок стабилизирует гомеостазис — при его удалении он становится неустойчивым, в частности, угнетается активность кишечных желез и моторики желудочно-кишечного тракта. Мозжечок реализует свое влияние с помощью симпатической нервной системы и эндокринных желез.

Кора большого мозга с помощью соиннервации — управления двигательными функциями и их вегетативным обеспечением — осуществляет высшую интеграцию в деятельности всех систем организма, в том числе и вегетативных. В конце прошлого века В.Я.Данилевский установил, что раздражение лобных долей электрическим током ведет к изменению сердечной деятельности и дыхательного ритма. Позже было показано, что раздражение различных участков коры большого мозга, особенно лобных долей, может изменить деятельность любого органа, имеющего вегетативную иннервацию. Стимуляция двигательной зоны коры вызывает такие же изменения деятельности сердечно-сосудистой системы (увеличение минутного объема сердца, усиление кровообращения в мышцах), как и активная мышечная деятельность. Выработка условных рефлексов на изменение интенсивности функционирования внутренних органов также свидетельствует о важной роли коры большого мозга в регуляции функций внутренних органов (К.М.Быков), интенсивность деятельности которых зависит также и от эмоционального состояния организма.

Важную роль в деятельности любого центра играет афферентная импульсация от рабочего органа или системы органов, поступающая в соответствующий центр.

9.9. АФФЕРЕНТНЫЕ ПУТИ ВНС

Изменения интенсивности деятельности внутренних органов могут быть вызваны раздражением как экстеро-, так и интерорецепторов, особенно собственных рецепторов органа. Афферентные пути от внутренних органов идут в ЦНС в составе вегетативных (симпатических и парасимпатических) и соматических нервов. При этом большинство афферентных волокон связывает орган с сегментами спинного мозга и стволом мозга по сегментарному принципу. Однако значительная часть афферентной импульсации от одного и того же органа поступает в ЦНС по нескольким нервным стволам в различные отделы ЦНС. Такой принцип афферентной иннервации внутренних органов обеспечивает более надежную их регуляцию. При повреждении отдельных афферентных путей оставшиеся афференты могут компенсировать роль утраченных проводников.

Во многих афферентных волокнах вегетативной и соматической нервной системы медиатором является глутамат, кроме того, нейропептиды: ангиотензин II, вещество П, холецистокинин, энкефалин и др.

Периферические чувствительные пути ВНС идут в ЦНС в составе различных нервных стволов.

В составе симпатических стволов, которые состоят на 50% из афферентных А, В и С волокон. Большинство афферентных волокон симпатических нервов относятся к группе С, они — пери-

ферического происхождения. Тела нейронов, от которых идут эти волокна, локализируются в интра- и экстраорганных превертебральных ганглиях. Часть этих афферентных волокон образует синапсы на вставочных клетках экстраорганных ганглиев, формируя афферентное звено периферической экстраорганной вегетативной рефлекторной дуги. Вставочный нейрон контактирует с эффекторным симпатическим нейроном этого же ганглия. Часть афферентных волокон симпатических нервов идет в спинной мозг в составе задних корешков.

Особенно много афферентных волокон в составе блуждающего нерва — он состоит на 90% из афферентных волокон групп А, В, С, подавляющее большинство которых — тонкие безмиелиновые С-волокна; тела нейронов этих волокон находятся в узелотом ганглии. *Тазовый нерв* состоит на 50% из афферентных волокон.

Функцию вегетативных афферентных путей выполняют также отростки афферентных нейронов межпозвоночных спинальных ганглиев и гомологичных им черепных узлов, формирующих также и чувствительные волокна соматической нервной системы.

Сенсорные рецепторы ВНС (интерорецепторы) являются первичными рецепторами и локализируются в серозных оболочках и в стенках органов. Они воспринимают изменения внутренней среды организма, состояния внутренних органов, желез и сосудов. Это дает возможность ЦНС с помощью ВНС и эндокринной системы поддерживать гомеостазис. *Хеморецепторы* воспринимают изменения рН, осмотического давления, электролитного состава содержимого внутренних органов, P_{CO_2} , P_{O_2} , концентрации глюкозы, аминокислот. *Механорецепторы* реагируют на растяжение стенок органов, воспринимают давление: например, в артериях, в мочевом пузыре, в желудке и т.д. *Терморецепторы* располагаются в основном в желудочно-кишечном тракте, имеются в ЦНС. *Болевые рецепторы* имеются в тканях внутренних органов, мелких кровеносных и лимфатических сосудах.

