

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**Ю.П. Фролов, М.М. Серых,  
А.Н. Инюшкин, С.А. Чепурнов**

**УПРАВЛЕНИЕ  
БИОЛОГИЧЕСКИМИ  
СИСТЕМАМИ  
ОРГАНИЗМЕННЫЙ УРОВЕНЬ**

Под редакцией Ю.П. Фролова

Издательство "Самарский университет"  
2001

ББК 28.07

УДК 574.6:577.1:577.3

Ф 911

Фролов Ю.П., Серых М.М., Инюшкин А.Н., Челурнов С.А.  
Управление биологическими системами. Организменный  
уровень / Под ред. Ю.П. Фролова. Самара: Изд-во "Самарский  
университет", 2001. 318 с.

ISBN 5-86465-177-X

Книга является третьей частью в серии выпусков, посвященных вопросам управления биологическими системами. В ней рассмотрены вопросы искусственного воздействия на многоклеточные организмы (растительные и животные, включая человека) с целью получения полезных практических результатов.

Предназначена для аспирантов, преподавателей и практических работников, чьи интересы соприкасаются с рассмотренными в книге вопросами. Она может быть также использована как учебное пособие по вузовским дисциплинам "Биологическая кибернетика", "Молекулярная эндокринология", "Введение в биотехнологию" и как самостоятельное учебное пособие по дисциплине "Управление биологическими системами".

ББК 28.07

Рецензенты: д-р мед. наук Л.Т. Волова  
(Самарский медицинский университет),  
канд. биол. наук, проф. В.М. Астафьев  
(Самарский педагогический университет)

ISBN 5-86465-177-X

© Фролов Ю.П., Серых М.М.,  
Инюшкин А.Н., Челурнов С.А., 2001

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Надклеточный уровень организации биологических систем, как отмечалось ранее (Фролов Ю.П. Управление биологическими системами. Самара, 1999), представлен многоклеточными организмами и популяциями одноклеточных организмов. Различие между ними настолько существенно, что, по-видимому, правильнее говорить не о подуровнях, а о самостоятельных уровнях - организменном и популяционном.

По сравнению с клетками многоклеточные организмы имеют неизмеримо более сложное строение и соответственно качественно иную многоступенчатую систему регуляции жизненных функций. В связи с этим появляются новые способы целенаправленного воздействия на работу многоклеточного организма. В частности, наряду с непосредственным влиянием на клетки лекарственных препаратов, введенных в кровяное русло, возможно и опосредованное воздействие на работу клеток - через нервную систему.

Неизмерим по сложности и процесс формирования из единой клетки многоклеточного организма. Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что до настоящего времени не предложена убедительная модель, раскрывающая сущность механизмов, лежащих в основе морфогенеза. Последний тоже является процессом регулируемым и управляемым.

Многоклеточные организмы являются наиболее распространенными объектами сельскохозяйственного производства, да и сам человек с его биологическими потребностями и проблемами представляет собой организменную систему. Поэтому умение управлять многоклеточными системами имеет чрезвычайно важное практическое значение.

Человек многого добился в этом направлении, однако наиболее сложные проблемы, прежде всего связанные с его здоровьем, к сожалению, остались неразрешенными. Более того, появились новые задачи, решить которые без умения целенаправленно воздействовать на организм невозможно.

Применительно к медицинским аспектам управление организмом сводится, прежде всего, к поддержанию его функционирования в оптимальном режиме, в отдельных случаях - приданию ему способности преодолевать экстремальные нагрузки.

В связи с тем, что наибольшую практическую значимость среди многоклеточных организмов имеют позвоночные животные, особенно млекопитающие, а среди них – сам человек с бесчисленными проблемами медицинского и биологического характера, вопросы управления функциями в книге будут рассматриваться преимущественно применительно к этим объектам.

Вопросами практического использования биологических систем молекулярного (белки, нуклеиновые кислоты) и клеточного (микроорганизмы, клетки многоклеточных организмов) уровней занимается биотехнология. Ее задачами являются, как правило, разработка схемы биотехнологического процесса, техническая реализация его, поиск эффективных способов управления работой биологической системы и задание с их помощью оптимального режима протекания процесса. Следовательно, управление биотехнологическими системами молекулярного и клеточного уровней – составная часть биотехнологии. Однако в практических целях приходится решать вопросы управления многоклеточными организмами, которые непосредственно не являются объектами биотехнологии. В этом случае управление биологическими системами выходит за пределы одного из разделов биотехнологии и рассматривает более широкий круг вопросов. С другой стороны, биотехнология расширяет круг своих объектов в сторону повышения их организации. Например, клонирование растительных и животных организмов связано с вопросами получения нормального многоклеточного организма из одной соматической клетки. Биотехнология выходит здесь за рамки клеточного уровня: она решает вопросы управления формированием многоклеточного организма.

Таким образом, дисциплина “Управление биологическими системами” (УБС) занимается вопросами целенаправленного воздействия на традиционные объекты биотехнологии: молекулярные системы, клетки, одноклеточные организмы и их популяции, а также многоклеточные организмы, которые также вовлекаются в число объектов биотехнологии. Однако термин “управление” применительно к дисциплине УБС имеет более широкое толкование. В него входит и управление популяциями многоклеточных организмов, и создание новых организмов, а не только управление их работой. Да и медицинские проблемы, которые непосредственно связаны с УБС, в большинстве случаев не входят в круг вопросов, решаемых биотехнологией. Поэтому

дисциплину УБС, по-видимому, следует рассматривать как самостоятельную, но в то же время имеющую, подобно другим дисциплинам биологического цикла, взаимное перекрытие, в данном случае с биотехнологией, медициной, сельским хозяйством. Объектом исследования УБС являются вопросы целенаправленного воздействия на биологические системы разной степени сложности, как встречающиеся в природе, так и искусственно созданные.

Глава 2 написана А. Н. Инюшкиным и С.А. Чепурновым, глава 4 – А.Н. Инюшкиным, главы 3 и 4 – М.М. Серых, остальное – Ю.П. Фроловым. Компьютерный набор книги выполнен М.Ю. Власовым и И.В. Толстых .

Все замечания и предложения в отношении представленного в книге материала и качества его изложения будут с благодарностью приняты авторами по адресу: г.Самара, ул. Академика Павлова, 1, госуниверситет, биофак.

*Апрель, 2001 г.*

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИЯМИ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

### § 1. Эволюция систем управления функциями многоклеточных организмов

Система управления функциями многоклеточного организма обеспечивает согласованную работу всех остальных его систем и адекватное реагирование на изменяющиеся условия внешней среды. Необходимость в этом появилась с момента возникновения многоклеточных организмов, поэтому система управления столь же древняя, как и все многоклеточные в целом. В процессе эволюции она совершенствовалась и усложнялась вместе с организмами, частью которых являлась сама. Поэтому конкретных систем управления так же много, как и видов многоклеточных организмов. Тем не менее, как и у представителей различных групп многоклеточных в целом, у систем управления много общего в строении и функционировании. Существенные различия появляются, как правило, между системами управления представителей групп, далеко разошедшихся в эволюционном развитии.

Помимо названных выше задач системе управления многоклеточного организма приходится принимать непосредственное участие в реализации генетической информации при его формировании в онтогенезе.

Взаимные контакты одноклеточных организмов нередко заканчиваются поглощением одного из них другим. В большинстве случаев это взаимоотношение типа хищник - жертва; однако в древние времена (порядка миллиарда лет назад) поглощение одних прокариотических клеток другими, как полагают, привело к возникновению эукариотических клеток, из которых состоят многоклеточные организмы. Теория клеточного симбиоза Маргулиса [1,2], имеющая серьезное обоснование, рассматривает эукариотическую клетку как сложную структуру, состоящую из клеток нескольких типов, которые находятся в симбиотических отношениях друг с другом и существуют в пределах общей клеточной мембраны. В прошлом эти клетки были

самостоятельными, однако, вступив в симбиотические взаимоотношения, они утратили свою самостоятельность и превратились в органеллы эукариотической клетки (митохондрии, пластиды, ядро, возможно, жгутики, реснички, центриоли и митотическое веретено).

Многочлеточные организмы объединяют в своем объеме популяции большого числа специализированных клеток, находящихся между собой в симбиотических взаимоотношениях. Так, у позвоночных четко различают более 200 клеточных типов, причем многие из этих типов, по-видимому, под общим названием объединяют большое количество более тонко различающихся вариантов [3]. Однако, в отличие от теории клеточного симбиоза, вряд ли можно предположить, что многочлеточный организм образовался путем объединения на принципах симбиоза доселе самостоятельно существовавших клеток различных типов (мышечных, нервных, эпителиальных и т.д.). Клетки тканей многочлеточного организма генетически идентичны в силу моноклонального происхождения последнего (от зиготы, споры, соматической клетки). По-видимому, и в эволюционном плане многочлеточные организмы имеют моноклональное происхождение. Первоначально они состояли из одинаковых клеток, которые в процессе эволюции специализировались в составе организма.

Между особями, относящимися к разным видам многочлеточных и одноклеточных организмов, существует несколько типов взаимоотношений: нейтрализм, аменсализм, конкуренция, паразитизм, хищничество, комменсализм, мутуализм. В нормальных функционирующих многочлеточных организмах между популяциями клеток (тканями) имеют место отношения только облигатного мутуализма, при котором клетки различных тканей не способны к самостоятельному существованию и могут длительно функционировать лишь при условии взаимовыгодного взаимодействия. В связи с этим основная задача, которую решает система управления многочлеточного организма, заключается в поддержании на оптимальном уровне этих взаимовыгодных отношений применительно к изменяющимся условиям существования.

Организм и окружающую среду можно рассматривать как две взаимодействующие системы. На неживые тела окружающая среда оказывает непосредственное воздействие, на живые – опосредованное, через органы чувств, которые являются частью

системы управления организма. Окружающая среда - понятие обобщенное и чрезвычайно сложное, особенно для человека, диапазон восприятия и характер реагирования которого неизмеримо расширились в связи с появлением у него второй сигнальной системы.

Наряду с механизмами управления, общими для животных и человека, у последнего важную роль в этом процессе приобрело мышление, а связанные с ним структуры коры головного мозга являются составной частью системы управления функциями человеческого организма.

Относительно происхождения многоклеточных организмов нет единого мнения, а существует ряд взаимоисключающих точек зрения (И.И. Мечникова, Э. Геккеля, братьев О. и Р. Гертвигов, И. Делаж, А.А. Заварзина и др., см. [4,5]). Это обстоятельство порою не позволяет однозначно говорить о путях возникновения и начальных этапах развития систем многоклеточных организмов, в число которых входит и система управления. Несмотря на это, все сказанное выше позволяет выделить основные направления эволюции системы управления функциями многоклеточных организмов.

Как нервная, так и эндокринная системы оказывают влияние на уже существующую структуру - многоклеточный организм, сформированный при доминирующем участии генетической системы. Генетическая система, выполняющая основную роль в регуляции внутриклеточных процессов, является эволюционно более древней по сравнению с появившимися у многоклеточных организмов нервной и гормональной системами. У этих организмов функции генетической системы существенным образом расширились. В онтогенезе она начинает работать с самых ранних стадий эмбрионального развития, когда еще отсутствуют нервная и эндокринная системы. Ей принадлежит ведущая роль в цитодифференцировке и морфогенезе многоклеточных организмов. К сожалению, казуальная сторона в деятельности генетической системы на этих этапах формирования организма остается практически белым пятном биологии. Генетической системе управления обязаны своим появлением нервная и эндокринная системы, которые постепенно сужают ее функции до внутриклеточного уровня, принимая на себя полностью управление сформировавшимся многоклеточным организмом.

Полагают, что возбуждение и химическая сигнализация, преобладающие в работе соответственно нервной и эндокринной систем, возникли одновременно и развивались параллельно [6]. Ископаемые останки животных дают крайне скудную информацию об эволюции этих систем. Более содержательным оказывается сравнительный анализ их строения и функций у представителей различных таксономических групп. Классическими методами импрегнации серебром и окрашивания метиленовым синим, а позднее с помощью электронной микроскопии и гистохимии были выявлены нейроны и простая нервная система у губок, которые являются наиболее примитивными среди многоклеточных организмов. У промежуточных по сложности форм типа сикон были найдены клетки, содержащие серотонин, адреналин, норадреналин, моноаминоксидазу, ацетилхолинэстеразу и нейросекрет-вещества, которые характерны для нейронов высших форм животных [27]. Все это свидетельствует, во-первых, о древнем происхождении нервной системы и ее насущной необходимости для многоклеточных организмов, во-вторых, о том, что первоначально все гормоны вырабатывались, по-видимому, в нервных клетках [7].

У кишечнополостных начинается процесс разделения нервных клеток на рецепторные и промежуточные, который на более поздних этапах эволюции приведет к формированию рефлекторной дуги, состоящей из чувствительного, ассоциативного и эффекторного нейронов. Нервные клетки рассеяны по всему телу кишечнополостных и образуют диффузную нервную систему, в которой обнаруживаются небольшие скопления нейронов, наиболее четко проявившиеся у сцифоидных медуз в виде 8 ганглиев, расположенных на протяжении краевого нервного кольца.

Диффузная нервная система - эволюционно наиболее древняя. Характерным для нее является отсутствие специализации рецептирующих клеток в отношении природы раздражителя (они являются полисенсорными) и наличие множественных связей между нервными клетками. Это ведет к нелокализованной реакции, когда в ответ на **любое** раздражение вовлекается **весь** организм. Этот недостаток не мог быть скомпенсирован высокой надежностью функционирования диффузной нервной системы. Тем не менее зачатки таких эволюционных приобретений кишечнополостных, как функциональная специализация нейронов на рецепторные и промежуточные и образование ганглиев, в

последующем получили развитие у более высокоорганизованных животных.

От кишечнорастворимых ведут начало две линии развития нервной системы. Насекомые, черви, моллюски, ракообразные пошли по пути создания узловых нервной системы, при которой возбуждение проходит по жестко детерминированным путям. Такая система дает выигрыш в быстроте и точности реагирования, однако узловая нервная система оказывается более ранимой, так как повреждение одного узла, как правило, ведет к нарушению функций всего организма. У хордовых сформировалась трубчатая нервная система, включающая черты диффузного и узлового типов. В ней высокая надежность диффузной нервной системы сочетается с точностью, локальностью и быстротой реагирования, присущими узловой системе [8], поэтому трубчатая нервная система выполняет интегративную функцию у наиболее совершенных представителей животного мира.

В эволюции нервных систем узловых и трубчатых типов много общего. Это повышение доли нервной ткани в массе всего организма; специализация, совершенствование и увеличение разнообразия рецепторных структур; формирование обязательных структурных звеньев рефлекторной дуги (рецепторы, афферентные нервные волокна, промежуточные нейроны, эфферентные нервные волокна), которая с помощью обратной связи превращается в "рефлекторное кольцо"; централизация и цефализация нервной системы; преимущественное развитие химических синапсов; повышение роли нейроглии в работе нервной системы и т.д.

Эволюция нервных систем животных происходила обычно не столько за счет коренной перестройки ее древних структур, сколько путем их надстройки, усложнения и подчинения новообразующимся центрам существовавших ранее нервных аппаратов [9]. Ведущей тенденцией в развитии нервной системы позвоночных является увеличение доли головного мозга по отношению к массе тела (цефализация) и доли коры головного мозга по отношению к его массе (кортикализация). Масса головного мозга человека, венчающего эволюцию позвоночных, составляет около 3% массы тела; масса переднего мозга, в котором большая доля приходится на кору полушарий, достигает 80% общей массы головного мозга. Соотношение масс головного и спинного мозга максимально у человека (45:1), у птиц оно составляет 1:2 - 1:5, у рептилий всегда меньше единицы [10].

Характерным для высокоразвитых животных является наличие структур, образованных нейросекреторными клетками и выполняющих функцию посредника между нервной и эндокринной системами. У млекопитающих такой структурой является гипоталамическая нейросекреторная система, представляющая собой часть общей интегрирующей (нейроэндокринной) системы организма. Через химические синапсы нейронов высших отделов мозга она находится в тесной связи с нервной системой, а через гипофиз и кровотоки - с периферическими эндокринными железами. Гуморальная регуляция функций многоклеточного организма в процессе эволюции появилась задолго до формирования нервной системы [8]. Типичная эндокринная система возникла позднее, когда сформировались эффективные средства переноса веществ внутри организма в виде циркуляторной системы. Поэтому специализированные эндокринные органы появляются лишь у кольчатых червей и во всех последующих группах животных [6]. Наибольшего развития эта система получила у хордовых, особенно позвоночных. Гормоны, выделяемые эндокринными железами, регулируют процессы роста и развития, метаморфоз, потребление кислорода тканями, водно-солевой, углеводный обмен, проницаемость клеточных мембран, силу сокращений сердечной мышцы, содержание сахара в крови и тканях, сезонную перестройку метаболизма, размножение, линьку, миграцию, спячку, стимулируют образование и рост половых клеток и т.д. С момента своего возникновения эндокринная система находится под контролем нервной системы и совместно с ней развивается. При сравнительном анализе эндокринных механизмов обращает внимание то, что у всех групп животных, имеющих эндокринные системы, последние выполняют сходные функции. Более того, накопилось много данных о действии гормонов беспозвоночных животных на органы позвоночных и наоборот, не говоря уже о взаимозаменяющем действии гормонов для представителей разных видов и даже отрядов в пределах одного класса [6].

Роль эндокринной системы, как правило, преобладает в регулировании длительно протекающих процессов, таких, как: рост, дифференцировка, поддержание на определенном уровне концентрации компонентов крови (глюкозы, натрия, кальция) и внеклеточных жидкостей.

Полагают, что первоначально все гормоны вырабатывались, по-видимому, в нервных клетках, а особые гормонообразующие

железы появились только у высших форм. Об этом свидетельствует широкое распространение гормонов у беспозвоночных и синтез гормонов нервными клетками гипоталамуса у млекопитающих. Даже нейроны в большинстве случаев нельзя резко отграничить от эндокринных клеток, так как они постоянно продуцируют и выделяют медиаторы, принимающие непосредственное участие в регуляторном процессе [7]. Кроме того, накоплено значительное количество фактов о большой роли регуляторных пептидов, выделяемых типичными нейронами, в интегративной деятельности нервной системы. Все это дает основание некоторым исследователям не противопоставлять друг другу нервную и эндокринную системы, а рассматривать их как единую интегрирующую систему организма, осуществляющую эту функцию посредством двух механизмов - секреторного нейроэндокринного и проводникового нервного.

Система управления многоклеточным организмом в целом сочетает достоинства всех входящих в нее подсистем (их обычно называют тоже системами): консерватизм генетической, экономичность при длительных воздействиях эндокринной, высокие скорости воздействия, локальность и кибернетические возможности нервной.

## **§ 2. Возрастная периодизация в формировании и работе систем управления многоклеточного организма**

В соответствии с биогенетическим законом Геккеля-Мюллера в эмбриогенезе многоклеточных организмов в определенной мере проявляется последовательность процессов их исторического развития. На начальных стадиях эмбрионального развития практически единственной системой, организующей формирование особи, является исторически самая древняя из систем управления - генетическая. В отличие от нервной и эндокринной систем, она не имеет надклеточного уровня организации и сосредоточена внутри клеток, в которых сформировалась и продолжает выполнять одновременно функцию регуляции процессов, протекающих на молекулярном уровне. Вероятно, механизмы цитодифференцировки и морфогенеза являются своего рода надстройкой над ранее существовавшими в клетке механизмами ее самовоспроизведения и регуляции внутриклеточных процессов.

Таким образом, работа генетической системы управления многоклеточного организма в основном направлена на его формирование и ограничивается эмбриональным периодом. Одновременно в составе организма она формирует нервную и эндокринную системы, которые примут на себя дальнейшее управление его функционированием.

В отличие от эндокринной системы, которая не имеет непосредственного контакта с внешней средой, нервная система через экстерорецепторы получает информацию о различных параметрах внешней среды. Через интерорецепторы поступает информация о состоянии самого организма. Без рецепторов нервная система свои управляющие функции выполнять не может. В связи с этим возрастное развитие нервной системы необходимо рассматривать совместно с формированием рецепторов.

В эмбриогенезе нервная система образуется из нервной трубки, которая возникает из нервной пластинки. Расширенный (краниальный) конец нервной трубки дает начало закладке головного мозга, вся ее остальная часть превращается в спинной мозг. Краниальный конец нервной трубки сильно разрастается и очень рано подразделяется на три первичных мозговых пузыря (передний, средний и задний). Уже в конце 4-й недели передний и задний мозговые пузыри у эмбриона человека начинают подразделяться каждый на 2 части. Из переднего пузыря возникают закладки конечного и промежуточного мозга, задний мозг после деления дает закладки мозжечка и продолговатого мозга. В результате этого зачаток головного мозга у 5-6-недельных зародышей состоит из 5 мозговых пузырей, каждый из которых в последующем разовьется в определенную часть головного мозга [11]. В эмбриогенезе головного мозга происходят сложные морфогенетические процессы, однако, несмотря на это, к моменту рождения ребенка его мозг окончательно еще не сформирован, хотя по форме и анатомическому строению мало отличается от мозга взрослого человека. Масса головного мозга при рождении находится в пределах 370-392 г. К 6 месяцам масса мозга удваивается, к 3 годам - утраивается, к 9 годам она в среднем составляет 1300 г, что всего лишь на 100 г меньше массы мозга взрослого человека. Важным процессом в развитии мозга является миелинизация нервных волокон, которая начинается незадолго до рождения и завершается приблизительно к 2 годам. Благодаря миелиновым оболочкам повышается локальность и

точность возбуждения в коре головного мозга. Борозды и извилины на поверхности полушарий появляются с 3-го месяца эмбриональной жизни, однако форму, присущую взрослому мозгу, они приобретают между 7 и 14 годами. Клеточное строение коры 7-летнего ребенка близко к таковому у взрослого человека [12]. Мозжечок к 2 годам по массе и размерам приближается к мозжечку взрослого, продолговатый и средний мозг достигают такого состояния лишь к 5-6 годам. В функциональном отношении в значительной мере созревшим к моменту рождения является продолговатый мозг, что не вызывает удивления, поскольку в нем сосредоточены центры дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и т.п. [12].

Во всех отделах головного мозга с возрастом происходит снижение количества нейронов с интенсивностью резко возрастающей у человека в 50-60-летнем возрасте. Потеря нейронов в коре головного мозга стариков может достигать 50% и более от их числа у новорожденных. Темпы снижения количества нейронов в различных отделах головного мозга выражены в разной мере [13].

В результате сложных процессов формирования спинного мозга уже у 14-недельного плода в его сером веществе имеются все клеточные группы (ядра), характерные для спинного мозга взрослого человека. Миелинизация в спинном мозге начинается на 4-5 месяце эмбриональной жизни и заканчивается лишь в течение первого года после рождения [11]. За первый год жизни масса спинного мозга удваивается, к 5 годам - утраивается, а в 14-15 лет увеличивается в 4-5 раз [12]. С возрастом в спинном мозге происходит уменьшение количества нейронов, которое, как и в головном мозге, наиболее выражено в старом возрасте. Параллельно уменьшается и число нервных волокон. В частности, количество аксонов в передних и задних корешках грудных сегментов к 70 годам уменьшается почти на 30% [13].

Формирование рецепторов происходит неравномерно. Наиболее раннее восприятие раздражения отмечено для тактильных рецепторов у эмбриона человека в возрасте 7,5 недель. Периферические отделы двигательного (проприорецепторы) и вестибулярного анализаторов проявляют свою функцию также на ранних стадиях эмбриогенеза. Периферические звенья вкусового и обонятельного анализаторов у плодов морфологически формируются рано. Уже в поздние сроки внутриутробного

развития плод способен реагировать мимическими движениями на вкусовые и запаховые вещества. Периферические отделы зрительного и слухового анализаторов начинают формироваться в раннем периоде эмбрионального развития. Однако проявление их функциональной активности до рождения подвергается сомнению, хотя некоторые исследователи допускают возможность реагирования в этот период зрительного и слухового приборов на сильные звуковые и световые раздражения [14].

Параллельно с отмеченными анатомическими и морфологическими изменениями, которые непрерывно происходят в нервной системе с ранних стадий эмбрионального развития до глубокой старости организма, в еще большей степени изменяется и ее функциональная активность. От простейших рефлекторных реакций на ранних стадиях эмбриогенеза до сложнейших проявлений психической деятельности взрослого человека - таков диапазон изменений в работе нервной системы, равного которому нет среди остальных систем организма.

Сведения об участии нервной системы в формообразовательных процессах менее определены, чем в отношении эндокринной системы, и порою противоречивы.

Сформированная эндокринная система должна включать в себя как минимум источники гормонов (эндокринные железы), органы, на которые воздействуют гормоны, и средство доставки гормонов к этим органам (кровеносную систему). Гормон выполняет роль управляющего воздействия, орган - объекта управления, кровь - канала связи. Все эти звенья начинают формироваться в период эмбрионального развития.

Закладка ядер гипоталамуса, выполняющего роль посредника между центральной нервной системой и гипофизом, у эмбрионов человека происходит в 2-3 месяца. При этом топографические перестройки, достижение формы и анатомической структуры, свойственной дефинитивному состоянию, значительно опережают гистологическую дифференцировку. Интенсивная дифференцировка клеточных элементов отмечается во второй половине пренатального онтогенеза. У новорожденного структуры гипоталамуса еще полностью не сформированы. К 2-4 годам постнатальной жизни заканчивается формирование архитектоники гипоталамуса, но развитие волокнистых систем и цитологическая дифференцировка продолжают. До 20-25 лет изменения гипоталамуса крайне незначительны. После 25 лет и вплоть до

глубокой старости морфологические изменения гипоталамуса у здоровых людей не наблюдаются [15].

Закладка гипофиза, через который осуществляются управляющие воздействия гипоталамуса на периферические эндокринные железы, появляется у зародыша человека в конце первого месяца. К моменту рождения аденогипофиз имеет строение сформированного органа, однако его развитие продолжается и после рождения. Оно проявляется не только в увеличении массы передней доли гипофиза, но и в количественном соотношении между клетками, ответственными за выработку различных гипофизарных гормонов. Период полового созревания у мужчин и женщин характеризуется постепенным нарастанием числа и размеров базофильных аденоцитов, благодаря чему увеличивается количество гонадотропцитов. В период половой зрелости базофилы характеризуются умеренной концентрацией гонадотропных гормонов, так как синтез и вывод их из клеток взаимно уравновешены. В период преклимакса и климакса (45-60 лет) у мужчин и женщин происходит увеличение размеров гонадотропных базофилов и концентрации в них гонадотропных гормонов. Полагают, что причиной этого может быть снижение выделения половых гормонов в климактерический и последующие возрастные периоды. Уменьшение уровня половых гормонов в крови по принципу обратных связей активизирует выработку гонадотропных гормонов в клетках аденогипофиза. Структурные изменения в гипофизе 70-75-летних людей свидетельствуют о нарастании деградационных процессов (уменьшение количества эпителиальной паренхимы, огрубление соединительной стромы, утолщение стенок сосудов, вакуолизация клеток и др.) [15].

Зачатки периферических эндокринных желез выявляются на ранних стадиях эмбрионального развития человека: щитовидной железы - в конце первого месяца, паращитовидной железы - на 5-6 неделе, коры надпочечных желез - на 4-5 неделе, их мозгового вещества - на 5-6 неделе, появление островков Лангерганса в поджелудочной железе на 10-12 неделе [15]. Продуценты мужского полового гормона (тестостерона) - клетки Лейдига - впервые появляются на четвертом месяце эмбриональной жизни человека, сохраняются до рождения, после чего подвергаются обратному развитию. С наступлением половой зрелости образуется новая генерация клеток Лейдига, которые продуцируют

тестостерон во взрослом организме [16]. Основной структурный элемент яичника - фолликул - дает положительный тест на секрецию полового гормона на 32-34 неделю эмбрионального развития. Полного развития фолликулы достигают в период половой зрелости. После первой овуляции в яичнике девочки возникает еще одна дефинитивная структура - желтое тело [15]. С этого момента структуры яичника продуцируют два основных гормона: фолликулы - эстрадиол, желтое тело - прогестерон. Каждая из периферических эндокринных желез в онтогенезе проходит свой путь становления и возрастной эволюции.

В начальный период развития зародышей гормональная функция периферических эндокринных желез осуществляется относительно автономно. Позднее каждая из них в свой срок попадает под контроль тропных гормонов гипофиза, которые обеспечивают более высокую активность желез и более тонкую регуляцию их функционирования в соответствии с потребностями организма. В свою очередь и сам гипофиз попадает под контроль структуры более высокого уровня - гипоталамуса, вследствие чего периферические эндокринные железы оказываются под двойным регулирующим воздействием: непосредственным - гипофиза, опосредованным - гипоталамуса. В частности, установлено, что аденокортикальная функция у человека (и различных видов животных) уже в пренатальном периоде находится под контролем зародышевого гипоталамуса. Функция щитовидной железы отличается меньшей зависимостью от гипоталамуса.

Наряду с прямыми связями (от высшего отдела эндокринной системы к низшим) в онтогенезе происходит формирование обратных связей. В частности, у самок гипофиз секретитрует гонадотропные гормоны циклически, а у самцов - постоянно. Для обеспечения мужского типа секреции гонадотропных гормонов необходимо, чтобы гипоталамус в раннем онтогенезе подвергся воздействию мужского гормона (андрогена). В противном случае секреция гонадотропных гормонов у самцов, как и у самок, будет осуществляться циклически [17].

Нельзя не отметить, что наряду с регуляцией физиологических функций эндокринная система способна оказывать влияние и на морфогенез на эпигеномном уровне. В частности, несомненна роль всех уровней (гипоталамус, гипофиз, периферические эндокринные железы) эндокринной системы в превращении головастика в лягушку. У насекомых превращение личинки в

имаго осуществляется с участием гормона линьки - экдизона, который образуется в проторакальных железах [6]. Развитие репродуктивной системы и формирование вторичных половых признаков происходит также с участием гормональной регуляции. Имеются сведения о роли тиреоидного гормона в процессах развития центральной нервной системы [17].

В некоторой мере картину становления нейро-эндокринной системы в онто- и филогенезе дополняют сведения о способности оплодотворенных яйцеклеток различных видов животных синтезировать вещества, идентичные или родственные медиаторам нервной системы, и о возможной роли их в так называемый донервный период эмбриогенеза. К числу таких медиаторов относятся ацетилхолин, серотонин, адреналин, норадреналин и дофамин. Доказано прямое участие этих донервных медиаторов в регуляции процессов клеточного деления в период раннего эмбриогенеза. На поздних стадиях донервного эмбриогенеза их рассматривают как локальные гормоны ненервной эмбриональной моторики. Анализ сравнительно-физиологических данных позволил сформировать схему смены функций медиаторов в онтогенезе. В соответствии с этой схемой названные выше медиаторы и ряд других физиологически активных веществ выступают на ранних стадиях эмбриогенеза в качестве своеобразных внутриклеточных гормонов, регулирующих процессы клеточного деления. Затем они приобретают функции локальных гормонов эмбриональной моторики и, наконец, становятся медиаторами нервной системы. Полагают, что подобная схема может быть приложима к закономерностям смены функций будущих медиаторов в филогенезе. Не исключено, что медиаторы нервной системы или близкие к ним вещества сохраняют свою древнюю донервную функцию внутриклеточных регуляторов и в клетках взрослых многоклеточных организмов параллельно с филогенетически более молодыми функциями локальных гормонов и синаптических передатчиков. В пользу этого предположения, в частности, свидетельствуют данные о ненервном синтезе веществ, идентичных или родственных медиаторам, в самых различных тканях взрослых организмов. Все это открывает принципиальные возможности использования медиаторов для адресного вмешательства в процессы эмбриогенеза, управления процессами, связанными с нормальным и патологическим клеточным делением [18].

Краткий экскурс в возрастную биологию свидетельствует о том, что системы управления многоклеточного организма, подобно остальным системам, выступающим в роли объектов управления, с момента оплодотворения до глубокой старости находятся в состоянии непрерывного изменения. Эти изменения, как правило, носят адаптивный характер и направлены на поддержание функциональной стабильности организма применительно к его состоянию в каждом конкретном возрасте.

### **§ 3. Многоклеточный организм как кибернетическая система**

Многоклеточный организм состоит из клеток, структура которых образована биологическими макромолекулами. И клетки, и биологические макромолекулы (прежде всего, ферменты), как было показано ранее [19,20], являются кибернетическими системами. Однако это еще не означает, что многоклеточный организм можно автоматически отнести к разряду кибернетических систем лишь на том основании, что он состоит из кибернетических подсистем (клеток, биологических макромолекул). Не любая совокупность кибернетических систем сама является кибернетической системой. Характерной особенностью любой кибернетической системы является наличие связей, по которым циркулирует поток информации внутри системы и между системой и окружающей средой. Информация нужна для выбора оптимальных управляющих воздействий из совокупности возможных. Другой существенной особенностью кибернетической системы является наличие обратной связи, то есть канала, по которому в систему вводятся данные о результатах управления [21].

В многоклеточном организме неразрывно объединены как объект управления (ОУ), так и управляющая часть. Объектом управления является весь организм за вычетом управляющей части, хотя, в отличие от технических устройств, результаты управления косвенно, через работу систем ОУ, сказываются на благосостоянии самой управляющей части. Последняя включает в себя управляющую и исполнительные структуры (УС и ИС, соответственно). Управляющая структура в сформировавшемся организме представлена нервной и эндокринной системами, функционально связанными между собой в неразрывное целое.

Через многоклеточные рецепторы УС по каналам связи получает информацию о возмущающих воздействиях (М), влияющих на организм извне, и о состоянии систем и органов самого организма. В УС формируются управляющие воздействия (Х), которые по соответствующим каналам связи передаются на ИС. Последние изменяют значения управляемых величин (У), что также регистрируется соответствующими рецепторами и по каналам обратной связи сообщается в УС. Внутри управляющей структуры между ее частями по многочисленным каналам также непрерывно циркулирует информация.

У сравнительно низкоорганизованных животных объем генетической информации, зафиксированной в хромосомах, больше того, который сосредоточен в нейронной сети. Однако в процессе эволюции доля последнего непрерывно росла, и, как полагают [22], несколько сот миллионов лет назад информационные емкости генетической системы и мозга примитивной рептилии сравнялись. В последующем информационная емкость мозга у представителей более совершенно организованных классов животных, прежде всего млекопитающих, значительно превысила таковую генетической системы, что дало основание считать отрезок времени после каменноугольного периода постепенным торжеством мозга над генами [22]. Плотность упаковки информации в человеческом мозге в среднем составляет около десяти миллиардов бит на кубический сантиметр. Эта величина на порядки превышает плотность упаковки информации в компьютере (рассчитанную путем деления всей информации, имеющейся в полностью загруженном компьютере, на его объем) [22], хотя и уступает плотности упаковки генетической информации в клетке.

Исполнительные структуры в реальном выражении разнообразны, хотя часто в основе их работы лежит мышечное сокращение (например, изменение просвета кровеносных сосудов, диаметра зрачка, кривизны хрусталика и т.д.).

Число взаимосвязанных управляющих воздействий и управляемых параметров в многоклеточном организме велико, что позволяет отнести его к разряду многосвязных ОУ.

Все сказанное выше свидетельствует о том, что многоклеточный организм представляет собой сложнейшую кибернетическую систему с мощным информационным обеспечением и полным набором элементов, присущих ей.

#### § 4. Особенности систем управления функциями многоклеточного организма

Ни одно техническое устройство, созданное даже большим коллективом инженеров и ученых, по сложности строения и функционирования не может сравниться с живым организмом, особенно мыслящим, каковым является человек. В связи с этим и его управляющая структура оказывается чрезвычайно сложной и, к сожалению, еще далеко не познанной. Превратить многие триллионы специализированных клеток в целостный организм крупного млекопитающего в состоянии только уникальная по своей структуре и реальному исполнению система управления. При этом должна быть обеспечена неразрывная связь ее с внутриклеточными системами управления, которые сами по себе также чрезвычайно сложны.

Естественно, система управления многоклеточным организмом не может быть полностью централизованной, это нерационально и, по-видимому, нереально. Никакая централизованная система не может обеспечить строго регламентированную работу каждой отдельной клетки организма. При формировании многоклеточного организма генетическая система его клеток "настраивается" на выполнение ими определенных функций. Каждая специализированная таким образом клетка остается относительно автономной. Интегративную функцию в ней выполняют молекулы ядерной ДНК, хотя и они оставляют возможности для проявления автономности в работе внутриклеточных структур. Примером тому могут служить клеточные синергии, под которыми понимают совокупность согласованных процессов, которая может быть задействована как **целое** под влиянием внешних факторов и приводит к биологически полезному результату [23]. Деление клетки, индуцированный синтез ферментов у бактерий, восстановительные процессы в клетке и др. осуществляются без непосредственного контроля за прохождением каждой стадии со стороны ДНК, относительно автономно. В составе многоклеточного организма ограниченные наборы популяций однотипных клеток формируют органы. Такая интеграция клеток повышает их суммарную функциональную мощь, плавность и диапазон регулирования ее, надежность за счет многократного дублирования совокупностью специализированных клеток. Кроме того, появляется возможность централизованного управления не каждой отдельной клеткой организма, а

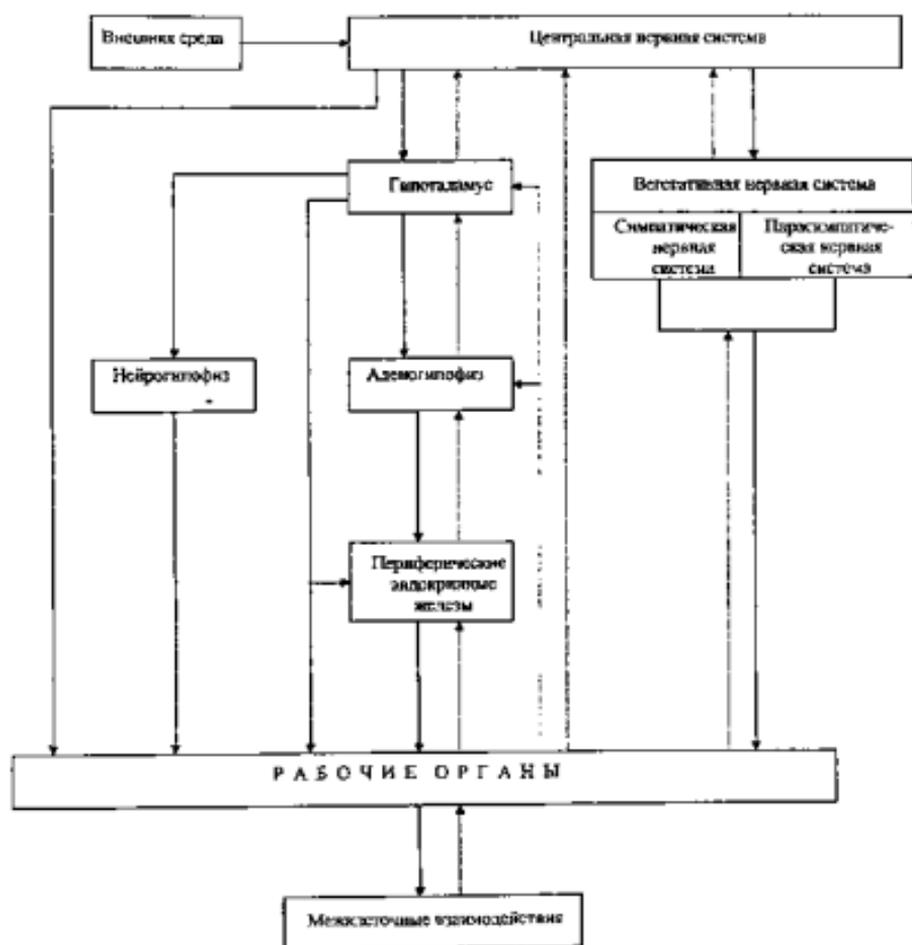
всем органом в целом, что, опять же, оптимизирует процесс управления за счет сокращения частных ОУ в пределах организма. Рационализация управления в этом случае обусловлена структурной организацией ОУ.

Сочетание централизованного и автономного принципов управления в многоклеточном организме реализовано в форме иерархической структуры управления. Вершину этой управленческой пирамиды занимает центральная нервная система, представленная у позвоночных животных и человека головным и спинным мозгом. Под ее непосредственным контролем находятся вегетативная нервная система и эндокринная система. Вегетативная нервная система регулирует деятельность внутренних органов и систем (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения, размножения и др.), обмен веществ и функциональное состояние (возбудимость, работоспособность и др.) тканей организма. Эндокринная система также регулирует вегетативные функции организма, однако механизм ее регуляции отличается от такового вегетативной нервной системы. Внутри эндокринной системы существует иерархическая соподчиненность между гипоталамусом, гипофизом и периферическими эндокринными железами. Как и в любой кибернетической системе, ниже расположенные уровни пирамиды связаны с расположенными выше не только прямыми, но и обратными связями (рис. 1. 1).

В последнее время к системам, бесспорно выполняющим управление функциями взрослого организма, – нервной и эндокринной, стали относить иммунную систему. Для первых двух объектами управления являются органы своего организма, для иммунной системы – живые тела и вещества, несущие на себе признаки генетической чужеродности. К числу таких чужеродных субстанций (антигенов) относятся вирусы, бактерии, простейшие, отмирающие и мутировавшие клетки собственного организма, молекулярные продукты жизнедеятельности чужеродных клеток и др. Задачей иммунной системы является распознавание антигенов, выработка соответствующих защитных агентов и элиминация с их помощью этих антигенов. Таким образом, иммунная система освобождает организм от чужеродных элементов, обеспечивая его генетический гомеостаз.

Иммунная система имеет сложный механизм реагирования на чужеродные субстанции, управляемый как внутрисистемными гормонами и медиаторами, так и гормонами эндокринной системы

и нервной системой. В свою очередь по принципу обратной связи она оказывает воздействие на иерархически более высокие уровни управления – нервную и эндокринную системы. Этим объясняется наличие ряда медиаторов и рецепторов, общих для всех трех систем.



**Рис. 1.1.** Упрощенная иерархическая структура системы управления многоклеточного организма. Сплошными стрелками обозначены прямые связи, прерывистыми - обратные

По происхождению иммунную систему, вероятно, можно считать специфическим проявлением управленческой функции самой древней – генетической (внутриклеточной) – системы на организменном уровне. Поскольку связи иммунной системы с нервной и эндокринной системами еще недостаточно изучены, на рис. 1.1 она не изображена.

В иерархической структуре управления нижние звенья управленческой цепи выполняют роль ОУ для расположенных выше. Так, гипоталамус является ОУ для центральной нервной системы, на управляющие воздействия которой он отвечает выработкой рилизинг-факторов (либеринов) и рилизинг-ингибирующих факторов (статинов). В свою очередь гипоталамус с помощью либеринов и статинов оказывает управляющее действие на гипофиз, который для него является ОУ, и т.д., вплоть до рабочих органов. Такая иерархическая цепочка взаимоподчиненных звеньев в случае с эндокринной системой организует каскадный процесс усиления первичного сигнала на пути его следования к рабочему органу. Так, в ответ на 1 нг кортиколиберина, секретируемого гипоталамусом, гипофиз секретирует около 100 мкг АКТГ, который в надпочечниках стимулирует синтез и секрецию нескольких миллиграммов стероидных гормонов. Увеличение конечного количества гормонов по отношению к исходному, то есть своего рода коэффициент усиления этого каскада, превысило миллион раз [24].

Характерным для системы управления функциями организма с участием гормонов является безусловная подчиненность относительно автономных звеньев управленческой цепи центральной нервной системе.

Иерархическая структура со множеством прямых и обратных связей присуща и самой центральной нервной системе. Эта структурированность возникла в процессе эволюции и проявилась прежде всего в последовательном наложении над старыми структурами мозга новых. Так, Поль Мак-Лин, руководитель лаборатории эволюции мозга и поведения Национального института умственного здоровья (США), подразделяет центральную нервную систему на "нейрошасси", Р-комплекс, лимбическую систему и новую кору (неокортекс). "Нейрошасси" включает в себя спинной, задний и средний мозг, которые на управленческом уровне совместно обеспечивают воспроизводство и самоподдержание организма. Над "нейрошасси" стоят три типа "водителей", самым древним из которых является Р-комплекс (комплекс рептилий),

возникший несколько сот миллионов лет назад. Он расположен вокруг среднего мозга и состоит из того, что нейроанатомы называют *olfactostriatum*, *corpus striatum*, *globus pallidus*.

Вокруг Р-комплекса расположена лимбическая система, возникшая более ста пятидесяти миллионов лет назад. И, наконец - новая кора, самое последнее эволюционное приобретение мозга, появившееся в эпоху возникновения человека. Она окружает все остальные части головного мозга. По мнению Мак-Лина, предложившего эту модель структуры триединого мозга, в процессе эволюции происходило в психологическом отношении непрерывное "очеловечивание" мозга. Однако, поскольку старые структуры мозга сохранились, человек вынужден смотреть на себя и на мир глазами трех совершенно различных личностей. Человеческий мозг, считает Мак-Лин, "равнозначен трем взаимосвязанным биологическим компьютерам", из которых каждый имеет "свой собственный разум, свое собственное чувство времени и пространства, собственную память, двигательную и другие функции". Все три мозга различаются нейроанатомически и функционально [22].

"Нейрошасси", Р-комплекс с его проявлениями агрессивности, лимбическая система с ее ярко выраженными проявлениями эмоций находятся под доминирующим влиянием новой коры как носителя разумного начала человека. При своей относительной автономности названные отделы центральной нервной системы могут быть поставлены под полный контроль коры полушарий.

Нельзя считать полностью автономными и механизмы, обеспечивающие автоматическую деятельность некоторых органов (автоматизм сердца, перистальтика кишечника); они также находятся под контролем центральной нервной системы, а автономность их работы носит относительный характер.

Несомненный интерес представляют каналы информации многоклеточного организма. Способностью продуцировать информацию обладают только живые системы. Атрибутивным свойством информации является ее адресность, которая предполагает наличие источника информации и ее получателя (адреса). С адресностью неразрывно связана целевая природа информации, направленность ее на достижение определенной цели. Безадресной и бесцельной информационной деятельности не существует (принцип целесообразности). От источника информации к получателю она передается по каналам связи в сигнально-кодированной форме [25].

Информация о состоянии внешней среды или внутреннем состоянии организма генерируется соответствующими рецепторами в кодированной форме. В нервной системе наибольшее распространение получило импульсное кодирование, которое позволяет одновременно отражать информацию о качестве и интенсивности раздражения. Так, интенсивность вкусового раздражения кодируется средней частотой импульсации (частотное кодирование), а его качество - временными интервалами между импульсами (интервальное кодирование). Амплитуда электрических импульсов при импульсном кодировании одинакова. При неимпульсном кодировании информационное содержание раздражения выражается через уровень электрического потенциала.

Адресность получения информации, циркулирующей в нервной системе, обеспечивается нервными волокнами. Передача информации с одного нейрона на другой осуществляется через синапсы, наиболее распространенными из которых являются химические. В химическом синапсе происходит двойное декодирование информации, постулившей к нему по нервному волокну: вначале электрическая форма носителя информации сменяется химической (нейромедиаторной), которая на постсинаптической мембране вновь превращается в электрическую. Когда человек записывает слышимую речь, число таких перекодирований оказывается значительным. Говорящий человек передает информацию собеседнику через внешнюю среду (обычно воздух), которая является материальным носителем сигнально-кодовой формы информации. Последняя преобразуется в механические колебания перепонки с определенной частотой и амплитудой. В улитке происходит декодирование механического сигнала, поступившего из среднего уха, в электрический, который по слуховому нерву через ряд промежуточных нейронов поступает в корковый отдел звукового анализатора. Многократно декодированная информация в конечном счете по эфферентным нервным волокнам поступает к мышцам кисти руки, которые принимают участие в окончательном перекодировании услышанной речи - написании слов. Такая расшифровка устного сообщения называется декодированием, которое позволяет воспринимать смысл сообщения, закодированного знаками алфавита, непосредственно органом зрения. Во всех приведенных случаях проявляется свойство инвариантности информации - независимость ее содержания от своего носителя.