Центральные афферентные пути ВНС. До ствола мозга афферентные пути ВНС несут информацию только от внутренних органов. В стволе мозга промежуточные нейроны являются полисенсорными — они реагируют на импульсацию от чувствительных соматических и вегетативных путей. В таламусе зоны предствительности блуждающего и чревного нервов разделены, но в обеих зонах одни и те же нейроны возбуждаются от импульсов, поступающих по соматическим и вегетативным афферентным путям. Аналогичным образом реагируют и нейроны коры большого мозга. *Это означает, что от таламуса в кору большого мозга поступает интегрированная информация. Специализированных зон в коре головного мозга, воспринимающих импульсацию только от внутренних органов, не обнаружено.* Вызванные потенциалы регистрируются в одних и тех же участках I и II соматосенсорных областей при раздражении экстеро- и интерорецепторов. *В соматосенсор-*

ной зоне (*постцентральной извилины*) *представительство* *чревного нерва* совпадает с *представительством* *нижних конечностей*, *блуждающего нерва* — с *представительством* *верхних конечностей*. Кортиковые структуры вносят важный вклад в процесс интеграции соматической и висцеральной информации, что необходимо для согласования соматических и вегетативных компонентов при осуществлении поведенческих реакций организма для получения полезного приспособительного результата.

Афферентная импульсация от «биологически активных точек», по видимому, играет важную роль для человека. Их насчитывают до 700. По некоторым данным, раздражение этих точек (акупунктура, пальцевой точечный массаж) может вызвать изменение работы тех или иных внутренних органов, снять головную боль, боль в области сердца и др. Свойства «биологически активных точек», их физиологическая роль активно изучаются. Разработаны различные приборы для выявления и стимуляции с целью получения целебного эффекта.

9.10. ТОНУС ВЕГЕТАТИВНЫХ ЦЕНТРОВ. ТРОФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативные центры, как и соматические, обладают постоянной активностью, называемой тонусом. Он поддерживается рядом факторов, основными из которых являются следующие.

Спонтанная активность вегетативных центров, которая особенно характерна для нейронов ретикулярной формации, являющихся составной частью центров ствола мозга (дыхательного, кровообращения и др.).

Поток афферентных импульсов в ЦНС от сосудистых рефлексогенных зон, от внутренних органов, от проприорецепторов, от экстерорецепторов.

Действие биологически активных веществ и метаболитов непосредственно на клетки центра: CO_2 , например, возбуждает клетки дыхательного центра, прессорного отдела центра кровообращения.

Выраженность тонуса интраорганной нервной системы определяется теми же факторами, что и тонус ЦНС. В интраорганных ганглиях, как показали исследования последних лет (А.Д. Ноздрачев и др.), имеются клетки-осцилляторы, обладающие спонтанной активностью и поддерживающие некоторый тонус интраорганной нервной системы, что важно для регуляции функций внутренних органов.

Значение тонуса вегетативных центров иллюстрируется следующими примерами. В результате наличия тонуса сосудосуживающих симпатических нервов гладкие мышцы сосудов постоянно находятся в состоянии некоторого сокращения, поэтому уменьшение тонуса сосудосуживающих нервов ведет к расширению сосудов и увеличению кровотока в них, к снижению АД. При системном повышении тонуса

сосудов АД повышается. Ярко выражен тонус блуждающего нерва для сердца. Поскольку этот нерв оказывает тормозящее влияние на деятельность сердца, он постоянно сдерживает частоту сердечных сокращений. Уменьшение тонуса блуждающего нерва сопровождается увеличением частоты сердечбиений. Таким образом, при наличии тонуса ваги и тот же центр с помощью одних и тех же эфферентных нервных волокон может вызвать двоякий эффект в деятельности органа и обеспечивать изменение интенсивности его деятельности согласно потребностям организма.

О степени выраженности тонуса центра эфферентного нерва судят по частоте импульсов, идущих по нему к органу. Их частота в волокнах вегетативной нервной системы в покое колеблется в пределах 0,1–5 Пц. Тонус симпатических нервов подвержен циркадианным колебаниям — днем он больше, ночью меньше. Считают, что во время сна возрастает тонус парасимпатического отдела ВНС. Однако это не согласуется с рядом известных фактов. Считали, что преимущественное протекание родов ночью свидетельствует о повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС, однако, напомним, что миометрий беременных женщин и рожениц, в отличие от миометрия небеременных, не чувствителен к ацетилхолину. Известно, что парасимпатическая нервная система стимулирует моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, а ночью и секреция, и моторика угнетаются.

Тонус симпатического нерва у различных видов животных для сердца не выражен — блокада симпатических нервов не изменяет ЧСС, в том числе и у так называемых симпатотоников (кролик, морская свинка). Не выражен у этих животных и тонус блуждающего нерва. Тонус симпатических нервов, иннервирующих сосуды, выражен не для всех органов. Расширение сосудов кожи и желудочно-кишечного тракта после их денервации выражено хорошо. Симпатическая денервация сосудов почки не сопровождается их расширением, у сосудов мышц вазодилататорный эффект нестойкий, а вазодилатация сосудов мозга и сердца выражена слабо.