В эндокринной системе адресность доставки информации обеспечивается иным путем. Носителями информации являются гормоны, перемещение которых внутри организма осуществляется кровеносной системой. Кодирование информации происходит в эндокринных железах. Нервные сигналы, поступающие из центральной нервной системы в гипоталамус, активируют секрецию либеринов и статинов (перекодирование информации из электрической формы в химическую). Каждый из либеринов взаимодействует со "своей" популяцией клеток гипофиза и вызывает в ней синтез соответствующих тропинов (второе перекодирование). С током крови тропины попадают в периферические эндокринные железы и активируют в них выработку соответствующих гормонов (третье перекодирование). Последние с током крови переносятся в "свои" рабочие органы, где происходит декодирование информации и осуществляется ответная реакция органа на нее. Поскольку кровеносная система, в отличие от нервной системы, не в состоянии обеспечить строгую адресность информации, природа применила для этой цели свой проверенный принцип комплементарности. Клетки тканей, которым адресована информация (ткани-мишени), имеют рецепторы. С ними связываются соответствующие гормоны, переносимые кровью, и образуют гормон-рецепторный комплекс, который и вызывает специфический биологический эффект. Проявлению его предшествует ряд перекодирований информации внутри клетки. Характер биологического ответа определяется специализацией клетки, на которую воздействует гормон; роль последнего напоминает назначение электрического реле, включающего по программе в работу определенный механизм сложного технического устройства.

Важным свойством нервной системы является память - способность сохранять различную информацию из прошлой жизни организма и воспроизводить ее в нужный момент. Память бывает кратковременной и долговременной. Она позволяет накапливать жизненный опыт и при необходимости его использовать.

Многие из рассмотренных процессов и структур, присущих системам управления многоклеточных организмов, реализованы человеком на иной элементной базе в современных компьютерах, которые выполняют наиболее ответственную функцию в системах управления сложными техническими устройствами. Они (компьютеры) также имеют оба вида памяти (оперативную и

внешнюю - аналог долговременной), схемы перекодирования (например, перевода чисел из десятичной системы в двоичную и наоборот) и декодирования (вывод информации из компьютера на принтер), иерархическую соподчиненность между блоками, каналы передачи информации внутри компьютера и др. Определенные успехи достигнуты в создании так называемых интеллектуальных компьютеров, способных переводить текст с одного языка на другой, играть в шахматы, "сочинять" музыку и т.д. Однако по своим возможностям они отличаются от центральной нервной системы человека, занимающей ведущее место в его управляющей системе, неспособностью самостоятельно создавать программы своей работы. Они имеют дело с данными, введенными в них прямо или косвенно человеком, которые обрабатывают по программам, составленным программистом. Другие особенности искусственных систем, в той или иной степени имитирующих деятельность мозга, - отсутствие у них эмоций и самосознания. Поэтому вряд ли такие системы в исторически обозримый период будут способны к длительному самостоятельному существованию, напоминающему жизнь организмов, включая самовоспроизведение. Однако как дополнение к естественной системе управления организма они уже успешно используются, и эта область будет непрерывно расширяться. Высшие позвоночные животные и в особенности человек, благодаря интенсивному процессу кортиколизации, оказались способными создавать в головном мозге модели еще несовершившихся событий, анализировать их, отбирать и реализовывать наиболее оптимальные варианты таких моделей. Внутренний виртуальный мир современного человека постепенно занимает все большую долю в его жизни. Этот вид умственной деятельности не только доставляет духовное наслаждение, он помогает человеку активно адаптироваться к динамичному окружающему миру, а также осмысленно вмешиваться в работу своего организма и его системы управления. В этом, по-видимому, и состоит принципиальное отличие системы управления человека от аналогичных систем всех остальных представителей животного мира.

На фоне интегративной роли нервной и эндокринной систем в функционировании многоклеточного организма на первый взгляд кажутся малозначимыми межклеточные и межтканевые взаимодействия, осуществляемые с участием различных механизмов. Однако многочисленными исследованиями было показано, что

эти взаимодействия существенным образом сказались в эволюции, имеют важное значение в эмбриогенезе и функционировании взрослого организма. Оценивая их роль в эволюции, Т.П. Евгеньева, в частности, отмечает, "что межклеточные и межтканевые взаимодействия являются универсальным интегрирующим механизмом целостности организма на всех этапах эволюции". При этом она полагает, что "морфологическим субстратом, благодаря которому или на базе которого происходит усложнение межтканевых отношений в эволюции, можно считать клеточные поверхности, осуществляющие клеточные контакты" [26]. Межклеточным контактам отводится роль системообразующих элементов тканевых систем, необходимых для реализации тканевого, органного и организменного уровней [27]. Они выполняют морфогенетическую, информационную функции, осуществляют метаболическую кооперацию и т.д. Среди межклеточных контактов большой интерес представляют щелевые соединения (нексусы), одной из разновидностей которых являются электрические синапсы в нервной ткани. Через каналы щелевых соединений из клетки в клетку могут переходить неорганические ионы и различные микромолекулы, уридиновые и циклические нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и низкомолекулярные белки: щелевые соединения представляют собой специализированные каналы межклеточной связи с огромной информационной емкостью. Ионные и метаболические связи обнаружены между клетками всех тканей, вследствие чего последние можно рассматривать как своеобразные синцитии. Межклеточные коммуникации необходимы для реализации различных онтогенетических программ. Благодаря этим коммуникациям каждая тканевая клетка находится под влиянием не только собственного генома, но и геномов соседних клеток. Вследствие этого действие геномов всех клеток популяции взаимно согласовано и имеет обобщенный, кооперативный характер. Межклеточная коммуникация геномов между тканевыми, генетически однотипными клетками представляет собой гомеостатический механизм для коррекции генетического дрейфа [27].

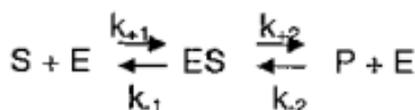
Нексусы обладают очень малым электрическим сопротивлением, что обеспечивает высокую скорость распространения возбуждения от клетки к клетке. Это важно, в частности, для работы сердечной мышцы, синхронизации водителей ритма. С межклеточными взаимодействиями, в которых принимают участие нексусы

как каналы переноса сигнальной информации, связаны процессы раннего эмбриогенеза, канцерогенеза, иммунный ответ и др. [28].

Нексусы образуются как между однотипными клетками, так и между клетками, относящимися к разным тканям [27]. Это дает основание полагать, что в отличие от нейроэндокринной системы, обеспечивающей межорганную регуляцию, система межклеточных контактов осуществляет внутриорганную регуляцию работы клеток и тканей. Являясь в определенной мере автономной, такая контактная система тем не менее остается под контролем эндокринной системы (ряд гормонов оказывает воздействие на функционирование межклеточных контактов [27]), а через нее и центральной нервной системы.

Наряду с контактными межклеточными взаимодействиями определенную роль играют и неконтактные взаимодействия, имеющие электромагнитную природу. Еще в 20-х годах двадцатого века А.Г. Гурвич сообщил о найденном им очень слабом ультрафиолетовом излучении различных живых тканей. Оно усиливало митоз в клетках дрожжей и корешков лука, за что получило название митогенетического излучения [29]. Позднее В.П. Казначеев с сотр. показал, что излучение оптического диапазона способно не только запускать типичную клеточную синергию митоз, но и служить каналом информации между изолированными тканями, подвергающимися воздействию вредного агента биологической (вирус), химической (двухлористая ртуть) и физической (ультрафиолетовое облучение) природы, и здоровыми тканями. Последние повторяли все морфологические признаки цитопатического процесса, появляющиеся в клетках, подвергшихся воздействию каждого из названных факторов. Этот феномен был назван "зеркальным" цитопатическим эффектом (ЦПЭ) [30]. По-видимому, биохимические реакции, протекающие в поврежденных клетках, сопровождаются ультрафиолетовым излучением со специфическими характеристиками, которое неконтактным путем (дистантно) управляет поведением здоровых клеток и вызывает в них патологический процесс. Будет нелогично полагать, что такой канал обмена сложной информацией между клетками действует только в условиях *in vitro*, наверняка он выполняет определенные функции в работе внутриорганной системы управления, которая, как отмечалось ранее, находится под контролем надорганной (нейро-эндокринной) системы управления.

Особенностью управления сложной системой с многочисленными обратными связями является возможность путем воздействия практически на любое ее звено получить желаемый результат. Проблема состоит в выборе наиболее приемлемого способа воздействия. Даже у простейших биологических систем - ферментов - имеются альтернативные варианты управления скоростью реакции. Так, для обратимой односубстратной реакции



скорость образования продукта P

$$v_{+2} = \frac{V_s[S]/K_m^S - V_p[P]/K_m^P}{1 + [S]/K_m^S + [P]/K_m^P} \quad (\text{см. [19]}).$$

Анализ уравнения показывает, что при постоянной исходной концентрации фермента  $[E_0]$  скорость  $v_{+2}$  может быть увеличена за счет повышения концентрации субстрата  $[S]$  (прямое воздействие) или (и) понижения концентрации продукта  $[P]$  (отрицательная обратная связь). На клеточном уровне, согласно уравнению Моно-Иерусалимского, удельная скорость роста микробной популяции

$$\mu = \mu_{\max} \frac{[S]}{K_s + [S]} \cdot \frac{K_p}{K_p + [P]} \quad (\text{см. [20]})$$

может быть увеличена за счет повышения концентрации  $[S]$  лимитирующего субстрата (прямое воздействие) или (и) понижения концентрации продукта  $[P]$ , ингибирующего рост (отрицательная обратная связь). На интенсивность метаболизма у многоклеточных организмов положительное воздействие оказывает дыхание газовой смесью с повышенным содержанием кислорода (прямое воздействие). В то же время дыхание смесью с повышенной концентрацией одного из конечных продуктов окисления пищи –

углекислого газа (гипоксигиперкапнической смесью) - оказывает положительное влияние на функции ряда органов (обратная связь). Естественно, конкретные механизмы прямых и обратных воздействий в приведенных случаях разные.

## § 5. Задачи управления многоклеточными организмами

Биотехнология, представляющая собой плацдарм для практического применения достижений фундаментальной биологии, имеет дело в первую очередь с биологическими макромолекулами (инженерная энзимология, белковая инженерия, генетическая инженерия), одноклеточными организмами (промышленная микробиология) и клетками многоклеточных организмов (клеточная инженерия). Однако все настойчивее дает о себе знать тенденция к распространению достижений, полученных в этих традиционных разделах биотехнологии, на многоклеточные организмы, в том числе на человека. Эта тенденция, которую можно только приветствовать, встречает вполне предвиденные трудности как технического, так и морально-этического плана, поскольку речь идет о вмешательстве в природу объектов намного более сложных, чем отдельные клетки или одноклеточные организмы. В связи с этим можно привести высказывания академика Н.М. Амосова, умелого практика и глубокого теоретика в области биокибернетики: "Есть несколько трудных проблем, мешающих людям быть счастливыми: болезни, воспитание детей, социальные отношения. Причина одна: неумение управлять сложными системами - организмом, психикой. Нельзя сказать, что люди совсем не научились этому: врачи лечат, педагоги воспитывают, общество в целом прогрессирует. Успехи велики, но задачи еще больше, так как пока излечиваются только сравнительно простые недуги, к.п.д. воспитания оставляет желать лучшего, а войны по-прежнему не исключены из жизни человечества.

Чтобы управлять, нужно знать. Примеры легко привести из области техники. Полнота управления машинами состоит в возможности создавать их заново. Совсем не так обстоит дело со сложными системами - о них нет точных знаний. Медики спорят о том, что лежит в основе болезней - нарушения нервной или эндокринной системы, вирусы или наследственность. Педагогика в основе остается чисто эмпирической наукой, поскольку не

уточнен еще целый ряд вопросов о сущности сознания и мышления". И на вопрос, почему так получилось, Н.М. Амосов отвечает: "Видимо, дело в несоответствии *сложности* этих систем и познавательных возможностей человека" [31]. Эта пространная цитата и тридцать с лишним лет спустя, к сожалению, может быть оставлена без изменения в настоящей книге.

Наиболее актуальными задачами, решение которых невозможно без целенаправленного вмешательства в работу организма, являются те, которые в той или иной мере связаны со здоровьем человека и его биологией. Медицина, призванная бороться с болезнями и принимать меры к их недопущению (предупреждению), - творение чисто человеческое. Она создана людьми и удовлетворяет их потребности в здоровье. Его противоположность - болезнь - нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными или (и) морфологическими изменениями. Ее возникновение связано с воздействием на организм вредных факторов внешней среды (физических, химических, биологических, социальных), с его генетическими дефектами и т.д. В природных условиях болезнь, вызывающая гибель организма, может рассматриваться как средство оздоровления популяции посредством удаления из нее особей, не способных противостоять вредным факторам, как инструмент естественного отбора. Человек вышел из-под жесткого действия естественного отбора и научился не только ослаблять действие вредных факторов среды, но и во многих случаях устранять его последствия (болезни). Вместе с общим прогрессом человеческого бытия возросли и возможности медицины. Болезнь стала рассматриваться не как фактор оздоровления популяции, а как безусловное зло, с которым нужно бороться всеми доступными средствами с тем, чтобы в любой форме сохранить жизнь человека. Это обстоятельство, а также смягчение условий существования людей стали одной из причин понижения их жизнестойкости, что поставило вопрос о необходимости разработки мер по оздоровлению населения в целом.

Снижение жизнестойкости, обусловленное комфортными условиями и малоподвижным образом жизни, наиболее просто устраняется с помощью различных видов закаливания, физкультуры, туризма и т.д., то есть, по сути, путем искусственного создания трудностей, утерянных человеком на путях цивилизации.

Гораздо сложнее обстоит дело с наследственными болезнями, которые обусловлены вредными мутациями, возникающими в половых клетках. Без мутаций невозможна была бы эволюция видов и создание приспособительных свойств популяций в ответ на разнообразие экологических и географических условий существования. Темп мутирования в определенной мере регулируется с помощью противоположно направленного процесса - репарации повреждений генетического аппарата. В периоды резких изменений условий существования он наиболее высок, при сравнительно стабильных условиях - низок.

Помимо полезных в данный момент мутаций существуют относительно нейтральные, серьезным образом не сказывающиеся на благополучии особей. Большая же часть их оказывается вредной. Такие дефектные гены получили название генетического груза. Было обнаружено, что внешне нормальные, вполне приспособленные особи несут 3-4 летальных гена и несколько генов, ослабляющих жизнеспособность [32]. Обычно эти гены находятся в гетерозиготном состоянии и на фенотипическом уровне практически не проявляются, что стало возможным с появлением полового размножения. Последнее выполняет, как минимум, три положительные функции. Во-первых, благодаря мутационной изменчивости, в дополнение к ней, половой процесс создает комбинативную изменчивость; во-вторых, возникает возможность защитить организм от гибели или врожденного дефекта с помощью неповрежденного аллельного гена хромосомы, полученной от второго родителя; в-третьих, в популяции сохраняются мутантные гены, которые, будучи вредными в данных условиях, при изменении последних могут оказаться полезными.

Для человеческой популяции необходимость приспособляться к условиям среды биологическим путем (с помощью мутаций) отпала, поэтому наличие генетического груза в форме скрытых вредных мутаций крайне нежелательно, так как сохраняется вероятность перехода их у потомков в гомозиготное состояние.

Эта опасность в настоящее время усугубляется тем обстоятельством, что ухудшающаяся экологическая ситуация повышает темп мутирования. Оздоровление окружающей среды - это один из путей к оздоровлению человеческой популяции, облегчению ее генетического груза. Второй путь - создание генетического скрининга с целью выявления скрытых (гетерозиготных) вредных мутаций. Эта информация через систему генетического

консультирования супружеских пар позволит избежать появления потомков с гомозиготными формами вредных мутаций. Третий путь – “ремонт” генетического аппарата клетки путем замены дефектного гена на нормальный (генетическая терапия). В арсенал воздействий генетической терапии, которая делает только первые шаги, входят методы генетической и клеточной инженерии.

Большие надежды в борьбе с болезнями, включая старение, возлагаются на расшифровку генетического кода человека. Эта проблема решается в рамках международного проекта “Геном человека” (HGP), который был создан в 1990 г. по инициативе американского правительства. На реализацию этого проекта уже израсходованы миллиарды долларов.

Кроме того, существует относительно малодраматичный путь естественного выведения многих вредных гомозиготных мутаций, общий у человека и животных. Это гибель эмбриона на стадии гастролы, которая для него является критической. В отличие от дробления клеток, предшествующего стадии гастролы, на последней их генетическая информация становится востребованной, и серьезные, не скомпенсированные нормальным аллельным геном второй хромосомы вредные мутации могут привести к раннему прерыванию эмбриогенеза.

Однако многие вредные гомозиготные мутации способны проходить через этот естественный фильтр. Их можно выявить путем пренатальной диагностики и при необходимости искусственным путем прервать беременность [33].

Для некоторых наследственных болезней, выявленных с помощью скрининга у новорожденных, возможно и профилактическое лечение. В частности, с помощью специальной диеты, применяемой до 6-8-летнего возраста, могут быть вылечены дети с фенилкетонурией. Методами заместительной гормональной терапии возможно успешное лечение врожденного гипотиреоза и врожденной гиперплазии надпочечников [34]. Однако вредные мутации у этих детей сохраняются.

Вредные мутации возникают и в соматических клетках. По наследству они не передаются и генетическим грузом не являются. Одним из серьезных проявлений таких мутаций является неконтролируемое организмом деление клеток, ведущее к образованию злокачественной опухоли. Непосредственной причиной ухода клеток из-под контроля организма является поломка механизма, ответственного за их деление. Рак - это

типичная болезнь системы регуляции многоклеточного организма. Возникновению рака подвержены все ткани.

Уменьшению вероятности появления раковых заболеваний способствуют снижение контакта человека с канцерогенными факторами, укрепление системы репарации молекул ДНК (клеточный уровень) и иммунной системы организма (надклеточный уровень). Существующие способы лечения раковых заболеваний общеизвестны. Они основаны на хирургическом удалении опухоли или преимущественном уничтожении раковых клеток в составе организма физическими (радиотерапия) или химическими (химиотерапия) методами и проблему лечения рака полностью не решают. Эффективность этих способов во многом зависит от раннего выявления заболевания.

Существуют и другие направления поиска решения проблемы, один из них (доставка токсинов к опухолевым клеткам с помощью моноклональных антител) описан ранее [20]. По-видимому, наиболее эффективными окажутся высокоспецифичные биологические (или иные) способы, направленные непосредственно на систему регуляции клеточного деления. В этом плане представляют интерес межклеточные взаимодействия. В частности, во многих случаях было установлено исчезновение щелевых соединений (мостиков) или уменьшение их размеров, числа в расчете на клетку в случае превращения нормальных тканей в злокачественные. На основании этих данных делаются предположения о потере контроля над ростом раковых клеток вследствие утраты ими способности к образованию проницаемых щелевых мостиков [28]. Может быть, путем непосредственного воздействия на больной орган или опосредованно через нейроэндокринную систему удастся восстановить нарушенные межклеточные связи, а с ними разрушенную внутриорганную систему управления, лишив тем самым клетки злокачественности.

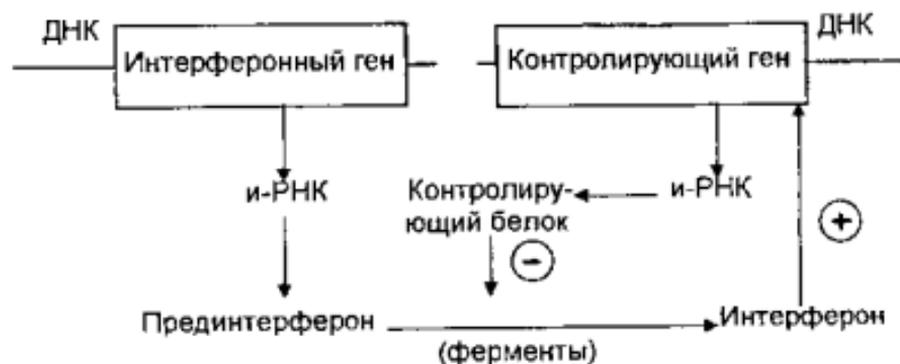
К другой распространенной группе болезней относятся функциональные расстройства различных систем и органов. Это, в большинстве своем, также болезни регуляции. Их лечение связано с целенаправленным воздействием на системы регуляции организма (нервную, эндокринную), благодаря чему устраняется первопричина таких заболеваний.

При лечении многих инфекционных болезней используются противобактериальные синтетические средства, антибиотики, противовирусные средства, которые непосредственно действуют

на болезнетворный микроорганизм. Наряду с этим эффективными оказываются воздействия, активизирующие иммунную систему организма. К их числу относятся неспецифические иммуностимуляторы и профилактические прививки. Последние обладают направленным действием в отношении определенной болезни. Они включают иммунную систему в процесс выработки антител до попадания в организм болезнетворного организма. Если в отношении бактерий механизм защитного действия вакцин и пути совершенствования иммунопрофилактики достаточно ясны, защита от вирусных инфекций остается по-прежнему практически нерешенной проблемой, о чем свидетельствуют, в частности, регулярные "безнаказанные" нашествия вируса гриппа, принявшие характер пандемий. Серьезным препятствием в поисках эффективных антивирусных препаратов является то обстоятельство, что вирусы, будучи облигатными внутриклеточными паразитами, при размножении используют биосинтетический аппарат клетки. Поэтому при искусственном подавлении работы последнего в период размножения вируса, как правило, одновременно происходит подавление или угнетение процессов жизнедеятельности и здоровых клеток. Поиски антивирусных препаратов, избирательно действующих на размножение вируса или его внедрение в клетку, продолжаются, однако возможен и другой подход к терапии вирусных инфекций, который направлен на стимуляцию защитных противовирусных механизмов клетки. Было установлено, что многие типы клеток, инфицированных вирусами, способны продуцировать белок, который получил название интерферон. Последний при воздействии на неинфицированные клетки обуславливает развитие в них профилактического иммунитета широкого антивирусного спектра. Полагают, что интерферон подавляет соединение вирусных РНК с рибосомами, что делает невозможным размножение вирусов. При вирусной инфекции индуктором интерферонообразования (интерфероногеном) является нуклеиновая кислота вируса. Помимо инактивированного вируса интерфероногенами могут быть многие бактерии, риккетсии, экстракты грибов и плесеней, различные химические соединения [35, 36].

Образование интерферона - регулируемый процесс. Согласно одной из моделей [37], интерфероноген вызывает экспрессию интерферонного гена (рис 1.2) и транскрипцию соответствующей иРНК. Трансляция последней ведет к образованию преинтерферона, который под действием ряда ферментов превращается в

интерферон. Накопление интерферона, в свою очередь, индуцирует активность так называемого контролирующего гена, конечным продуктом которого является контролирующий белок, тормозящий превращение прединтерферона в интерферон. Согласно другой модели ингибируется не превращение прединтерферона в интерферон, а трансляция интерферона за счет блокирования его иРНК.



**Рис. 1.2.** *Схема регуляции образования интерферона в клетке [37]*

Знание механизмов противовирусного действия интерферона и регуляции его образования позволит своевременно и адекватно воздействовать на иммунную систему организма в период угрозы вирусного заболевания. Хорошим дополнением при этом является заместительная терапия, основанная на введении в организм уже имеющегося интерферона, который научились получать генно-инженерными методами [38].

Обширную группу составляют болезни, явившиеся следствием механических, химических и прочих травм, вызвавших нарушение целостности и функций частей тела, отдельных органов. Соответственно велико и число различных способов лечения этих болезней.

Одним из широко распространенных подходов к восстановлению утраченных форм и функций отдельных органов или частей тела является протезирование. Оно непосредственно связано с достижениями в технике и материаловедении. Наряду с простыми механическими протезами конечностей и зубов применяются сложные протезы рук и ног, снабженные электромеханическими, гидравлическими или пневматическими приводами и биоэлектри-

ческой системой управления с обратной связью. Наиболее сложным звеном такого протеза является его система управления, которая в идеальном случае должна быть подключена к центральной нервной системе человека и взаимодействовать с ней подобно тому, как это происходит при управлении нормальной конечностью. Любопытно, что при создании таких протезов и промышленных роботов приходится решать близкие задачи.

Помимо механических протезов, заменяющих органы движения, применяются приборы и аппараты, компенсирующие функции поврежденных внутренних органов (сердца, легких, почек и др.). В частности, иностранный член РАН, известный американский хирург-кардиолог Майкл Е. Дебеки установил насосы с осевым потоком (маленькие турбинки) в левый желудочек больных, ожидающих операцию пересадки естественного сердца. Этот миниатюрный насос был разработан инженерами-гидравликами НАСА совместно с кардиологами. Он питается от электрической батарейки, прикрепленной к ремню больного; в последующем планируется блок питания и пульт управления встраивать в организм больного. Несколько пациентов носили в сердце такой насос более 4 месяцев. Эти функциональные протезы также имеют системы управления, ориентированные на автоматическое поддержание гомеостаза.

При создании протеза применяются материалы с набором особых, порою взаимоисключающих свойств. В одних случаях от них требуется высокая прочность, износостойчивость, химическая инертность, в других, напротив, эластичность, способность полностью рассасываться. Важнейшим свойством практически всех материалов, применяемых в протезировании, является так называемая биологическая инертность, биосовместимость, под которой подразумевается отсутствие вредного влияния материала на контактирующие с ним биологические ткани. В настоящее время при протезировании используется широкий набор синтетических (полиметилметакрилат, силиконы, полиэтилен, капрон, тефлон, полимеры на основе эпоксидных смол и т.д.) и естественных (коллаген) материалов, металлы (титан), керамика (корундовая), графит и др. [39].

Пересадки органов и протезирование связаны с проведением под наркозом хирургических операций. В ряде случаев вместо обычного скальпеля применяется лазерный "скальпель", разработан относительно безболезненный плазмотронный

“скальпель” на водороде (приоритет России). Непереносимость наркоза в ряде случаев делает невозможным проведение хирургической операции. Послеоперационный период, часто достаточно длительный, также чреват различного рода осложнениями и большими неудобствами для прооперированного человека. Поэтому больные, как правило, предпочитают консервативное лечение и лишь в случае крайней необходимости “ложатся под нож”. К тому же после хирургических операций остаются рубцы, крайне нежелательные во врачебной хирургической косметике. Указанных недостатков лишены бескровные операции филиппинских целителей-хилеров. Нами было дано объяснение молекулярного механизма этих операций [40,41], который, в случае подтверждения его в эксперименте, открывает перспективу для применения и совершенствования на научной основе бескровных операций. Суть его заключается в следующем. В адгезивной связи клеток, особенно эпителиальных, важная роль принадлежит ионам кальция и магния. В стабилизации структуры плотных соединений клеток принимает участие комплекс, состоящий из специальных белковых молекул и ионов названных металлов. Этой особенностью строения межклеточных контактов объясняется успешное использование для дезагрегации тканей в методе культуры клеток животных протеолитических ферментов (трипсина, проназы, коллагеназы) и хелатирующих агентов (ЭДТА, цитрата и др.). Хелатирующие агенты связывают ионы внеклеточного кальция и магния, благодаря чему резко ослабляется связь между клетками, и слабое механическое воздействие в состоянии отделить их друг от друга. Клетки при этом остаются неповрежденными и не теряют способности к повторному объединению, если в окружающую их среду добавить ионы кальция. Связывать ионы двухвалентных металлов, кроме названных хелатирующих агентов, способны многие химические вещества, в частности высокомолекулярные жирные кислоты, которые содержатся в соке кокоса и кокосовом масле. На Филиппинах для очистки внутренней поверхности морских раковин от известковых наростов используют сок кокоса. Это навело на мысль врача из Манилы Е. Макалала использовать сок кокоса для борьбы с камнями в почках. Лабораторные исследования показали, что кристаллические структуры почечных камней растворяются полностью через три дня, и камни разрушаются. Он вводил с помощью катетера в мочевой пузырь свежий сок молодого кокосового ореха. Перед

началом бескровной операции филиппинские хилеры обильно натирают оперируемый участок кожи кокосовым маслом (возможно, частично гидролизированным или смешанным с соком кокоса). Проникая в кожу, оно связывает ионы кальция и магния, ослабляя тем самым связи и увеличивая расстояние между клетками, что облегчает его дальнейшее продвижение внутрь кожи. Наступает момент, когда механического воздействия руки хилера оказывается достаточно для нарушения целостности кожи и проникновения в полость тела оперируемого. Заживление "рассеченных" краев тканей происходит вначале за счет ионов кальция и магния, оставшихся не связанными с жирными кислотами, полностью плотная связь между клетками восстанавливается главным образом благодаря притоку этих ионов с кровью и лимфой. Этот же механизм лежит в способности филиппинских хилеров придавать участкам тела человека заданную форму, что важно в косметической хирургии.

В случае ухудшения слуха или зрения применяются соответственно слуховые аппараты, очки, контактные линзы и другие средства, компенсирующие это снижение функциональных возможностей. Разрабатываются приборы, способные создавать в мозгу слепого человека зрительные образы. Наряду с такими новинками техники существуют традиционные средства получения информации людьми, потерявшими зрение. Это обостренный слух и тактильная рецепция, позволяющая, в частности, читать специальные книги для слепых (по методике Л. Брайля). Глухонемые используют для "разговора" дактилологию – способ общения с помощью пальцев одной или двух рук.

Таким образом, протезирование частей тела и органов является перспективным направлением, в котором оптимальным образом должны сочетаться достижения техники и управляемость протезов нервной системой человека, воспринимающей их как естественные органы. Другим перспективным направлением, призванным компенсировать утраченные организмом функции, является пересадка органов и тканей от организма-донора организму-реципиенту. В экспериментальных условиях была полностью доказана техническая возможность пересадки практически всех органов и тканей. В этом плане нельзя не вспомнить уникальные, поистине фантастические операции на животных, выполненные отечественным ученым В.П. Демиховым [42]. Основной трудностью, которая препятствует успешному осуществлению

пересадки органов, является генетически обусловленная тканевая несовместимость, создающая иммунологический конфликт между органом-донором и организмом реципиента. В настоящее время медицина в подавляющем числе случаев имеет дело с пересадками в пределах одного вида (аллотрансплантацией). Как правило, пересаживают кадаверные (взятые от трупа) органы и ткани, в перспективе - использование органов и тканей животных (ксенотрансплантация), из которых по иммунологическим показателям наиболее близка человеку свинья.

Аллотрансплантации предшествует подбор донора. Подобрать полностью совместимые (идентичные по антигенному набору) пары донор-реципиент практически невозможно (за исключением случаев с однойцевыми близнецами). Поэтому при типировании - определении набора трансплантационных антигенов реципиента и донора - подбирают такой вариант частичной несовместимости, при котором иммунологическую реакцию реципиента, направленную на отторжение пересаженного органа, можно сравнительно легко подавить с помощью иммуносупрессивной терапии, направленной на угнетение факторов иммунитета. Иммуносупрессию могут вызвать физические воздействия (ионизирующая радиация), химические соединения (антиметаболиты, алкилирующие соединения), гормональные препараты (глюкокортикоиды) и вещества биологического происхождения (антилимфоцитарные сыворотки, гепарин, хондроитинсульфат, гистоны). Перспективны поиски препаратов, способных избирательно подавлять только иммунокомпетентные клетки и ткани или выключать иммунитет только по заданным трансплантационным антигенам. Не исключено, что иммуносупрессию удастся осуществить путем воздействия на нейрогормональную систему (на гипоталамус, гипофиз). Таким образом, речь идет о сочетании оптимального подбора донора с управляемой супрессией для преодоления барьера биологической несовместимости тканей. Принципиально возможен и третий путь - восстановление утраченных функций, перспективы которому открыл эксперимент группы шотландских исследователей под руководством Уилмута. Им удалось, используя донорское ядро клетки молочной железы овцы, получить клональное животное - овцу по кличке Долли [43, 44]. Вполне возможно, что предложенный авторами способ возврата ядру соматической клетки тотипотентности в последующем позволит создавать технологию выращивания из отдельных клеток органов для

пересадки взамен пришедшим в негодность. Идеальным решением проблемы утраченных функций явилась бы реализация этой технологии в пределах большого организма по типу регенерации, возможности которой у человека в естественных условиях ограничены. Иммунотолерантные клетки с тотипотентными свойствами могли бы стать "затравочным" материалом для построения частей тела взамен пришедших в негодность. Главной задачей в такой технологии является управление процессом регенерации, включающим редифференциацию исходных клеток и построение из них утраченных частей тела. В ряде случаев восполнить утраченные части могут эмбриональные клетки. Так, экспериментами было установлено, что изолированные эмбриональные мозговые клетки хорошо приживаются после пересадки в различных отделах головного мозга и выполняют свои специфические функции - восстанавливают нарушенные формы поведения животных. Имеется сообщение из Швеции о проведении с положительным эффектом таких операций людям с болезнью Паркинсона. Академик В.В. Кованов надеется, что скоро подобным методом будут лечить эпилепсию, посттравматические центральные параличи и другие функциональные расстройства головного мозга [39]. Исследователи НИИ трансплантологии и искусственных органов предложили использовать в лечении больных сахарным диабетом бета-клетки поджелудочной железы новорожденных кроликов. Российские ученые получили из донорской ткани кроликов культуры, которые не содержат лишних клеток и не отторгаются организмом человека. Пересаженные в организм больного путем инъекции, они выделяют в течение года инсулин, после чего разрушаются, и трансплантацию повторяют. Метод апробирован в одной из детских клинических больниц г. Москвы. Эта разработка отечественных ученых облегчит положение больных сахарным диабетом, которых в России по официальным данным более 400 тысяч (в действительности их раза в четыре больше).

При многих функциональных нарушениях органов причиной болезненного состояния организма является неспособность систем саморегуляции восстановить их нормальную работу. Значения параметров организма в этом случае выходят за пределы, которые способна обеспечить система саморегуляции. Наиболее распространенными средствами, помогающими этой системе вернуть сильно уклонившиеся значения параметров к

норме, являются лекарственные препараты. Однако в последнее время растет доля физиотерапевтических, безлекарственных способов лечения функциональных расстройств организма.

Рассмотренные примеры касались управления процессами, направленными преимущественно на восстановление и сохранение вегетативных функций организма, обеспечение здоровья "телу" человека. При этом полагают, что "в здоровом теле здоровый дух". К сожалению, далеко не всегда так обстоит дело. И речь идет не только о патологии центральной нервной системы. Не одно тысячелетие люди при взаимном общении с разной степенью успеха воздействуют на психику друг друга. При этом преследуются разные, порою прямо противоположные цели. В одних случаях психологическое воздействие направлено на формирование положительных, гуманных черт характера, в других — на подавление личности, воспитание людей с негативными моральными качествами. Поэтому вопросы управления психикой человека являются не менее деликатными, чем, например, те, которые возникают при усыновлении "пробирочного" ребенка, выношенного женщиной-реципиентом. Все психологические воздействия, как правило, должны производиться с добровольного согласия людей, на которых они направлены. И здесь определенную пользу может принести рассмотренная ранее концепция триединого мозга П. Мак-Лина. Современному человеку приходится сосуществовать со всеми тремя наслоениями мозга, которые находятся в согласии друг с другом и могут вызвать раслад в сознании современного человека. Действительно, рептильный комплекс (R-комплекс) возник в связи с необходимостью выживания животных в жестких условиях борьбы за существование. С полным правом его можно назвать комплексом выживания. Он диктует жесткое, агрессивное поведение, стремление подчинить себе представителей своего рода. В современных условиях при отсутствии биологической борьбы за существование преобладание функции R-комплекса порождает агрессивное поведение людей, стремление решать вопросы с позиции силы, желание любым путем возвыситься над окружающими, диктовать им свою волю. Агрессивность и властолюбие не относятся к числу положительных качеств человека. Лимбическая система генерирует сильные или особо яркие эмоции. Она выполняет роль стимула, своего рода награды в борьбе за существование, делает эту борьбу эмоционально

окрашенной, эмоционально оправданной, как бы эмоционально осмысленной. Основная функция новой коры - неокортекса, получившего наибольшее развитие у человека, состоит в обеспечении адекватного поведения организма в ответ на изменяющиеся условия внешней среды. Неокортекс производит анализ семантической (познавательной) информации, поступающей от многочисленных рецепторов, и измеряет ценность этой информации, то есть решает прагматическую задачу. Семантический и прагматический анализы информации неокортексом связаны с присущим только человеку абстрактным мышлением, планированием своих действий, самосознанием. Последнее производит оценку поведения человека не по эмоциональным критериям, а с позиции целесообразности, лишенной эмоциональной окраски. Неокортекс приобрел способность при целенаправленном и настойчивом обучении подавлять естественные чувства. Однако исключение эмоций из мыслительной деятельности человека лишает ее одной из важных мотиваций. По-видимому, управление работой триединого мозга должно быть ориентировано на создание определенного баланса между деятельностью лимбической системы и неокортекса, с одной стороны, и на подавление чрезмерных агрессивных и эгоистических проявлений в функционировании Р-комплекса, с другой. Одним из путей достижения этих целей, не вызывающим нареканий со стороны блюстителей нравственности, является эстетическое воспитание людей. В лечебных целях возможно использование внушения (суггестии) - целенаправленного словесного воздействия на психику больного, находящегося в состоянии бодрствования или гипноза. Существуют и другие способы суггестии, в частности, так называемый эффект 25-го кадра, когда после каждого двадцать четвертого кадра кино- или видеопленки вводится 25-й кадр, содержащий внушаемую информацию, которая, минуя сознание, поступает непосредственно в подсознание (подкорковые структуры мозга) и сказывается на последующем поведении человека. Направленное воздействие на высшую нервную деятельность оказывают и специальные фармакологические средства.

С возрастом в развитии человека наблюдается тенденция последовательного проявления деятельности преимущественно одной из структур триединого мозга: Р-комплекса – в ранней молодости ("драчливость" детей, порой жестокость в подростко-

вом периоде); лимбической системы – в юношеском и взрослом периодах; неокортекса - во второй половине жизни. Мозг человеческого зародыша развивается в такой же последовательности: нейрошасси, Р-комплекс, лимбическая система, неокортекс.

Приведенными примерами не ограничивается круг целенаправленных воздействий на организм человека, позволяющих восстановить и сохранить его здоровье. Необходимо раскрыть механизмы и дать глубокое теоретическое обоснование с целью более широкого внедрения в медицинскую практику таких издавна известных явлений, как психосоматическая регуляция функций организма, удивительная способность йогов управлять своим организмом, использование гипноза в лечебных целях, бесконтактный массаж, гомеопатия, рефлексотерапия и многие другие.

Второй по практической значимости (после медицины) областью человеческой деятельности, где важное место занимают вопросы управления функциями многоклеточного организма, является сельское хозяйство, прежде всего животноводство. Характерной особенностью проведения таких работ в животноводстве является отсутствие морально-этических ограничений, что позволяет экспериментировать с самыми "фантастическими" вариантами воздействия на животные организмы.

В плане профилактики и лечения болезней сельскохозяйственных животных перед ветеринарией стоят задачи, в целом сходные с медицинскими, хотя естественно у нее есть своя специфика и свои особенности практической реализации воздействий на организм.

Новые подходы биотехнологического характера широко применяются при разведении и селекции домашнего скота. К числу методов целенаправленного регулирования процесса воспроизводства сельскохозяйственных животных относятся: стимуляция и синхронизация охоты, суперовуляция, искусственное осеменение, трансплантация эмбрионов, хранение гамет и эмбрионов, целенаправленное получение двоен, регулирование пола, управление процессом родов, создание химер, получение трансгенных животных и т.д.

Помимо биотехнологических методов существенный управляющий эффект на продуктивность сельскохозяйственных животных оказывают физические воздействия (например, освещенность, температура среды), состав кормов и режим кормления, различные добавки к кормам, включая ферментные препараты.

В растениеводстве из числа биотехнологических методов практическое применение нашли: клональное микроразмножение и оздоровление растений, парасексуальная (соматическая) гибридизация, особенно ее сочетание с методами генетической инженерии.

К числу традиционных способов эффективного управления продуктивностью сельскохозяйственных растений относятся подбор оптимальных условий их выращивания и применение удобрений.

### НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Нервная система является важнейшей физиологической системой, обеспечивающей регуляцию деятельности целостного организма. Она появилась и развивалась в результате эволюции живых организмов и их адаптации к существующим условиям среды.

Нервная система высокоразвитых животных подразделяется на *центральную* и *периферическую*. Центральная нервная система (ЦНС) состоит из головного и спинного мозга. Здесь находятся клетки двух типов – нервные и глиальные. Головной мозг человека содержит около 25 млн. нейронов; глиальных клеток в 9-10 раз больше. Периферическая нервная система представлена нервными узлами (ганглиями) и пучками нервных волокон, соединяющими ЦНС с органами чувств и соматическими эффекторами (мышцами, железами и др.).

Нервная система выполняет в организме следующие основные функции:

1. *Интегративная функция*, заключающаяся в обеспечении координации деятельности всех клеток, тканей, органов и систем. Интегративная функция нервной системы является основой формирования функциональной целостности организма.

2. *Приспособительная функция*. Эта функция заключается в обеспечении приспособления организма к условиям среды.

3. *Поведенческая функция*. Благодаря данной функции формируется целенаправленное поведение организма, обеспечивающее высшую форму приспособления к среде обитания и активное преобразование внешней среды.

4. *Трофическая функция*. Нервная система осуществляет регуляцию роста, дифференцировки и обмена веществ.

Нервная регуляция отличается целым рядом специфических особенностей:

- нервная ткань обладает *способностью воспринимать слабые раздражители*, что объясняется её высокой возбудимостью,

- реакции нервной системы имеют *высокую скорость развития*; скорость проведения возбуждения по нервным волокнам достигает 120-130 м/с,

- нервная регуляция отличается *точной адресностью*. Импульсы, распространяющиеся по нервным волокнам, направляются к строго определённым окончаниям, где и оказывают своё действие.

## § 1. Функции различных отделов центральной нервной системы

Центральная нервная система включает совокупность поэтажно расположенных отделов, находящихся в иерархических взаимоотношениях. При этом имеет место прогрессивное усложнение функциональной организации в каудально-ростральном направлении.

### 1.1. Спинной мозг

Спинальный мозг является филогенетически наиболее древним отделом ЦНС. Он состоит из сегментов, каждый из которых включает центрально расположенное серое вещество и окружающее его белое вещество, а также передние и задние корешки. Спинальный мозг человека состоит из 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 3 копчиковых сегментов.

Спинальный мозг выполняет две основные функции: *рефлекторную и проводниковую*.

*Рефлекторная функция спинного мозга.* На уровне спинного мозга расположены центры всех двигательных рефлексов (кроме рефлексов, осуществляемых с участием мышц головы), большинства сосудистых рефлексов, рефлексов мочеполовой системы, терморегуляторных рефлексов и др. В естественных условиях рефлексы спинного мозга находятся под нисходящим влиянием высших отделов ЦНС.

По чувствительным нервным волокнам в спинной мозг поступают импульсы от кожных рецепторов, проприорецепторов мышц, интерорецепторов внутренних органов. Эти сигналы передаются мотонейронам спинного мозга, переходят на их аксоны и регулируют сокращения мышц. Моторные спинномозго-

вые центры также обеспечивают тонус мышц. В боковых рогах грудного и верхней части поясничного отделов спинного мозга находятся центры симпатической нервной системы, иннервирующие сосуды, сердце, потовые железы, внутренние органы. В боковых рогах крестцового отдела спинного мозга расположены центры парасимпатической нервной системы, иннервирующие органы малого таза.

Рефлексы спинного мозга подробно изучены на децеребрированных или спинальных животных. В целом рефлексы спинного мозга отличаются относительной простотой; многие из них имеют моно- или олигосинаптические рефлекторные дуги.

*Проводниковая функция спинного мозга.* Данная функция заключается в проведении нервных импульсов по восходящим и нисходящим проводящим путям от спинного мозга к головному и в обратном направлении. Восходящие импульсы передаются по многочисленным трактам, расположенным в задних и боковых канатиках белого вещества, и достигают центров ствола головного мозга, мозжечка и коры больших полушарий. В свою очередь от центров головного мозга в спинной мозг спускаются импульсы по проводящим путям передних и боковых канатиков. Эти сигналы оказывают возбуждающее или тормозное влияние на двигательные и вставочные нейроны спинного мозга, вследствие чего изменяется деятельность скелетных мышц и внутренних органов.

Структурно-функциональные особенности восходящих и нисходящих путей спинного мозга подробно описаны в руководствах по анатомии и физиологии [6].

## *1.2. Продолговатый мозг и мост*

На уровне продолговатого мозга и моста находятся центры рефлексов, в осуществлении которых участвуют многие мышечные группы, сосуды, внутренние органы. Важнейшее физиологическое значение этих отделов головного мозга связано с функциями расположенных здесь ряда жизненно важных центров: дыхательного, сосудодвигательного, сердечного и др. Рефлексы, осуществляемые структурами продолговатого мозга и моста, являются более координированными по сравнению со спинномозговыми рефлексами.

Продолговатый мозг и мост осуществляют большое количество рефлексов, наиболее важными из которых являются следующие:

1. *Дыхательные рефлексы.* Группа рефлексов, связанная с функцией дыхательного центра, расположенного на уровне продолговатого мозга [7].

2. *Гемодинамические рефлексы.* Многочисленные рефлекторные реакции, направленные на регуляцию сосудистого тонуса и деятельности сердца. Осуществляются с участием структур сосудодвигательного и сердечного центров [9].

3. *Пищевые рефлексы.* Большая группа рефлексов пищеварительной системы, включающая, в частности, рефлексы сосания, жевания, глотания, секреторные и моторные рефлексы желудочно-кишечного тракта [4].

4. *Защитные рефлексы.* В эту группу входят кашель, чихание, слёзоотделение, рвота, моргание и др.

Продолговатый мозг играет важную роль в регуляции мышечного тонуса. Здесь расположено ядро Дейтерса, входящее в состав ядер вестибулярного комплекса, от которого начинается нисходящий вестибуло-спинальный тракт. Этот тракт участвует в регуляции тонических рефлексов мышц, определяющих положение тела и головы в пространстве.

Наряду с рефлекторной, продолговатый мозг и мост выполняют проводниковую функцию. Через данные отделы мозга проходят восходящие и нисходящие волокна, соединяющие спинной мозг с вышележащими отделами головного мозга.

### 1.3. Средний мозг

Через данный отдел ЦНС проходят все восходящие пути к таламусу, мозжечку и полушариям головного мозга и нисходящие пути к мосту, продолговатому и спинному мозгу. Помимо этого, многие структуры среднего мозга выполняют важные рефлекторные функции. К таким структурам, в частности, относятся верхние и нижние бугры четверохолмия.

Верхние бугры четверохолмия представляют собой *первичные центры зрения*. С их участием осуществляется ориентировочный рефлекс на световой раздражитель (поворот головы и глаз в сторону света), рефлексы аккомодации и конвергенции.