Тонус блуждающего нерва для сердца хорошо выражен только у тех животных, которые ведут активный образ жизни (много бегают), например у собаки. Хорошо выражен тонус блуждающего нерва у человека, поэтому введение в организм с лечебной целью атропина, блокирующего М-холинорецепторы, сопровождается тахикардией. Чем больше двигательная активность человека, тем выше тонус блуждающих нервов. Особенно высок он у спортсменов (бегунов) — уменьшение тонуса блуждающих нервов обеспечивает весьма быстрое ускорение сердечбиений при беге, что является важным приспособительным фактором.

Трофическое действие нервной системы. В экспериментах на собаках И.П.Павлов обнаружил веточку симпатического нерва, идущую к сердцу, раздражение которой вызывает усиление сердечных

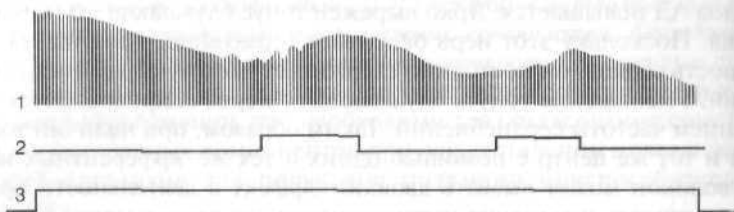


Рис. 9.6. Повышение работоспособности утомленной изолированной икроножной мышцы лягушки (1) при раздражении симпатических волокон (2) (по Орбели–Гинецинскому). Сокращения утомляемой мышцы вызываются ритмическим (30 раз в минуту) раздражением двигательных нервных волокон (3). Моменты раздражения симпатического нерва помечены поднятием сигнальной линии.

сокращений без изменения их частоты (усиливающий нерв Павлова). Впоследствии было показано, что раздражение симпатического нерва, действительно, усиливает в сердце обменные процессы. Развивая идею И.П.Павлова, Л.А.Орбели и А.Г.Гинецинский в 20-х годах XX в. обнаружили усиление сокращений утомленной скелетной мышцы при раздражении идущего к ней симпатического нерва (феномен Орбели–Гинецинского, рис. 9.6). Усиление сокращений утомленной мышцы в опыте Орбели–Гинецинского связано с активацией в ней обменных (трофических) процессов под влиянием норадреналина.

Раздражение симпатических нервов улучшает не только функциональные характеристики скелетных мышц, но повышает возбудимость периферических рецепторов и структур ЦНС. Такое действие симпатической нервной системы Л.А.Орбели назвал адаптационно-трофическим. Трофическое действие на ткань присуще всем нервам, но наиболее ярко оно выражено у симпатической нервной системы. Предполагается наличие трофогенов в нервных окончаниях. К трофогенам относят нуклеотиды, серотонин, ацетилхолин, сложные липиды, ганглиозиды, некоторые аминокислоты, простагландины, катехоламины, либерины, соматостатин, энкефалины, эндорфины, брадикинин, нейротензин, холецистокинин, фрагменты АКТГ, ФРН (фактор роста нервов), нейротрофины, цилиарный нейротрофический фактор, окситоцин. Многие из перечисленных веществ являются медиаторами – понятие «трофоген», по-видимому, является собирательным.

Афферентные нервные волокна также оказывают трофическое действие на иннервируемые ткани. Так, стимуляция электрическим током задних корешков спинного мозга ведет к освобождению терминалями афферентных волокон химических веществ, оказывающих специфическое действие на окружающую ткань. Этими веществами являются преимущественно нейропептиды. Наиболее часто при этом выявляются субстанции P и пептид, генетически родственному кальцитонину.

Биологически активные вещества, вырабатываемые различными клетками организма, оказывают трофическое действие на саму нервную систему. Об этом свидетельствует явление угнетения активности ферментов, ответственных за синтез ацетилхолина в преганглионарных симпатических нейронах (они находятся в боковых рогах спинного мозга), после разрушения ганглионарного симпатического нейрона. По-видимому, имеется несколько нейрональных факторов, регулирующих рост, развитие нервных клеток и функционирование зрелых нервных клеток. Одним из таких веществ является фактор роста нервов (ФРН), выделенный из слюнных желез; продуцируется ФРН также гладкомышечными клетками стенок внутренних органов и тканями других органов-мишеней. Обнаружено также вещество, регулирующее рост и развитие мотонейронов спинного мозга. ФРН в наибольшей степени стимулирует рост симпатических и спинномозговых ганглиев на ранних стадиях развития нервной системы. На более поздних стадиях развития и у взрослых ФРН необходим для поддержания нормальной структуры и функции симпатических нейронов. Если в организм новорожденных животных ввести антитела к ФРН, то в симпатической нервной системе развиваются дегенеративные изменения. Адаптационно-трофическое действие на ткани оказывают многие нейропептиды (энкефалин, эндорфин, нейротензин, соматостатин, либерины и др.).