Нижние бугры четверохолмия являются *первичными центрами слуха*. При их участии реализуются ориентировочные слуховые рефлексы: поворот головы к источнику звука, настораживание ушей у животных.

Средний мозг играет важную роль в регуляции мышечного тонуса. Поперечный разрез ствола мозга кошки на уровне нижней границы среднего мозга приводит к появлению *децеребрационной ригидности*, при которой резко повышен тонус разгибателей, голова животного запрокинута назад, лапы выпрямлены. Основной причиной *децеребрационной ригидности* является устранение при перерезке мозгового ствола тормозных влияний со стороны красного ядра на ядро Дейтерса. При этом в полной мере проявляется возбуждающее действие последнего на мотонейроны мышц-разгибателей. *Децеребрационная ригидность* имеет рефлекторное происхождение, оно поддерживается сенсорными импульсами от проприорецепторов мышц.

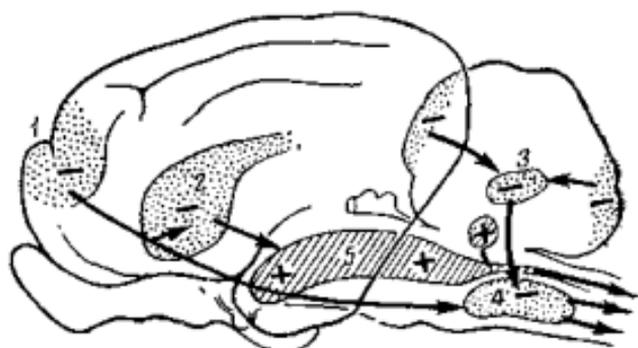
#### 1.4. Ретикулярная формация ствола мозга

В стволе мозга между его специфическими ядрами находятся скопления нервных клеток различных типов и размеров с сильно ветвящимися многочисленными отростками, образующими густую сеть. Эта сеть получила название *ретикулярной формации*. Практически все специфические восходящие пути, передающие информацию к сенсорным областям коры, на уровне ствола мозга образуют ответвления к нейронам ретикулярной формации.

Ретикулярная формация играет важную роль в регуляции возбудимости всех отделов ЦНС. Раздражение нейронов ретикулярной формации способно оказывать влияние на уровень текущей активности специализированных нервных центров. В частности, по нисходящим путям ретикулярная формация может оказывать активирующее или тормозящее влияние на рефлекторную деятельность спинного мозга. Соответствующие области ретикулярной формации, в свою очередь получающие входы от коры больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка и других отделов головного мозга, носят название *активирующей и тормозящей зон ретикулярной формации* (рис. 2.1).

По восходящим путям ретикулярная формация оказывает активирующее влияние на кору больших полушарий, благодаря чему поддерживается состояние бодрствования и внимание. Разрушение в эксперименте некоторых структур ретикулярной формации, расположенных в верхних отделах ствола мозга, приводит к тому, что животное впадает в состояние глубокого сна. Вместе с тем активность самой ретикулярной формации поддержи-

вается афферентацией, поступающей от периферических рецепторов, таламуса, мозжечка, базальных ганглиев, гипоталамуса и других структур ЦНС.



**Рис. 2.1.** Облегчающая и тормозящая зоны ретикулярной формации и их связи:

1 – кора больших полушарий; 2 – подкорковые ядра; 3 – мозжечок; 4 – тормозящая зона ретикулярной формации; 5 – облегчающая зона ретикулярной формации. Знаками "+" обозначены активирующие влияния, "-" - тормозящие влияния

Таким образом, ретикулярная формация является местом взаимодействия восходящих афферентных и нисходящих эфферентных импульсов. Ее нейроны, имеющие относительно постоянный уровень активности, обеспечивают тонус различных отделов ЦНС.

### 1.5. Мозжечок

Мозжечок отличается многочисленностью связей, соединяющих его с различными структурами ЦНС. К нему направляются афферентные импульсы от проприорецепторов мышц, сухожилий и связок, от вестибулярных ядер продолговатого мозга, подкорковых ядер, коры больших полушарий. В свою очередь от мозжечка начинаются эфферентные волокна к большинству других отделов ЦНС.

Мозжечок является надсегментарным органом, участвующим в регуляции движений. Он выполняет следующие основные функции:

1. Регуляция позы и мышечного тонуса.
2. Сенсомоторная координация позных и целенаправленных движений.
3. Координация быстрых целенаправленных движений, осуществляемых в соответствии с командами из коры больших полушарий.

При этом в мозжечке хорошо прослеживается принцип топического представительства функций. В частности, медиальная зона (червь) наиболее активно участвует в регуляции тонуса мышц, позы и равновесия тела. Промежуточная зона (шаровидное и пробковидное ядра) участвует в координации целенаправленных движений с позными рефлексам, то есть в выборе позы, оптимальной для выполнения движения. Латеральная зона (полушария и зубчатое ядро) регулирует быстрые целенаправленные движения, осуществляемые без учета информации, поступающей по восходящим сенсорным путям.

При нарушении деятельности мозжечка возникает симптомокомплекс, состоящий из проявлений нарушения движения, равновесия и тонуса мышц. Ещё в конце XIX столетия Л. Лючиани описал классическую триаду симптомов, наблюдающихся после удаления мозжечка у собак: *атония, астения, астазия*.

Со времени публикации работ Л.А. Орбели известно, что мозжечок участвует не только в регуляции движений, но и в регуляции висцеральных функций. В экспериментах с раздражением мозжечка можно наблюдать изменения артериального давления, нарушения сердечной деятельности, изменения дыхания, моторики и секреции желудочно-кишечного тракта, расширение зрачков. На основании таких наблюдений сформировалось представление об адаптационно-трофической функции мозжечка.

### 1.6. Промежуточный мозг

Главными образованиями промежуточного мозга являются *таламус* и *гипоталамус*.

**Таламус.** Среди большого количества ядер таламуса различают *специфические, неспецифические, ассоциативные и моторные*.

В специфических ядрах происходит синаптическое переключение сенсорной информации на конечные нейроны, аксоны которых идут в соответствующие проекционные области коры. В таламусе

сосредоточены чувствительные ядра промежуточного мозга. Сюда приходят афферентные пути, передающие информацию о всех видах чувствительности, за исключением обонятельной. Таким образом, почти вся чувствительная информация, поступающая в кору, предварительно проходит через таламус.

Неспецифические ядра таламуса получают афферентный вход от нейронов ретикулярной формации. Эти ядра являются источником диффузных восходящих проекций ко всем областям коры больших полушарий. Основной функцией неспецифических ядер является регуляция возбудимости и уровня активности корковых нейронов.

Особую функциональную группу таламических ядер составляют ассоциативные ядра. В отличие от специфических ядер, ассоциативные ядра не относятся к какой-либо определенной сенсорной системе и получают афферентацию от специфических ядер. Принято считать, что ассоциативные ядра играют важную роль в высших интегративных процессах головного мозга.

Моторные ядра таламуса включены в регуляцию движений. Они имеют связи с мозжечком, базальными ганглиями и моторной корой. Установлено, что поражение моторных ядер таламуса может привести к тяжелым нарушениям двигательной активности, в частности к болезни Паркинсона.

**Гипоталамус** – образование, в состав которого входят *серый бугор, воронка, мамиллярные тела*. Гипоталамус является филогенетически старым отделом промежуточного мозга, включающим несколько десятков ядер. Последние подразделяются на пять групп: преоптическую, переднюю, среднюю, наружную и заднюю. Ядра гипоталамуса не имеют четко очерченных границ и как правило не отличаются строгой функциональной специфичностью. В латеральном гипоталамусе сосредоточены проводящие пути. В гипоталамус поступает афферентация от ретикулярной формации ствола, среднего мозга, структур лимбической системы, базальных ганглиев, коры больших полушарий. Афферентные проекции гипоталамуса идут в таламус, лимбическую кору, средний мозг, ретикулярную формацию.

Несмотря на относительно небольшие размеры, гипоталамус играет важную регуляторную роль в организме. Здесь находится высший центр вегетативной нервной системы. Гипоталамус является местом расположения центров регуляции вегетативных функций, обеспечивающих постоянство внутренней среды

организма, температуры тела, обмена веществ. В состав гипоталамуса входят особые нейроны-сенсоры, чутко реагирующие на изменения внутренней среды организма (температуру крови, водно-электролитный состав плазмы, содержание в ней гормонов и пр.).

Нервным клеткам многих ядер гипоталамуса свойственно образование и выделение физиологически активных веществ, функционально принадлежащих к группам нейрогормонов и нейропептидов. Эти процессы, имеющие название *нейросекреции*, по сути дела являются характерным примером объединения принципов нервной и гуморальной регуляции на уровне одной клетки.

В рамках эндокринной системы гипоталамус тесно взаимодействует с гипофизом. Между ними существуют обширные нервные и сосудистые связи. Кровь, оттекающая от гипоталамуса, поступает в портальные сосуды гипофиза и омывает его клетки. По этой системе в переднюю долю гипофиза поступают гипоталамические *либерины (рилизинг-факторы)* и *статины*, регулирующие образование тропных гормонов гипофиза. В заднюю долю гипофиза по аксонам нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса транспортируются нейрогормоны вазопрессин и окситоцин. Теснейшее взаимодействие гипоталамуса и гипофиза позволило обосновать представление о единой *гипоталамо-гипофизарной системе*, обеспечивающей нейрогуморальную регуляцию функций, сохранение гомеостаза и компенсаторно-приспособительные реакции организма.

### 1.7. Базальные ганглии

Базальные ганглии представляют собой ядерные образования, располагающиеся в белом веществе переднего мозга. У млекопитающих к базальным ганглиям относятся *хвостатое* и *чечевицеобразное* ядра.

Базальные ганглии играют важную роль в системе регуляции движений и сенсомоторной координации. Получая информацию от ассоциативных зон коры больших полушарий, базальные ганглии участвуют в формировании программы целенаправленных движений. Затем информация от базальных ганглиев поступает в передний гипоталамус и интегрируется с информацией, приходящей из мозжечка. Наконец, импульсация из таламуса достигает двигательной коры, где непосредственно запускается

реализация программы целенаправленного движения через двигательные центры стволового и спинального уровня.

Поражение базальных ганглиев приводит к выраженным нарушениям в двигательной сфере. Эти нарушения обычно проявляются в виде набора симптомов: атетоза, гипертонуса мышц, гипер- или гипокинезии, тремора, восковидной ригидности и др. Патологическое нарушение функции базальных ганглиев, в частности, наблюдается при болезни Паркинсона. Одной из ведущих причин этого заболевания является повреждение дофаминергического тормозного пути, следующего от черной субстанции среднего мозга к полосатому телу.

### 1.8. Кора больших полушарий

Кора представляет собой поверхностный слой серого вещества, толщиной от 1,3 до 4,5 мм. Это наиболее молодой филогенетически и наиболее сложный отдел головного мозга, в котором осуществляются процессы обработки сенсорной информации, формирования двигательных команд, интеграции сложных форм поведения.

Нейроны коры, имеющие пирамидную, звездчатую и веретеновидную формы, гистологически организованы в шесть горизонтальных слоев [5]. Учитывая характерные гистологические особенности, К. Бродман разделил кору на 52 цитоархитектонических поля (рис. 2.2)

Цитоархитектоническое подразделение коры на зоны в известной степени соответствует их функциональной и нейрохимической специализации. В функциональном отношении наиболее изученными являются *проекционные зоны*, каждая из которых участвует в регуляции какой-либо определенной функции. В частности, в прецентральной извилине располагается важнейшая двигательная область. Эта область имеет правильную пространственную организацию проекций к скелетным мышцам различных отделов тела. В постцентральной извилине располагается первичная соматосенсорная область, в которую (через специфические ядра таламуса) направляются проекции от рецепторов кожи и локомоторного аппарата. Также как и в двигательной коре, эти проекции имеют соматотопическую организацию. В затылочной доле коры (поле 17) расположена первичная зрительная область. В данную область топически проецируются половины сетчаток обоих глаз, располо-

женные с одноименной стороны. В верхней части височной доли находится первичная слуховая область, в которой имеется томотопическое представление кортиева органа.



**Рис. 2.2.** Цитоархитектоническая карта коры головного мозга человека по Бродману.  
 Вверху – верхнелатеральная поверхность,  
 внизу – медиальная поверхность

В каждой доле коры больших полушарий рядом с проекционными зонами располагаются области, не связанные непосредственно с какой-либо специфической сенсорной или двигательной функцией. Эти области получили название *ассоциативных зон*. Нейроны ассоциативных зон реагируют на раздражение различных модальностей; они участвуют в интеграции сенсорной информации

и сенсомоторной интеграции, обеспечивают сложные механизмы высшей нервной деятельности и психических функций. Так, ассоциативные зоны лобной доли регулируют оценку мотивации поведения, программируют сложные поведенческие акты, участвуют в интеграции сведений о пространстве и времени. В настоящее время функциональные механизмы ассоциативных зон изучены недостаточно.

## **§ 2. Основные принципы нервной регуляции с позиции теории функциональных систем**

Универсальным принципом нервной регуляции является рефлекторный принцип. Рефлекс как ответная реакция организма на внешний стимул, осуществляемая при участии ЦНС, строится на детерминированной морфологической основе – рефлекторной дуге. Каждый рефлекс является элементарной единицей физиологических реакций. Для объяснения сложных механизмов нервной регуляции физиологических функций П.К. Анохин создал теорию функциональных систем [1-3]. Функциональные системы – единицы целостной, интегративной деятельности организма. Это самоорганизующиеся, саморегулируемые структурно-функциональные образования, обеспечивающие полезные для организма приспособительные результаты.

Согласно представлениям П.К. Анохина, функциональная система любого уровня организации имеет принципиально однотипную структуру и включает общие универсальные периферические и центральные узловы механизмы:

- 1) *полезный приспособительный результат* как ведущее звено функциональной системы;
- 2) *рецепторы результата*;
- 3) *обратную афферентацию*, поступающую от рецепторов результата в центральные образования функциональной системы;
- 4) *центральную архитектонику*, представляющую собой избирательное объединение функциональной системой нервных элементов различных уровней в специальные узловы механизмы;
- 5) *исполнительные соматические, вегетативные и эндокринные компоненты*, включающие организованное целенаправленное поведение.

Схема функциональной системы представлена на рис. 2.3.

Функциональные системы избирательно вовлекают различные уровни ЦНС, включая спинальные и стволовые механизмы, а также определенные области коры головного мозга. Элементы этих уровней образуют динамическое объединение с целью обеспечения результата, полезного для деятельности системы и организма в целом.

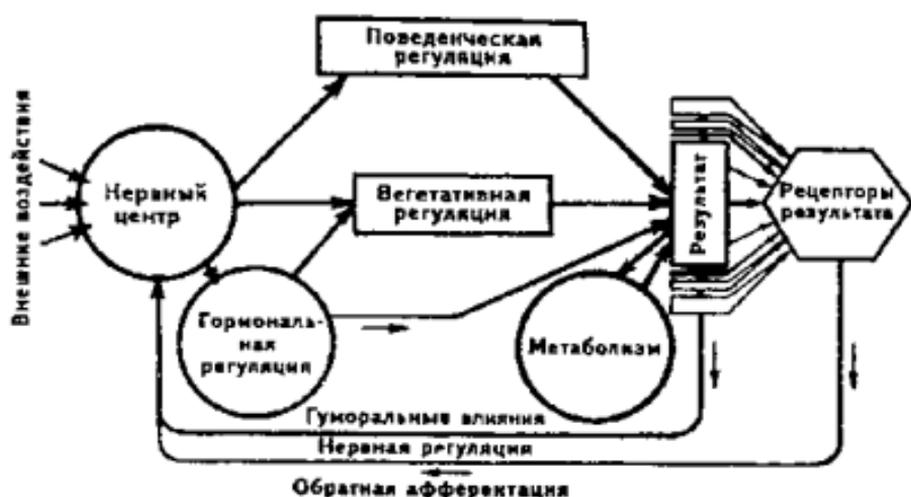


Рис. 2.3. Общая схема функциональной системы по П.К. Анохину

Все этапы достижения полезного результата постоянно оцениваются за счет обратной афферентации, возникающей при раздражении соответствующих рецепторов и поступающей по афферентным нервам к широко представленному в структурах мозга аппарату акцептора результатов действия. Обратная афферентация является той стержневой основой, которая определяет процессы саморегуляции любой функциональной системы. С ее помощью ЦНС может регулировать приспособительные реакции целого организма в соответствии с условиями внешней и внутренней среды [8].

В случае, если обратная афферентация не несет информации об оптимальном уровне результата, нервные клетки, входящие в состав акцептора результата действия, возбуждаются, формирует-

ся и реализуется новая программа действия. Эти процессы происходят до тех пор, пока не будет достигнут необходимый организму результат и, следовательно, не будет получена полноценная информация об оптимальном, удовлетворяющем исходную потребность организма уровне результата деятельности соответствующей функциональной системы. Следовательно, обратная афферентация о результате действия выполняет как оценочную, так и санкционирующую роль [8].

### **§ 3. Возможности целенаправленного воздействия на функции нервной системы**

Теория функциональных систем позволяет понять сущность механизмов нервной регуляции, а также дает представление о возможностях целенаправленного воздействия на функции нервной системы. Действительно, воздействие на любое из звеньев функциональной системы, представленных на рис. 2.3., закономерно приводит к изменениям в ее деятельности и, следовательно, сказывается на параметрах результата действия. Отсюда можно сделать заключение о том, что *принципиальные возможности целенаправленного воздействия на функции нервной системы чрезвычайно широки и разнообразны.*

Особый интерес для биологии и медицины представляет целенаправленное избирательное воздействие на нервные центры. Согласно современным представлениям, интегративные процессы в нервных центрах не ограничиваются межнейронными взаимодействиями, но проявляются в структурно-функциональных изменениях на уровне постсинаптических структур каждого нейрона. Недаром П.К. Анохин обращал особое внимание на ферментативные процессы постсинаптической области, опосредующие передачу информации от субсинаптической мембраны к ядру нервной клетки [3].

В настоящее время наблюдается значительный прогресс в изучении нейрохимических особенностей постсинаптических процессов. В частности, установлено, что стероидные гормоны свободно проникают сквозь мембрану нейронов и действуют непосредственно на их ядро. При действии же "классических" нейромедиаторов и нейропептидов на мембрану происходит активация

систем внутриклеточных посредников и механизмов экспрессии генов [10].

Экспериментальные данные последних лет показывают, что для воздействия на деятельность нервных центров применим метод *направленной блокады процесса экспрессии генов*. Хорошо известно, что реализация генетической информации в организме происходит по схеме ДНК-РНК-полипептид. Поэтому предполагаемым молекулярным механизмом формирования целенаправленного поведения является следующий процесс: возникновение доминирующей мотивации - активация генетического аппарата нейронов - образование мРНК - синтез специфического пептида - организация нейронов мозга, направленная на формирование соответствующего поведения. Введение животным блокаторов транскрипции, 8-азагуанина (вещество, искажающее информацию мРНК) и митимицина С (вещество, нарушающее матричную функцию ДНК) приводит к значительному угнетению или извращению некоторых типов поведенческих реакций [8]. Попытки "заместительной терапии" с помощью некоторых регуляторных пептидов (АКТГ<sub>4-10</sub>, вазопрессина, окситоцина) не дали положительного результата. Лишь введение пентагастрина закономерно приводило к восстановлению исходных поведенческих реакций.

Эти данные позволяют сделать заключение о том, что некоторые нейропептиды являются специфическими веществами, в конечном итоге образующимися в нейронах ЦНС при распространении к ним доминирующего мотивационного возбуждения. Поэтому в настоящее время в качестве перспективного метода целенаправленной регуляции специфических поведенческих реакций рассматривают *нейрофармакологическое воздействие с помощью нейропептидов, их структурных аналогов или антагонистов*. Так, в работах К.В. Судакова и его сотрудников исследована поведенческая роль вазоактивных пептидов: ангиотензина II, брадикинина, вазопрессина, субстанции Р. Установлено, что на фоне действия нейропептидов при стимуляции определенных зон гипоталамуса выявляются поведенческие эффекты, не присущие данным мотивациям. Участие нейропептидов в механизмах доминирующих пищевых и оборонительных мотиваций неодинаково. Ангиотензин II изолированно блокирует поведенческую компоненту реакции на стимуляцию эмоциогенных зон гипоталамуса, тогда как

субстанция Р и пептид дельта-сна - и поведенческую, и вегетативную компоненты. Бета-эндорфин и ренин облегчают вегетативные компоненты реакций, брадикинин - поведенческие. Системное введение субстанции Р и пептида дельта-сна повышает выживаемость лабораторных крыс при эмоциональном стрессе. Таким образом, существует возможность целенаправленного повышения устойчивости эмоциональному стрессу с помощью нейропептидов.

Основные способы и возможности целенаправленного воздействия на нервные механизмы регуляции висцеральных функций будут подробно рассмотрены в главе 5.

# ГЛАВА ТРЕТЬЯ

---

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

### § 1. Место эндокринной системы в регуляции функций организма

Как известно, под регуляцией понимают совокупность контрольных механизмов, обеспечивающих как гомеостаз, то есть необходимое постоянство внутренней среды, так и адаптацию живого организма к изменениям внешней или внутренней среды.

У одноклеточных организмов решающую роль в регуляции биохимических реакций играют активация ферментов с помощью различных ионов, субстратная индукция ферментов, изменение их активности под влиянием конечных продуктов реакции (регуляция по принципу обратной связи), жесткая и закономерная фиксация ферментов на мембранах клетки и клеточных органелл. То есть у одноклеточных организмов происходит регуляция процессов обмена веществ преимущественно за счет внутриклеточно (аутокринно) действующих метаболитов [1].

У многоклеточных организмов появляется межклеточное управление с помощью гистогормонов (цитогормонов, паракормонов), которые образуются чаще тканеспецифично и обеспечивают саморегуляцию тканевых элементов в пределах близлежащих клеток (паракринно).

У высших животных в процессе эволюции возникло огромное множество специализированных клеток. В частности, в организме позвоночных животных насчитывается около  $10^{15}$  клеток, дифференцированных на 20 клеточных типов, формирующих высокоспециализированные ткани, органы и системы, ведущую роль в координации которых выполняет централизованный аппарат управления, представленный у позвоночных животных нервной, эндокринной и иммунной системами. То есть с усложнением организмов в процессе эволюции усложнялась и совершенствовалась регуляция протекающих в организме процессов обмена веществ. Но при этом у высших животных, в том числе и у млекопитающих, в процессе эволюции сохранились контрольные

механизмы, имеющиеся и у других видов (ауто-, паракринные и др.).

У животных и человека схематично можно представить 4 "этажа" регуляции:

1) автоматическая регуляция на субклеточном уровне при участии метаболитов внутренней среды клеток;

2) межклеточная регуляция с помощью гистогормонов;

3) эндокринная регуляция – путем координации деятельности клеток и тканей при посредстве гормонов, образующихся в специализированных железах внутренней секреции;

4) нервная регуляция, обеспечивающая наиболее быструю и общую реакцию других контрольных систем на те или иные воздействия.

У высших животных все "этажи" регуляции тесно взаимосвязаны, а централизованный аппарат управления (нервная и эндокринная системы) дополнен эволюционно более молодой иммунной системой регуляции.

Системы специализированного управления жизнедеятельностью большинства организмов могут иметь сходные или полностью совпадающие механизмы их влияний на клетки, обеспечивающие как гомеостаз, так и адаптацию живого организма к изменениям внешней или внутренней среды.

Центральная нервная система осуществляет регуляторную функцию преимущественно посредством импульсно-медиаторного механизма передачи специализированных сигналов, сочетающих в себе электрический (внутриклеточный) и химический (медиаторный, локальный, межклеточный) способы. Известно около ста медиаторов, которые можно рассматривать как гистогормоны, вовлекаемые в нервный контроль.

Эндокринные железы реализуют свои функции управления гуморально, с помощью гормонов, к которым относят специфические вещества, необходимые для регуляции процессов обмена веществ, выделяемые железами внутренней секреции непосредственно в кровь и лимфу. С током циркулирующей крови гормоны поступают во все органы и ткани и проявляют свое действие в тех из них, клетки которых имеют специфические рецепторы к гормонам. Велика роль гормонов в реализации нервной регуляции. В известной мере большинство эндокринных желез и вырабатываемые ими гормоны можно рассматривать как гуморальное звено (эффекторное) рефлекторной дуги. При этом

связь между нервной и эндокринной системами выполняет гипоталамус с помощью нейросекреторных клеток, продуцирующих под влиянием нервных импульсов пептидные гормоны – либерины и статины, которые поступают в гипофиз по портальным кровеносным сосудам, регулируют в нем образование тропных гормонов, стимулирующих функции других желез внутренней секреции.

Нервная и эндокринная системы участвуют в регуляции обмена веществ, в адаптации, в защите организма от физических, химических и других факторов. Иммунная система осуществляет контроль дифференцировки клеток в организме и защищает его от несущих чужеродную генетическую информацию биологических объектов, к которым нет рецепторов у нервной и эндокринной систем.

Нервная, эндокринная и иммунная системы регуляции выступают, с одной стороны, как самостоятельные, а с другой – как тесно взаимосвязанные системы, о чем свидетельствует обнаружение в них общих гормонов, медиаторов и рецепторов к ним. Например, некоторые нейроны головного мозга секретируют эндорфины и энкефалины, которые являются также составной частью, действующим началом миелопептидов костного мозга, тимозина (гормона тимуса) и некоторых других гормонов. Некоторые гистогормоны (гистамин, серотонин), а также истинные гормоны (вазопрессин, окситоцин, норадреналин) одновременно являются нейромедиаторами. Соматотропин образуется и в гипофизе и в лимфоцитах. Ацетилхолин, норадреналин, серотонин помимо нервных клеток образуются и в лимфоцитах.

На основе принципиально общей функции гистогормоны, нейромедиаторы, гормоны и антитела обозначают как “информоны” – вещества передающие межклеточную информацию [2]. Информоны секретируются в межклеточное пространство, не могут быть использованы в качестве пластического и энергетического материала, способны взаимодействовать с белками-рецепторами в реагирующих клетках и через их посредство направленно изменять характер клеточного метаболизма.

В связи с тем, что гормоны и медиаторы не принимают непосредственного участия в метаболических процессах, а несут лишь регуляторную функцию, их иногда именуют **специфическими регуляторами**, а область биологической науки, занимающаяся изучением роли и механизмов

специфических регуляторов, получила название “Молекулярная эндокринология” [3].

Одна из важных, но нерешенных до конца проблем биологии заключается в том, чтобы выяснить, каким образом гормоны и медиаторы оказывают свое мощное действие на процессы обмена веществ, каким образом различные по величине и по химической природе молекулы нередко оказывают сходное действие на процессы обмена веществ в зависимых от них клетках.

Изменение интенсивности обмена веществ может быть вызвано изменением скорости образования или распада гормонов и медиаторов. Однако на данном этапе развития науки наибольшее внимание уделяется исследованиям молекулярных уровней действия гормонов, позволяющим подойти к выяснению механизмов управления фундаментальными процессами активации генов и передачи наследственной информации.

Делалось много попыток объяснить механизм действия гормонов и медиаторов. Высказывались предположения, что они представляют собой коферменты, что они активируют “ключевые ферменты”, изменяют свойства наружной клеточной мембраны, оказывают непосредственное влияние на физическое состояние внутриклеточных структур. В подтверждение каждого из этих предположений приводились данные, полученные на одном или нескольких информонах. В последние десятилетия все больше накапливается данных об участии гормонов и медиаторов в регуляции функций генетического аппарата.

Множественность теорий, объясняющих действие гормонов и медиаторов, обусловлена отсутствием единого механизма их действия. В настоящее время известно, что информоны различной природы могут иметь как различные пути проявления своего влияния на клетки и на организм в целом, так и общие.

В большинстве случаев в основе механизмов инициации эффекта информонов в клетке закономерно лежит однотипная функционально сопряженная триада молекул:

- 1) гормон (или медиатор) – внеклеточный сигнальный регулятор;
- 2) рецептор – клеточный приемник и преобразователь сигнала первичного (внеклеточного) регулятора;
- 3) акцепторы – регуляторные структуры клетки, непосредственно взаимодействующие с информон-рецепторным комплексом и включающие цепи информон-индуцируемых процессов.

Общим для всех биологических регуляторных систем является их функционирование путем высвобождения химических веществ.

В некоторых случаях роль первичных регуляторов выполняют молекулы информонов, экспрессированные на мембранах клеток, в которых они образовались. В этих случаях необходимы непосредственные межклеточные контакты, во время которых поверхностные молекулы одних клеток (будучи в составе клетки) выполняют роль внеклеточных сигнальных регуляторов, а поверхностные молекулы других клеток – функцию рецепторов.

## § 2. Основные свойства гормонов.

### Понятие о рецепторах гормонов

Гормоны обладают строгой специфичностью, высокой биологической активностью и дистантным характером действия.

Действие гормонов нельзя заменить никакими другими веществами. Например, предотвратить задержку роста организма и атрофию щитовидной, половых желез и надпочечников у животных с удаленным гипофизом можно лишь многократной трансплантацией этим животным гипофиза или инъекцией гормональных препаратов гипофиза.

Гормоны проявляют биологическую активность в очень малых дозах. Так, например, гипоталамические гормоны в различных системах *in vitro* активны при концентрации  $10^{-6}$ - $10^{-8}$  М.

Выделившиеся в кровь и лимфу гормоны оказывают свое регулирующее действие на значительном расстоянии от места их образования. В крови и тканях гормоны могут вступать во взаимодействие с различными веществами, чаще белковой природы. В крови гормоны циркулируют большей частью не в свободном виде, а в связанной с белками, главным образом с-глобулинами, форме. Связывание с белками, как правило, переводит циркулирующие в крови гормоны в неактивную форму. Так, во время беременности уровень тироксина в крови повышен, но основной обмен находится в пределах нормы, так как значительная часть тироксина во время беременности связана с белками и неактивна. Таким образом, в регуляцию вовлекаются специфические белки, участвующие в связывании или освобождении гормона, а следовательно, и в регуляции его активности. Возможно связывание гормонов не с одним белком, а последо-

вательно с несколькими белками. В этом случае белки как бы передают гормоны друг другу до места проявления их действия.

Эндокринная система исключительно чутко реагирует на изменение концентрации веществ в организме выделением тех или иных гормонов, что сопровождается изменением скорости химических реакций, восстановлением относительного постоянства химических компонентов и способствует обеспечению постоянства внутренней среды.

Гормоны с током циркулирующей крови поступают во все органы и ткани, но проявляют свое действие только в определенных тканях и органах-«мишенях». Так, например, кортикотропин вызывает непосредственные изменения только в коре надпочечников, глюкагон – только в печени, адреналин – в печени и мышцах. Такая органная специфичность характерна для большинства гормонов и зависит от наличия в органах и тканях специфических рецепторов – химических соединений, после взаимодействия с которыми проявляется действие гормона. Рецепторы имеют различную химическую природу. Известны рецепторы – простые белки, рецепторы – нуклеопротеиды, рецепторы – гликопротеиды и др. Рецепторы гормонов способны к конформационным изменениям, могут представлять собой группу молекул, отдельные молекулы или функциональную группу данной молекулы. В некоторых случаях рецепторами гормонов служат мембранные ферменты, с которыми гормон образует комплекс гормон – рецептор, подобный фермент-субстратному. В одной и той же ткани возможно наличие различных рецепторов для различных гормонов. Даже гормоны сходного действия могут иметь в одной и той же ткани различные рецепторы. Например, реакции гликолиза в печени ускоряют и адреналин, и глюкагон, так как в печени имеются специфические рецепторы и для адреналина, и для глюкагона. В мышцах же на реакции гликолиза оказывает влияние только адреналин, так как в мышцах есть рецепторы для адреналина и нет рецепторов для глюкагона. Некоторые гормоны, в частности кортикостероиды, в отличие от подавляющего большинства других гормонов, не имеют ярко выраженного органа-мишени и оказывают влияние на метаболические процессы во многих органах и тканях. Следовательно, реализация биологического эффекта гормона находится в зависимости не только от его наличия и концентрации в крови, но и от наличия функционирующего рецептора в тканях-мишенях.

Блокада специфических рецепторов ведет к нечувствительности органов-мишеней к нормально синтезируемым гормонам. Локализация рецепторов в клетках различна. Они могут находиться в наружной клеточной мембране, в цитоплазме, в ядре. Место нахождения рецептора в значительной степени обуславливает механизм действия гормона, который специфически взаимодействует с данным рецептором.

Представление о железах внутренней секреции и гормонах усложнилось после того, как стало известно, что некоторые органы и ткани, в которых происходит синтез биологически активных веществ, соответствующих прежнему определению гормона, не являются эндокринными железами в классическом смысле. Например, сердце выделяет предсердные натрийуретические пептиды, печень – ростовые факторы (соматомедины), гипоталамус (часть головного мозга) – нейропептиды (либерины и статины). Гипоталамические нейроны, выделяя нейротрансмиттеры в синаптические щели, действуют как составная часть нервной системы регуляции, а выделяя свои продукты в кровь – как клетки желез внутренней секреции. Некоторые гормоны эндокринных желез (например, эстрадиол) действуют не только на отдаленные клетки-мишени, но и паракринно, и аутокринно.

### **§ 3. Роль гипоталамуса и гипофиза в интеграции нервной и эндокринной систем регуляции**

Как указано выше, нервная и эндокринная системы регуляции функций организма у высших позвоночных животных тесно связаны между собой и осуществляют единую нейроэндокринную регуляцию. Различные уровни центральной нервной системы, включая кору головного мозга, участвуют в регуляции функций эндокринных желез. Импульсы из центральной и периферической нервной системы стимулируют или тормозят деятельность эндокринных желез, поддерживая определенный функциональный уровень деятельности желез внутренней секреции. При выключении связи с нервной системой эндокринные железы функционируют на низком (базальном) уровне, обеспечивающем минимальные нужды организма в гормонах. Когда же организм подвергается каким-либо неблагоприятным воздействиям или испытывает потребность в большем, по сравнению с нормальным,

количестве гормона, нервные импульсы стимулируют функцию желез внутренней секреции и тем самым обеспечивают повышенный синтез гормонов и их поступление в кровь. В частности, резкое увеличение концентрации в крови кортикотропина происходит при стрессе, а лютропина – перед овуляцией. Яркими примерами зависимости внутренней секреции от центральной нервной системы служат процессы овуляции у кролика и яйцекладки у голубя. У крольчихи овуляция наступает под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза, выделяющихся в естественных условиях только после акта спаривания. Кроме того, овуляцию можно вызвать путем механического, электрического раздражения влагалища или шейки матки, а также электрической стимуляции у крольчихи определенных участков головного мозга. У крольчихи же, которая изолированно сидит в клетке, выхода яйцеклетки из фолликула не происходит. Не приводит к овуляции и спаривание в случае, если нарушена связь гипофиза с центральной нервной системой. Только после спаривания наступает яйцекладка у голубки; при изолировании же ее в клетке откладывание яйца не происходит. Однако если за стеклянной перегородкой посадить самца, яйцекладка у голубки наступает лишь под влиянием зрительных раздражений, вызываемых самцом.

Овуляция и яйцекладка, таким образом, представляют собой нервно-рефлекторный акты, так как раздражение соответствующих нервных окончаний передается в центральную нервную систему, отсюда в гипофиз, в котором выделяются гормоны, вызывающие овуляцию и яйцекладку.

С другой стороны, следует отметить и влияние гормонов на деятельность высших отделов центральной нервной системы. Удаление различных желез внутренней секреции, гипо- и гиперфункция эндокринных желез, введение гормонов извне оказывают влияние на высшую нервную деятельность, меняя правильное соотношение раздражительного и тормозного процессов в коре головного мозга. Однако рассмотрение этих вопросов не входит в нашу задачу.

Каким же образом осуществляется влияние центральной нервной системы на железы внутренней секреции? Вначале это влияние пытались объяснить наличием иннервации передней доли гипофиза, и "мотором эндокринных функций" считали аденогипофиз. Затем, с открытием в гипоталамусе процесса нейросекреции,

центр регуляции был перенесен в гипоталамус, а к настоящему времени и он оказался лишь в "первом уровне контроля", которым управляют другие вышележащие отделы мозга. Однако не вызывает сомнения, что гипоталамусу принадлежит особая роль в регуляции функций организма. В гипоталамусе человека и животных образуются первые биологически активные гормональные вещества дистантного действия, которые получили название рилизинг-факторов (либерины) и ингибиторных факторов (статины). Эти вещества не попадают в общий круг кровообращения, а по специальной, так называемой воротной (портальной) системе сосудов поступают в гипофиз, а там каждое из них избирательно – в определенные клетки. Рилизинг-факторы стимулируют биосинтез и выделение гипофизарных гормонов; последние через общий круг кровообращения поступают в соответствующие органы, на которые направлено их действие (рис 3.1). Например, кортикотропин, достигая коры надпочечников, стимулирует синтез кортикостероидов; лютропин, поступая в яичники, стимулирует синтез эстрогенов и т.д. Гормоны периферических желез, выделение которых регулируется гипофизарными гормонами, поступают в общий круг кровообращения и влияют на биохимические, а через них – и на физиологические реакции организма.

Следовательно, гипоталамус является связывающим звеном между центральной нервной системой и железами внутренней секреции. Под его контролем находится деятельность гипофиза, связанная с выделением гормонов, осуществляющих регуляцию периферических эндокринных желез и роста. В системе гипоталамус-гипофиз импульсы, приходящие по нервным путям со всего организма, переключаются на гуморальный путь. Эта система в комплексе является по-существу первым уровнем контроля, способным поддерживать базальную секрецию гормонов.

При регуляции суточной ритмики и особенно в условиях стресса этот уровень является недостаточным и не может обеспечить соответствующей активации аденогипофиза. В данных случаях в гипоталамус должны поступать сигналы в виде импульсации либо химических факторов, способных его активировать нервным или гуморальным путем.

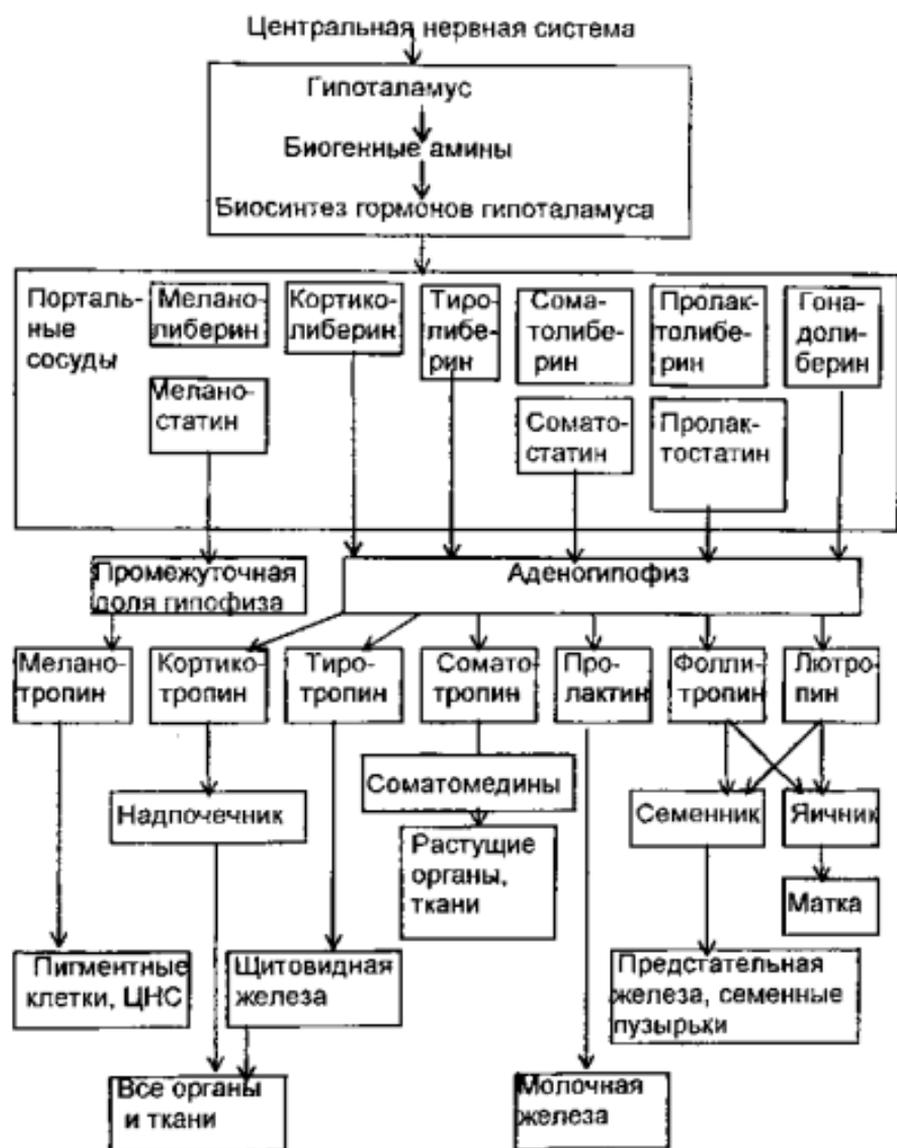


Рис. 3.1. Схема гормональной регуляции функций организма

В гипоталамус нейрогенные стимулы следуют по многочисленным афферентным путям, направляющимся в разные его отделы, через которые гипоталамус получает обширную информацию о состоянии внешней и внутренней среды организма и преобразует ее в гормональные влияния.

Вероятно, все отделы мозга оказывают через гипоталамус соответствующие влияния на аденогипофиз. Эти влияния могут носить как активирующий, так и тормозной характер.

В регуляции функции гипоталамуса принимают участие гормоны периферических эндокринных желез, действующие на гипоталамус по принципу обратной связи. В последние годы важную роль в регуляции секреции гипоталамических гормонов отводят биогенным аминам (норадреналину, дофаминам, адреналину, серотонину и др.). Известно, например, что адреналин и норадреналин активируют гипофиз и усиливают выброс кортикостероидов в кровь. Основным катехоламином гипоталамуса является норадреналин, которого в гипоталамических ядрах содержится в 8-10 раз больше, чем в коре головного мозга. В гипоталамусе норадреналин имеет исключительно экстрагипоталамическое происхождение, синтезируясь в нейронах.

Гипоталамус по содержанию биоактивных веществ является "фармакологической лабораторией", богатой гистамином, дофамином, норадреналином и другими веществами, роль некоторых из них еще недостаточно выяснена.

Следовательно, функция гипоталамуса находится под контролем нейрогенных стимулов и гуморальных сигналов, поступающих в гипоталамус по афферентным путям или с кровью. В регуляции функций гипоталамуса остается много неясного, но все больше накапливается данных о том, что в гипоталамусе для более гибкого управления эндокринными процессами приспособлены медиаторные субстанции, которые выделяются на терминальных частях аксонов, заканчивающихся в гипоталамусе.

К гормонам гипоталамуса относят рилизинг-факторы и ингибирующие факторы, которые продуцируются специальными клетками гипоталамуса, поступают по портальной системе в гипофиз и избирательно стимулируют клетки его передней доли к секреции тропных гормонов.

Вначале считали, что секреция каждого гипофизарного гормона контролируется соответствующим специфическим рилизинг-фактором (унитарная концепция). Последующие исследования

показали, что некоторые из исследованных препаратов гипоталамических гормонов регулируют освобождение не одного гипофизарного гормона, а двух. Например, высвобождение лютропина (ЛГ) и фоллитропина (ФСГ) контролируется концентрацией одного и того же гормона – гонадолиберина (люлиберина). Тиролиберин стимулирует продукцию тиротропина и пролактина; соматостатин тормозит секрецию соматотропина и тиротропина. В то же время в регуляцию процесса высвобождения кортикотропина (АКТГ), контролируемого в основном кортиколиберином, может быть вовлечен и ряд других гормонов (антидиуретический гормон, катехоламины и др.).

Вопрос терминологии в отношении гормонов гипоталамуса до сих пор окончательно не решен. Для обозначения гормонов гипоталамуса, стимулирующих освобождение гипофизарных гормонов, часто используют название "рилизинг-фактор" (от английского *release* – освободить), например, тиротропин-рилизинг-фактор (ТРФ), соматотропин-рилизинг-фактор (СРФ) и т.п. Для обозначения же гормонов гипоталамуса, тормозящих освобождение гормонов гипофиза, часто используют название "ингибирующий фактор". По общепринятой номенклатуре пептидных гормонов [4] гипоталамические рилизинг-факторы (гормоны) должны иметь окончание "либерин" (напр., ТРФ – тиролиберин; СРФ – соматолиберин и т.д.), а гипоталамические рилизинг-ингибирующие факторы (гормоны) – окончание "статин" (напр., соматостатин, т.е. соматотропин-рилизинг-ингибирующий фактор). Использовать сокращения не рекомендуется.

Считают, что в гипоталамусе существует по крайней мере шесть стимуляторов и три ингибитора секреции аденогипофизарных гормонов (см. табл.).

Из гормонов гипоталамуса получены в чистом виде тиролиберин, люлиберин и соматостатин, их структура установлена и подтверждена химическим синтезом. Все они являются олигопептидами, состоящими соответственно из 3, 10 и 14 аминокислот. Продолжается изучение и других гормонов гипоталамуса.

Тиролиберин – первый гормон гипоталамуса, у которого удалось установить химическую структуру. Он представляет собой низкомолекулярное соединение с молекулярной массой 412 Да. Это трипептид со следующей аминокислотной последовательностью: пироглутамил-гистидил-пролинамид (рис. 3.2).

## Гипоталамические гормоны, контролирующие освобождение гормонов гипофиза [4]

Прежнее название	Новое название
Кортикотропин-рилизинг-фактор	Кортиколиберин
Тиреотропин-рилизинг-фактор	Тиролиберин
Рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона	Люлиберин
Рилизинг-фактор фолликулостимулирующего гормона	Фоллиберин
Рилизинг-фактор ростового гормона, или соматотропин-рилизинг-фактор	Соматолиберин
Соматотропин-ингибирующий фактор, или соматостатин	Соматостатин
Пролактин-ингибирующий фактор	Пролактостатин
Пролактин-рилизинг-фактор	Пролактолиберин
Рилизинг-фактор меланостимулирующего гормона	Меланолиберин
Меланоцитингибирующий фактор	Меланостатин

Примечание. В настоящее время выяснено, что функции люлиберина и фоллиберина выполняет один и тот же гормон гипоталамуса—гонадолиберин (люлиберин).

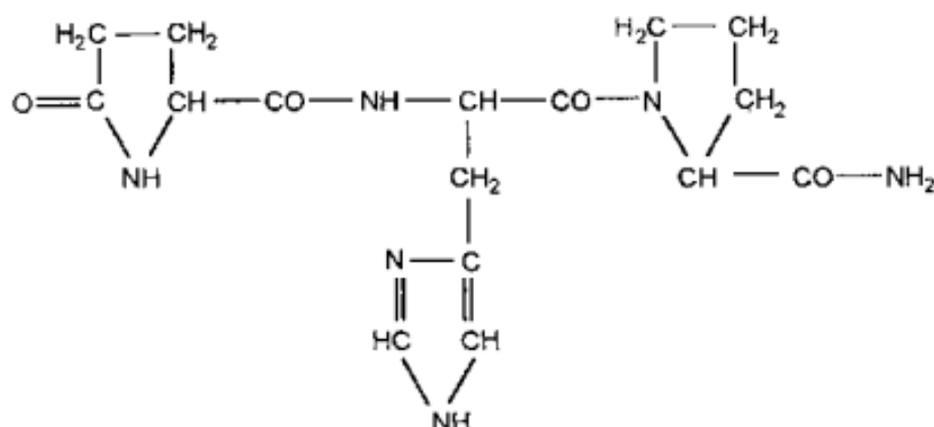


Рис. 3.2. Молекулярная структура тиролиберина  
(Пиро-Глу-Гис-Про-NH<sub>2</sub>)

Вторым химически исследованным гормоном гипофиза является гонадолиберин (люлиберин) – декапептид со следующей последовательностью аминокислот:

Пиро-Глу-Гис-Три-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH<sub>2</sub>.

Соматостатин оказался 14-членным пептидом со специфической последовательностью аминокислот:

NH<sub>2</sub>-Ала-Гли-Цис-Лиз-Асп-Фен-Фен-Три-Лиз-Тре-Фен-Тре-Сер-Цис-COOH.

И в тиролиберине, и в люлиберине оба конца полипептидной цепи (NH<sub>2</sub>- и COOH-) не свободны, а блокированы, так как на N-конце находится циклическая пироглутаминовая кислота (вместо глутаминовой), в которой отсутствует свободная аминогруппа, а на C-конце OH- группа концевого карбоксила замещена NH<sub>2</sub>- группой. Такая структура рилизинг-факторов сообщает им относительную устойчивость к действию пептид-гидролаз.

Соматостатин отличается от тиролиберина и люлиберина тем, что в нем концевые аминокислоты имеют свободные аминогруппу и карбоксильную группу.

Из гормонов гипоталамуса наибольшее число аминокислот входит в состав соматолиберина (44) и кортиколиберина (41).

Изучение химической структуры и механизма действия гипоталамических гормонов затруднено чрезвычайно малой их концентрацией в гипоталамусе, а отсюда и большими трудностями их получения. Так, для получения 1 мг препарата тиролиберина, гомогенного по всем критериям, R. Burgus и R. Juillemin пришлось переработать 7 т гипоталамусов, отобранных из 500 т ткани мозга от 5 млн. овец [4].

Известные в настоящее время гормоны гипоталамуса имеют, как указано выше, относительно небольшие размеры, они лишены видовой специфичности и рассматриваются как своеобразные химические сигналы, посредством которых осуществляется передача нервных импульсов на эндокринную систему.

Первичное действие рилизинг-факторов состоит в освобождении соответствующих гипофизарных гормонов, что может быть связано с изменением проницаемости клеточных мембран и влиянием рилизинг-факторов на биосинтез гормонов гипофиза. Гормоны гипоталамуса обладают чрезвычайно высокой биологи-

ческой активностью, для проявления их гормонального эффекта обязательна интактность аденогипофизарных клеток.

В результате взаимодействия гормонов гипоталамуса с определенными клетками гипофиза происходит регуляция секреции гормонов передней доли гипофиза: соматотропина, кортикотропина, фоллитропина, лютропина, пролактина, тиротропина, а также гормона промежуточной доли – меланотропина.

Гормоны передней доли гипофиза участвуют в регуляции основных биологических процессов, характеризующих жизненный цикл каждого индивидуума. Такие биологические явления, как рост и размножение позвоночных животных, в значительной мере зависят от нормальной деятельности гипофиза; его гормоны участвуют в регуляции всех видов обмена веществ: водного, минерального, углеводного, белкового и жирового. Многие из этих функций гипофиз регулирует путем стимуляции деятельности других желез внутренней секреции: коры надпочечников, щитовидной железы, половых желез и др. (рис. 3.1).

Многие гипоталамические гормоны, в частности тиролиберин, кортиколиберин и соматостатин, обнаруживаются в других отделах нервной системы и в ряде периферических тканей. Например, соматостатин в поджелудочной железе тормозит секрецию инсулина и глюкагона, в желудочно-кишечном тракте ингибирует перистальтику. Кроме того, соматостатин входит в число более чем 40 пептидов, продуцируемых нейронами центральной и периферической нервной системы [5].

#### § 4. Функции и механизмы действия гормонов

Хотя механизмы, посредством которых различные гормоны оказывают специфическое действие на свои клетки мишени, еще не до конца расшифрованы, в настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении действия гормонов внутри клетки. В частности, выяснено, что механизмы действия разных гормонов имеют ряд общих этапов, а специфические гормональные эффекты в клетках-мишенях могут опосредоваться как прямым влиянием на мембранные процессы, так и через системы внутриклеточных "вторых посредников" и действием на ядро клетки. Особенно специфична первая стадия, на которой начинается связывание гормона со своим специфическим рецептором и

происходит "узнавание" гормоном своих клеток-мишеней.

Выявлено 2 основных типа циторепцепции гормонов:

1) внутриклеточный (преимущественно ядерный), по которому рецептируются стероидные, тиреоидные гормоны и ретиноевая кислота;

2) поверхностный (мембранный), по которому рецептируются белково-пептидные гормоны, катехоламины и все известные негормональные информоны.

При внутриклеточном типе рецелции гормоны относительно свободно проникают внутрь клетки, затем в ядро, где избирательно связываются с рецепторными белками хроматина, регулируя уровень транскрипции и синтеза белков. Такие гормональные эффекты обычно длительны и отставлены во времени (часы, сутки).

При мембранном типе рецелции гормоны и другие информоны вначале взаимодействуют с мембранными рецепторными белками, не проникая внутрь клетки. Гормональные эффекты при этом типе реакции опосредуются путем подключения внутриклеточных медиаторов. В плазматической мембране акцепторами являются информонзависимые ферментные системы и ионные каналы. В ряде ферментных систем собственно акцепторным местом являются регуляторные мембранные белки, функционально сопряженные с этими ферментами. В случае рецепторов инсулина, ряда факторов роста включаемая гормонокцепторная система (тирозиназа) внедрена в состав самой рецепторной молекулы. Наиболее известные внутриклеточные медиаторы – цАМФ, цГМФ, диацилглицерин (ДАГ), трифосфоинозитол ( $\text{Ф}_3\text{И}$ ), фосфорилированные белки,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ . Зависимые от ферментов посредники очень быстро образуются в мембране, а исходные катионные медиаторы почти мгновенно входят внутрь клетки через ионные каналы из внеклеточного пространства. Характерной чертой гормонов, действующих с поверхности клетки, являются быстрые, немедленные эффекты (с, мин.), обусловленные активацией уже синтезированных белков.

Приведенная классификация типов рецелции гормонов в известной мере условна. Имеются сведения о том, что для одного и того же гормона рецепторы могут быть локализованы как на поверхности цитоплазматической мембраны, так и внутри клеток. В частности, для стероидных и тиреоидных гормонов помимо внутриклеточных рецепторов выявлены специфические рецепторы на клеточной мембране, связанные с аденилатциклазной системой, взаимодействие с которыми усиливает (или ускоряет)

проявление гормонального эффекта. Кроме того, сопряжение белково-пептидных гормонов с аденилатциклазной системой, генерирующей цАМФ, а также с  $Ca^{2+}$ -каналами является одним из наиболее значимых, но не единственным путем проведения гормонального сигнала. В настоящее время накоплен обширный материал, показывающий возможность проникновения белково-пептидных гормонов в клетки путем пиноцитоза (интернализации) и существования для них внутриклеточных рецепторов, в том числе внутриядерных рецепторов для соматотропина. Соматотропин обнаруживается в ядре как интактная молекула. Локализация соматотропинсвязывающих белков в ядрах предполагает возможность их непосредственного участия в регуляции экспрессии генов после взаимодействия с соматотропином. Аккумуляция полипептидных гормонов в ядрах клеток-мишеней отмечена также для инсулина, пролактина, фактора роста нервов, эпидермального фактора роста, некоторых интерферонов [6]. Возможно, что именно через внутриклеточные медиаторы эти гормоны оказывают длительные, отсроченные эффекты, обусловленные их влиянием на биосинтетические процессы в клетке.

### ***Гормоны, связывающиеся с внутриклеточными рецепторами***

#### ***4.1. Стероидные гормоны***

Стероидные гормоны у человека и животных образуются в коре надпочечников (кортикостероиды), в мужских и женских половых железах (андрогены и эстрогены), в желтом теле яичников (прогестерон).

Стероиды по химической природе являются производными циклопентанопергидрофенантрена, построенного из трех шестичленных и четвертого – пятичленного – колец. Предшественником всех стероидных гормонов служит холестерин, источником которого может быть экзогенный (поступающий в организм с пищей) или эндогенный (синтезируемый в организме) холестерин. Синтез эндогенного холестерина происходит преимущественно в печени (около 80%) из ацильных остатков ацетил-КоА через образование мевалоновой кислоты, сквалена, ланостерина и других промежуточных соединений.

Первые реакции синтеза стероидных гормонов, включая синтез прегненолона и прогестерона, являются общими, расхождение заключительных путей их синтеза происходит в различных железах внутренней секреции (рис. 3.3).

**Кортикостероиды** по биологической активности делят на 2 группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды. У человека и животных истинными глюкокортикоидами, то есть секретируемыми корой надпочечников, являются кортизол (гидрокортизон, соединение F) и кортикостерон (соединение B), обладающие катаболическим эффектом в большинстве тканей; в печени же они проявляют анаболический эффект, стимулируя синтез белка.

Кортикостероиды, кроме того, повышают резистентность организма к различным раздражителям (адаптогенный эффект), а в больших дозах оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее действие. Минералокортикоиды (наиболее активным из них является альдостерон) стимулируют задержку  $\text{Na}^+$  в крови и выведение  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ .



**Рис. 3.3.** Общая схема синтеза стероидных гормонов

В регуляции синтеза кортикостероидов участвует гипоталамо-гипофизарная система, которую можно рассматривать в качестве составной части "оси" гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников (рис. 3.4).

Передняя доля гипофиза продуцирует кортикотропин. Это простой белок, состоящий у человека из 39 аминокислотных остатков, соединенных в одну цепь. В функциональном отношении видовой специфичностью не обладает, но по аминокислотному



**Рис. 3.4.** *Схема регуляции синтеза кортикостероидов и их участия в регуляции обмена веществ*

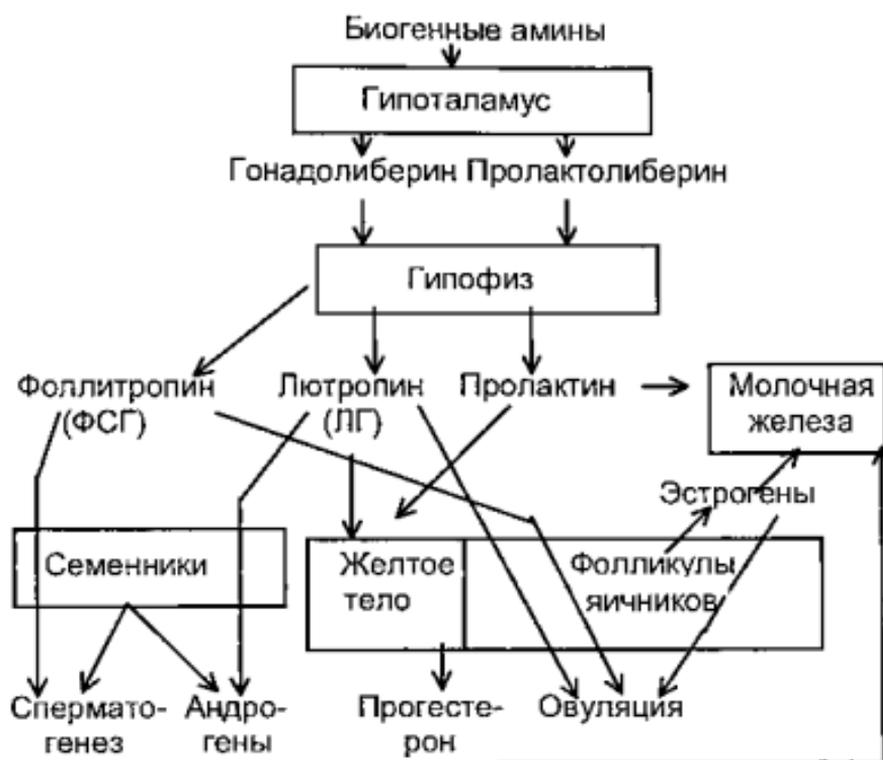
составу отличается от аналогичных гормонов животных. Считают, что фрагмент цепи между 4 и 10 аминокислотными остатками ответственен за биологическое действие гормона, а 15-21 остатки – за фиксацию на тканевом рецепторе. Основное физиологическое действие АКТГ – стимуляция продукции глюкокортикоидов и отчасти минералокортикоидов в коре надпочечников; кроме того, он непосредственно способен ускорять липолиз. Содержание АКТГ в крови возрастает под воздействием кортиколиберина, вырабатываемого гипоталамическими секреторными клетками, и уменьшается под влиянием глюкокортикоидов, содержащих ОН-группу в положении 11 кольца циклопентанопергидрофенантрена, особенно синтетических фторпроизводных аналогов гормона (дексаметазон). Уровень АКТГ растет при стрессорных воздействиях; в физиологических условиях гормон секретируется

порциями. Максимум содержания АКТГ в крови утром, минимум – около полуночи. Концентрация в крови колеблется в значительных пределах с неправильными периодами, длительностью в несколько десятков минут.

**Андрогены** в эмбриональный период влияют на дифференцировку пола зародыша, а в период полового созревания стимулируют сперматогенез и формирование общего статуса мужской особи. Отсюда объяснение наличия в семенниках двух генераций клеток Лейдига (в зародышевых и при половом созревании), в которых синтезируется тестостерон. На обмен веществ в организме андрогены оказывают анаболический эффект, стимулируя синтез белка и снижая скорость катаболизма аминокислот. Единственный орган, на который андрогены действуют катаболически, – это тимус. Видимо, именно усиленная секреция тестостерона при половом созревании играет важную роль в развитии значительной возрастной инволюции тимуса.

**Эстрогены** стимулируют рост и развитие женских половых органов и вторичных половых признаков, специфически влияют на обмен веществ в организме в целом и в отдельных органах (матке, молочной железе, яичниках и др.), на сохранение беременности, процесс родов и т.д.

Синтез половых гормонов регулируется тропными гормонами гипофиза (рис. 3.5) – фоллитропином и лютропином, стимулирующим у мужчин интерстициальные клетки половых желез; отсюда еще одно название этого гормона – ИСГ (интерстициальные клетки стимулирующий гормон). Оба гормона – гликопротеиды, состоят из 2 субъединиц ( $\alpha$  и  $\beta$ ), каждая из которых представляет собой единую полипептидную цепь с присоединенными углеводами.  $\alpha$ -субъединицы гидрофобны, легко разрушаются протеолитическими ферментами, одинаковы для ФСГ, ЛГ и тиротропина. Специфичность гормонов определяется строением их  $\beta$ -субъединиц, которые гидрофильны и устойчивы к действию ферментов. Однако эффект этих трех тропных гормонов реализуется только при наличии связанных между собой ковалентными связями обеих субъединиц.



**Рис. 3.5.** Схема регуляции синтеза половых гормонов и их участия в регуляции функции половых желез

Продукция ФСГ и ЛГ передней долей гипофиза стимулируется гонадолиберинном и тормозится гормонами половых желез и щитовидной железы. К гипофизарным гонадотропинам близок по химическому строению хориогонадотропин (ХГ-хорионический гонадотропин, гликопротеид, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц), вырабатываемый плацентой и обладающий активностью обоих гипофизарных гормонов. Появление его в организме служит ранним диагностическим признаком развивающейся беременности. Плацентой вырабатывается также хориомаммотропин (ХС-хорионический соматомаммотропин, плацентарный лактоген) –

полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка (одна цепочка). Он отличается от соматотропина 29 аминокислотными остатками.

Мужские и женские половые гормоны продуцируются под влиянием ФСГ и ЛГ. Женские половые гормоны эстрогены – полярные стероиды, содержащие 18 углеродных атомов. Эстриол, эстрадиол и эстрон вырабатываются у самок фолликулами, желтым телом и при беременности плацентой. У самцов эстрон в значительно меньших количествах синтезируется в семенниках. Желтое тело продуцирует еще один гормон – прогестерон и его производное – 20-оксипрогестерон.

Содержание тропных и половых гормонов колеблется в зависимости от фаз полового цикла и периодов овуляции. Пик ЛГ совпадает с овуляцией. Содержание эстрогенов в крови в течение цикла изменяется в 250 раз с максимумом в фазу овуляции. Концентрация прогестерона в крови самок растет по мере созревания фолликула и овуляции и резко возрастает в период расцвета желтого тела. Во время беременности содержание ХГ в крови сначала увеличивается, затем его концентрация падает. Содержание эстрогенов в крови увеличивается постепенно вплоть до родов в 1000 раз по сравнению с минимальными величинами у небеременных. Степень прироста прогестерона не так велика, но имеет ту же динамику.

Мужские половые гормоны (андрогены) – это стероиды, содержащие 19 углеродных атомов. В семенных железах вырабатывается тестостерон, в сетчатой зоне коры надпочечников – дегидроэпиандростерон, оксиандростерон и этиохоланолон. Мужские половые гормоны секретируются также корой надпочечников и яичниками у женщин, а женские половые гормоны – у мужчин, однако в гораздо меньших количествах, чем у лиц противоположного пола. Половые гормоны образуют парные соединения с серной и глюкуроновой кислотами, подвергаются окислительно-восстановительным реакциям.

В крови эстрогены и тестостерон связываются со специфическим белком из группы  $\beta$ -глобулинов. Специального белка для связывания прогестерона нет.

Прогестерон, наряду с прегненолоном, является непосредственным предшественником кортикостероидов (в коре надпочечников) и половых гормонов (в половых железах), а также конечным продуктом (гормоном) в желтом теле и плаценте.

Прогестерон вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой эстрогенами, в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенного яйца. Кроме того, прогестерон уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки; препятствует созреванию фолликулов в яичнике; стимулирует развитие альвеол в молочной железе совместно с глюкокортикоидами; оказывает супрессорный эффект на иммунную систему беременных, предохраняя тем самым аллогенный плод от отторжения. Эстрогены и прогестерон тормозят действие пролактина, который после родов интенсивно стимулирует лактацию.

В механизме действия стероидных гормонов преобладает внутриклеточный тип рецепции, который характеризуется преимущественно ядерной локализацией рецепторов. Стероиды, являясь малыми неполярными молекулами, легко проходят через клеточные мембраны внутрь клетки и затем в ядро, где соединяются со специфическими для каждого гормона рецепторами, в том числе с рецепторными белками хроматина. В настоящее время идентифицированы специфические рецепторы для прогестерона, андрогенов, эстрогенов, альдостерона, глюкокортикоидов.

Избирательное связывание гормонов тканями-мишенями наиболее выражено в отношении половых гормонов. Эстрогены, меченые тритием, вводимые в физиологических концентрациях интактным и кастрированным животным, захватываются преимущественно маткой, влагалищем, молочными железами, передней долей гипофиза и теми областями гипоталамуса, которые ответственны за регуляцию секреции гонадотропинов.

Андрогены специфически, избирательно действуют в отношении мужского репродуктивного аппарата, а также гипофиза и гипоталамических структур, контролирующих половую функцию.

В отличие от половых гормонов, глюкокортикоидные стероиды (гидрокортизон и кортикостерон) не отличаются достаточно определенной тропностью физиологического действия. Рецепторы глюкокортикоидов обнаружены почти во всех исследованных тканях, за исключением тканей матки, простаты и семенных пузырьков, которые не являются их прямыми мишенями. Поэтому глюкокортикоиды действуют на все ткани, но наиболее активно глюкокортикоиды включают органы, участвующие в обмене гормонов: печень, почки, слизистую оболочку кишечника и др. Поглощение глюкокортикоидов различными тканями обусловлено

не только весьма широким спектром действия этих гормонов, но и способностью последних метаболизировать гормоны.

В отличие от других кортикоидов, альдостерон имеет четко выраженные ткани-мишени своего действия: эпителиальные клетки почек, слюнных и половых желез, слизистой оболочки кишечника.

Внутриклеточные рецепторы стероидных гормонов обладают чрезвычайно большим сродством к определенным гормонам. Так, например, сродство цитоплазматического рецептора матки к эстрадиолу на 1-5 порядков выше по сравнению со сродством связывающего половые стероиды глобулина плазмы. Это позволяет внутриклеточному рецептору конкурировать с сывороточными белками за очень низкие количества стероидов, циркулирующих в плазме. Как правило, внутри каждой группы стероидов биологическая активность отдельного представителя обнаруживает прямую корреляцию с интенсивностью его взаимодействия с рецептором. Связывание стероида с цитоплазматическим рецептором происходит спонтанно и не требует энергетических затрат. В каждой клетке содержится огромное количество рецепторов. Так, на одну клетку матки количество рецепторов для эстрогенов составляет от 10 000 до 100 000 молекул.

Для всех стероидных гормонов показано их влияние на процессы биосинтеза белка. Это влияние осуществляется путем активации РНК-полимеразы, стимуляции синтеза рРНК и мРНК.

Стероидные гормоны вызывают специфическую активацию транскрипции повторяющихся последовательностей генома. Ядерные РНК матки, например, индуцированные двумя типами половых гормонов – эстрогеном (эстрадиолом) и андрогеном (тестостероном), существенно различаются последовательностью нуклеотидов в них.

В ядрах клеток-мишеней стероид-рецепторные комплексы специфически соединяются с хроматином. Это взаимодействие происходит с участием всего стероид-рецепторного комплекса, результатом этого может быть дерепрессия и инициация транскрипции как большого числа одинаковых (например, для рРНК), так и относительно небольшого количества специфических уникальных генов. Стероид-рецепторный комплекс может связываться как с гистонами, так и с кислыми негистоновыми белками (рис. 3.6).

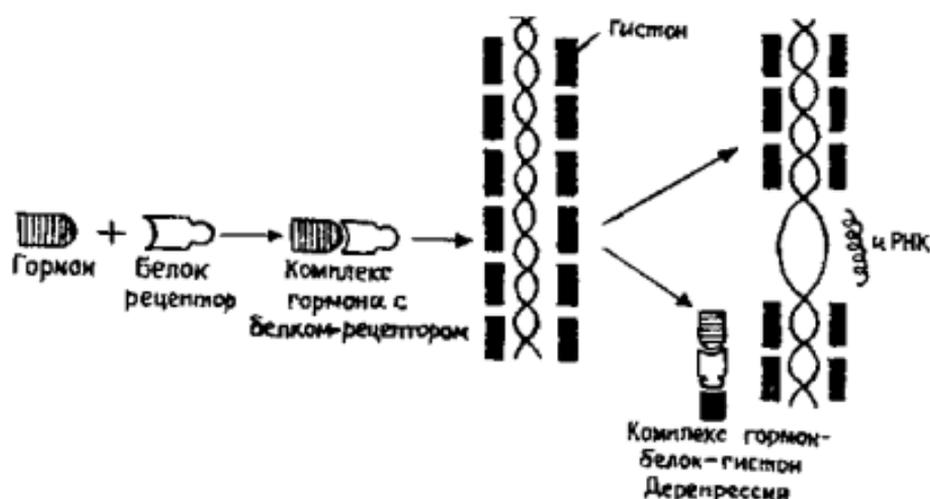


Рис. 3.6. Схема гормональной дерепрессии гена [7]

Не исключая полностью возможности дерепрессии генов путем связывания комплексов гормон-рецептор с гистонами, Б.О. Мэлли и У. Шрадер [8] пришли к выводу, что гистоны, ввиду их относительной однотипности, не могут играть роль "акцепторов" гормонов в хромосомах. По их мнению, более вероятна и более доказана в связывании комплекса гормон-рецептор роль негистоновых белков, которые гораздо разнообразнее гистонов. В одном ядре может содержаться свыше 500 видов негистоновых белков, состав их значительно варьирует в разных тканях. Предполагают, что сродство хроматина к комплексам гормон-рецептор зависит от присутствия в нем специфической фракции негистоновых белков.

В лаборатории Б.О. Мэлли и У. Шрадера [8] был выделен комплекс прогестерона с белком-рецептором из клеток яйцевода курицы, затем рецептор для прогестерона удалось отделить от всех остальных белков и изучить некоторые его особенности. Оказалось, что молекула рецептора состоит из двух субъединиц (А и В) полипептидной природы. Молекулярный вес каждой из субъединиц превышает 100 000, обе они имеют сигарообразную форму и в молекуле димера, вероятно, лежат бок о бок. У каждой субъединицы имеется один участок для связывания прогестерона. Субъединицы А и В различаются по своей способности

присоединяться к ядерному материалу. Полный димерный рецептор присоединяется только к хроматину из клеток-мишеней. Субъединица В обладает такой же специфичностью, как и димерный рецептор. Субъединица А не присоединяется к хроматину, но обнаруживает одинаковое сродство к "голой" ДНК независимо от того, происходит ли ДНК из клеток-мишеней или из клеток других тканей.

Для активации генов требуется присутствие гормона; рецепторные белки без гормона не оказывают никакого действия. Гормон, присоединяясь к димеру, изменяет его свойства. Комплекс рецептора с гормоном, в отличие от свободного димера, при соответствующих условиях легко расщепляется на две субъединицы и приобретает специфическую биологическую активность.

На основании проведенных исследований Б.О. Мэлли и У. Шрадер выдвинули предположение о том, что при активации генов стероидными гормонами каждая из двух субъединиц рецептора особым образом взаимодействует с хроматином (рис. 3.7). Молекула рецептора, присоединив две молекулы гормона, переходит в ядро, где связывается со специфической фракцией негистоновых белков хромосомы. Какие гены будут при этом активированы, зависит от субъединицы В, взаимодействующей со специфическим белком в определенном участке хроматина, после чего происходит отделение от димера субъединицы А, взаимодействующей в свою очередь с определенным участком ДНК.

Субъединица В, очевидно, только "отыскивает" нужный ген, присоединяясь в участке, определенном одним из негистоновых белков, а субъединица А непосредственно взаимодействует с ДНК и стимулирует синтез информационной РНК.

Вероятно, активируемые гены расположены рядом с соответствующими акцепторными участками специфических негистоновых белков хромосомы.

Взаимодействие субъединицы А с ДНК позволяет молекуле РНК-полимеразы присоединиться к точке инициации, после чего некоторый участок ДНК транскрибируется и образовавшаяся информационная РНК используется в качестве матрицы для синтеза белка.

Предложенная Б.О. Мэлли и У. Шрадером схема активации генов стероидными гормонами весьма интересна, основана на некоторых экспериментальных данных, но во многом является

гипотетичной. Остаются неизвестными природа взаимодействия между субъединицей А и ДНК и каким образом комплекс гормон-рецептор изменяет прикрытую или неактивную точку инициации транскрипции, делая ее доступной для РНК-полимеразы, а также как происходит выключение регулируемого гена, когда на нем уже синтезировалось достаточное число молекул РНК.

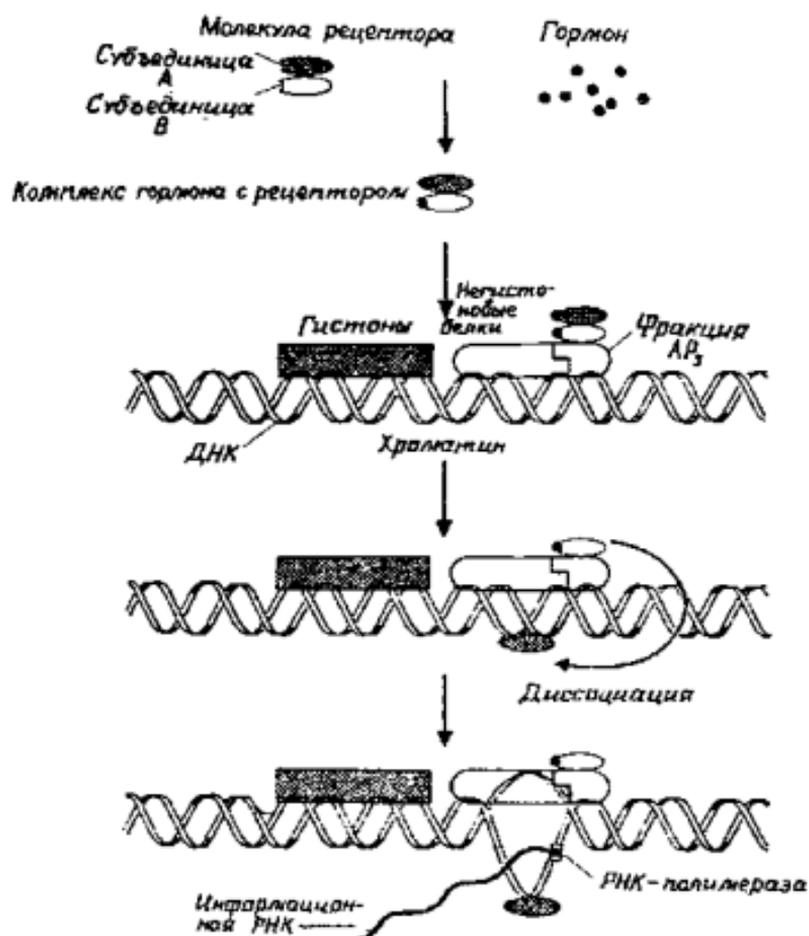


Рис 3.7. Схема активации генов стероидными гормонами [8]. Фракция  $AP_3$  – специфическая фракция негистоновых белков, взаимодействующая с субъединицей В

Таким образом, рецепторы стероидных гормонов, соединяясь с гормоном, не только задерживают гормон, но и способствуют его накоплению в ядре клеток вследствие того, что в клетках-мишенях комплексы стероидных гормонов со специфическими белками-рецепторами проникают в ядро и присоединяются к хромосомам.

Стероидные гормоны, обладая способностью легко диффундировать внутрь клеток и также легко вновь возвращаться в кровяное русло, проникают, по-существу, во все клетки. Однако они могут избирательно стимулировать лишь небольшую часть клеток, имеющих в своем составе специфические белки-рецепторы, не оказывая на остальные заметного влияния. В клетках-мишенях стероидные гормоны играют роль индукторов синтеза специфических белков. Однако, как показано выше, активация генов у животных под влиянием стероидных гормонов отличается от активации генов индукторами, открытой Жакобом и Моно у бактерий, и является более сложной.

Это связано с тем, что в клетках животных, в отличие от бактерий, имеется обособленное от цитоплазмы ядро, в котором ДНК образует химический комплекс с различными белками. Кроме того, у высших организмов во всех клетках содержится один и тот же набор молекул ДНК, но разные клетки специализированы на синтезе совершенно различных белков. Именно наличие в клетках-мишенях специфических белков-рецепторов, обладающих высоким сродством к тем или иным стероидным гормонам и в комплексе с ними к определенным участкам хроматина, обуславливает проникновение гормонов в ядро клетки и осуществление функции стероидных гормонов у животных.

Эффект стероидных гормонов может осуществляться как на уровне трансляции, так и на уровне транскрипции. Стероидные гормоны способны повышать синтез РНК и белка и индуцировать синтез и мРНК, и рРНК заново.

Изложенный механизм действия характерен для всех классов стероидных гормонов. Однако если большинство стероидных гормонов не изменяется при образовании гормон-рецепторного комплекса, то для проявления биологического действия андрогенов необходим их анаболизм, что является уникальной и характерной особенностью андрогенов.

Основной андроген – тестостерон – циркулирует в крови в виде устойчивого комплекса с белками плазмы. В какой-то степени

тестостерон, как и другие стероидные гормоны, проникает во все клетки, но только в клетках-мишенях подвергается интенсивному метаболизму. Основным метаболитом тестостерона является  $5\alpha$ -дегидротестостерон, который специфически, с высоким сродством, связывается с цитоплазматическим рецепторным белком, образуя андроген-рецепторный комплекс. При этом рецепторный белок подвергается конформационным изменениям, что ведет к активации гормон-рецепторного комплекса и усилению его способности связываться с ядерными акцепторными местами.

Активированный андроген-рецепторный комплекс переносится в ядро, где удерживается определенное время связывающимися местами хроматина, стимулируя многие биохимические процессы, после чего разрушается или вытесняется из ядра под действием пока еще невыясненного механизма.

Клетки некоторых тканей специфически взаимодействуют с различными гормонами. Например, в матке животных имеются специфические рецепторы для эстрадиола, прогестерона и тестостерона, способные (в комплексе с соответствующим гормоном) специфически акцептироваться хроматином. При этом происходит качественно различная транскрипция и последующая биотрансформация мРНК в матке.

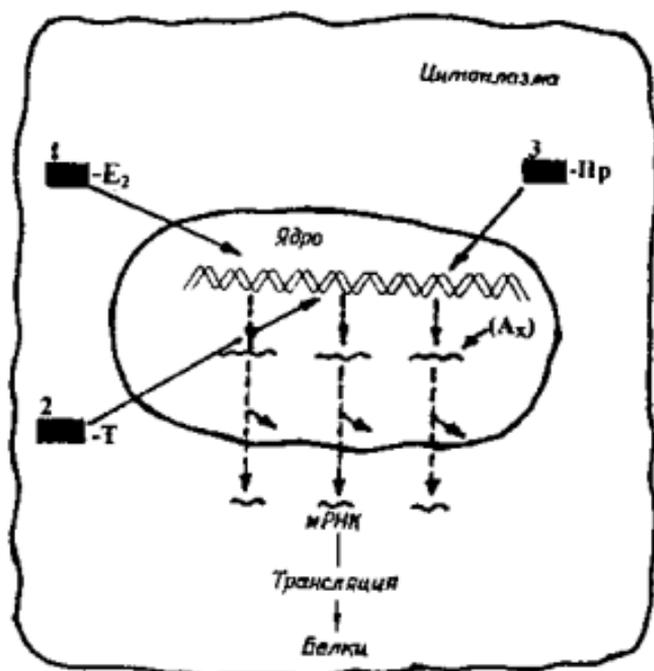
В одних и тех же клетках яйцевода кур синтез овальбумина, кональбумина, овомукоида и лизоцима независимо регулируется эстрадиолом, прогестероном и тестостероном, но только комбинация этих гормонов воспроизводит физиологическое соотношение скорости синтеза указанных белков. В этом случае можно говорить о полииндукторном характере передачи генетической информации у высших организмов (Рис. 3.8).

Рецепторные молекулы стероидных гормонов в отсутствие гормона слабо связаны с ядерным хроматином и находятся в клетке в динамическом равновесии между ядром и цитоплазмой, с сильным сдвигом равновесия в сторону ядра.

Биохимический механизм транскрипции генов в клетках млекопитающих при участии стероидных гормонов не вполне ясен. Но уже известно, что для проявления регулирующего эффекта стероидных гормонов транскрибируемые гены должны находиться в участках "открытого", то есть транскрипционно-активного, хроматина [5].

В таких генах присутствуют последовательности нуклеотидов, сходные с энхансерными, выполняющие роль гормончувствитель-

ных (гормонсвязывающих) элементов (ГЧЭ), способные связывать комплексы гормон-рецептор и модулировать частоту транскрипции. ГЧЭ обычно находятся рядом с гормонзависимыми структурными генами с их 5'-конца, то есть перед местом инициации транскрипции.



**Рис. 3.8.** Полииндукторная регуляция стероидами передачи генетической информации на примере регуляции клетки матки [4]:

*E<sub>2</sub>* – эстрадиол; *Pr* – прогестерон; *T* – тестостерон; 1–3 – рецепторы соответствующих половых гормонов; (A<sub>1</sub>) – поли(A)-полимераза

Рецепторы стероидных гормонов входят в суперсемейство рецепторных белков (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестинов, андрогенов, эстрогенов, диоксивитамина D<sub>3</sub>, трийодтиронина, ретиноидов), локализованных и действующих преимущественно в ядре, состоящих из 427–984 аминокислотных остатков, имеющих высокую степень гомологии первичной структуры и общие черты пространственной структуры их главных

функциональных доменов [2]. В подавляющем большинстве случаев каждый рецептор суперсемейства представлен одним белком. Среди известных рецепторов стероидных гормонов лишь рецептор прогестерона из клеток яйцевода птиц представлен, как указано выше, двумя белками (субъединицами А и В).

В состав рецепторов данного суперсемейства входят 4–5 доменов, два из которых (ДНК-связывающий и гормонсвязывающий) функционально более значимы и абсолютно необходимы. Специфичность гормонального эффекта определяет ДНК-связывающий домен (состоящий из 60–70 аминокислотных остатков), который активируется после присоединения гормона к гормонсвязывающему домену (состоящему приблизительно из 250 остатков аминокислот). Следовательно, рецептор стероидных гормонов является аллостерическим белком, имеющим как акцепторный домен, так и эффекторный, между которыми находится короткий сопрягающий фрагмент. С помощью сопрягающего фрагмента после присоединения гормона к акцепторному домену происходит активирующий аллостерический переход в активное состояние ДНК-связывающего домена.

ДНК-связывающие домены стероидных рецепторов содержат по два "цинковых пальца" для распознавания и специфического связывания ГЧЭ на ДНК-мишени, после чего меняется процесс транскрипции и в конечном счете синтезируется молекула нужного белка. Два пальца формируются двумя атомами цинка, каждый из которых связан с 4 остатками цистеина аминокислотной цепи (рис. 3.9).

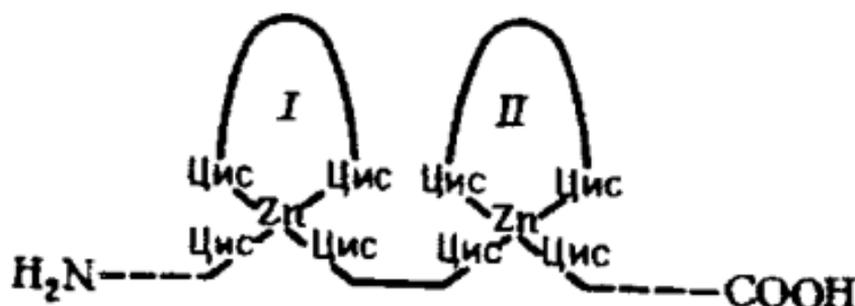


Рис. 3.9. Металлозависимая двухпетлевая структура ДНК-связывающего домена ядерных рецепторов: 1, 2 – 1-я и 2-я петли [2]

В результате стимуляции генома стероидными гормонами возможен синтез внутриклеточных медиаторов, участвующих в регуляции внутриклеточных процессов. В частности, противовоспалительное действие глюкокортикоидов опосредуется белком липокортином 1 (ЛК-1), образующимся при стимуляции генома кортизолом. ЛК-1 ингибирует внутриклеточную фосфолипазу  $A_2$ , уменьшая тем самым синтез арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов и лейкотриенов. Рецепторы к ЛК-1 обнаружены и на наружной поверхности клеточных мембран, в том числе в аденогипофизе и гипоталамусе. При этом предполагается выход ЛК-1 из клетки и его взаимодействие со своими рецепторами на ее поверхности [9].

Аналогично другим стероидным гормонам действует и гормон кальцитриол – дигидроксивитамин  $D_3$  ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ), являющийся производным витамина  $D_3$ , который последовательно подвергается гидроксильрованию сначала в печени (при C-25), а затем в почках (при C-1). Кальцитриол из почек поступает в кровь, где связывается со специфическим глобулином – транспортным белком для холекальциферола и его различных метаболитов. Этот транспортный белок обладает особенно высоким сродством к 25-гидрокси-формам [9].

Клетки-мишени для кальцитриола присутствуют в костях, почках, желудочно-кишечном тракте, коже, поджелудочной железе, головном мозге, молочной железе. В гормончувствительных тканях кальцитриол, будучи стероидом, проникает в свои клетки-мишени, связывается с внутриклеточными рецепторами и индуцирует синтез мРНК и соответствующих белков. В кишечнике кальцитриол увеличивает синтез кальцийсвязывающего белка, ответственного за транспорт кальция через мембрану клеток слизистой оболочки кишечника, в почках – увеличивает реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах, в костной ткани – стимулирует пролиферацию остеобластов, синтез белка в них, кальцификацию костного матрикса.

Синтетический витамин  $D_2$  (эргокальциферол), превращаясь в организме в активированную форму, оказывает те же эффекты, что и  $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  [2].

## 4.2. Тиреоидные гормоны

Из всех известных гормонов, образующихся в организме животных и человека, тиреоидные гормоны (трийодтиронин и тетраiodтиронин – тироксин) обладают наиболее широким спектром действия. При введении тиреоидных гормонов в организме животных повышается активность около 100 различных ферментов, оказывающих влияние на множество физиологических функций. Под их контролем находится ряд важнейших биохимических реакций белкового, углеводного, липидного и водно-солевого обмена, а также процессы роста и дифференцировки клеток, в том числе нейронов.

При дефиците тиреоидных гормонов у новорожденных, дети остаются умственно отсталыми (кретинизм) из-за недостаточного развития синапсов в человеческом мозге, гипоплазии коры больших полушарий и задержки миелинизации нервных волокон. Без ликвидации гормональной недостаточности в первые недели после рождения изменения становятся необратимыми [9]. Тироксин и его аналоги участвуют в регуляции интенсивности и эффективности биоэнергетических реакций клетки; их действие распространяется на структуру и функции ряда субклеточных частиц: ядер, митохондрий, рибосом, клеточных мембран и др.

Основная доля тиреоидных гормонов в плазме крови представлена тироксином. Концентрация трийодтиронина ( $T_3$ ) составляет лишь 3% концентрации тироксина в плазме.

Гормоны щитовидной железы переносятся кровью главным образом (99,95%) в виде комплексов с определенными белковыми фракциями плазмы, они могут связываться и с тканевыми белками. Перенос тиреоидных гормонов из крови в ткани определяется в основном конкуренцией между белками плазмы и тканей, способными связывать гормоны.

Периферические эффекты тиреоидных гормонов возрастают параллельно повышению концентрации их свободной формы в крови и в значительной мере зависят от соотношения между  $T_4$  и  $T_3$ , так как  $T_3$  гораздо активнее, чем  $T_4$ . Тироксин может превращаться в трийодтиронин вне щитовидной железы. Около 80% циркулирующего  $T_3$  в сыворотке крови является производным от  $T_4$  вследствие его периферического дейодирования [10]. В ряде случаев гипертиреоза повышается лишь количество  $T_3$  при нормальном уровне  $T_4$  в плазме крови.

Тироксин и его аналоги способны взаимодействовать с клеточными мембранами и митохондриальными кристами, с ядерными компонентами и структурными элементами эндоплазматического ретикулула.

При одном и том же эффекте тироксина на клеточном уровне, на органном уровне возникает ряд различных функциональных проявлений (ускорение сердечной деятельности, повышение нервной возбудимости, повышение метаболической активности в печени и т.д.), а на уровне организма они объединяются в многочисленные симптомы, что создает впечатление чрезвычайно большого разнообразия в действии тиреоидных гормонов.

В периферических тканях молекулы тиреоидных гормонов претерпевают ферментативные (дез-, трансаминирование, дейодирование и др.) и неферментативные превращения, в результате которых возникает ряд промежуточных соединений, обладающих биологической активностью.

В реализации гормонального эффекта  $T_3$  и  $T_4$  на молекулярном уровне большое значение придается образующимся при дейодировании  $T_3$  и  $T_4$  высокоактивным йодным радикалам  $J^-$  и  $J^+$ .

Дейодирование тиреоидных гормонов осуществляется во всех тканях, метаболизм которых чувствителен к этим гормонам.  $J^-$  и особенно  $J^+$  являются высокоактивными радикалами, способными взаимодействовать со всеми клеточными структурами и функциональными макромолекулами.

Образующиеся при дейодировании  $T_3$  и  $T_4$  радикалы  $J^-$  и  $J^+$  могут связываться с ненасыщенными жирными кислотами мембранных фосфолипидов и с другими компонентами клеточных мембран, образуя с ними комплексы и изменяя электрофизиологические свойства мембран.

Изменение состояния мембран может обусловить широкий спектр изменений метаболического, энергетического и функционального характера. В результате действия тиреоидных гормонов на клеточном уровне повышается или понижается проницаемость мембран, что сопровождается ускорением или замедлением потока ионов (главным образом  $Na^+$  и  $K^+$ ,  $Cl^-$  и  $Ca^{++}$ ) и молекул (аминокислот, жирных кислот, метаболитов), а в митохондриях происходит ускорение транспорта электронов и разобщение окислительного фосфорилирования.

Однако эффект гормонов щитовидной железы в клетках не ограничен лишь цитомембранами. Вторым основным объектом

их действия является генетический и белоксинтезирующий аппарат клетки, с деятельностью которого связаны процессы транскрипции, трансляции, а также рост, дифференцировка клеток, органов и организма в целом.

Гормоны щитовидной железы, по-видимому, свободно проникают в ядро без посредничества дополнительных факторов. Рецепторы, избирательно связывающие  $T_3$  и  $T_4$ , локализованы в ядре. В ядре может быть до 8 000 рецепторов. Эти рецепторы специфически взаимодействуют с соединениями, имеющими дифенил-эфирную структуру и атомы йода в 3-м и 5-м положениях, то есть с тироксином и трийодтиронином. Этим можно объяснить преимущественную локализацию  $T_3$  и  $T_4$  в ядре, в котором обнаруживают до 60-80% йода тироксина.

Рецепторные места для  $T_3$  и  $T_4$  идентичны, и гормоны конкурируют за них. Ядерные рецепторы обладают в 10 раз более высоким сродством к  $T_3$ , чем к  $T_4$ . Это указывает на то, что именно трийодтиронин является внутриклеточной формой гормона щитовидной железы. Биологическое действие тиреоидных гормонов более чем на 90-92% осуществляется за счет  $T_3$ , а  $T_4$  является своего рода прогормоном  $T_3$  [10]. Об этом же свидетельствует тот факт, что тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) плазмы крови, в комплексе с которым находится 75-80% тиреоидных гормонов, сильнее связывает именно  $T_4$ , ограничивая его проникновение в клетки в гораздо большей степени, чем проникновение  $T_3$ .

Как указано выше, ядерные рецепторы тиреоидных гормонов аналогичны (по структуре) рецепторам стероидных гормонов. Выявлено 2 вида рецепторов тиреоидных гормонов:  $\alpha$ -1, состоящий из 410 аминокислот, и  $\beta$ -1 – из 456 аминокислот. Каждый рецептор содержит 3 домена: аминотерминальный, центральный ДНК-связывающий домен с двумя цистеин-цинковыми пальцами и карбокси-терминальный домен.

Первым этапом механизма действия тиреоидных гормонов в регуляции белкового синтеза является связывание гормона с гормонсвязывающим (карбокси-терминальным) доменом рецептора. Образующийся гормон-рецепторный комплекс затем присоединяется (посредством ДНК-связывающего домена) к гормончувствительному элементу ДНК, что ведет к изменению активности РНК-полимеразы на  $T_3$ -чувствительном гене и, как следствие, к инициации транскрипции мРНК и синтезу соответствующих белков. Усиленный синтез определенных типов РНК представляет

собой предпосылку и для стимулирования реакций, протекающих на уровне трансляции.

Следует обратить внимание на скоординированность регуляции тиреоидными гормонами процессов биосинтеза белка в рибосомах с действием их на другие субклеточные структуры, в частности, на митохондрии. Так, основным поставщиком ГТФ, используемого в биосинтезе белка в цитоплазме, служат реакции субстратного фосфорилирования в цикле трикарбоновых кислот. Именно эти реакции фосфорилирования, в отличие от окислительного фосфорилирования, не чувствительны к разобщающему действию тиреоидных гормонов. Поэтому возрастание синтеза ГТФ в ходе усиления реакций цикла трикарбоновых кислот при гипертиреозе может в значительной мере покрывать потребности в ГТФ для синтеза белка.

В настоящее время не исключается прямое действие тиреоидных гормонов на транспортные механизмы плазматических мембран (например, на транспорт аминокислот) в результате образования цАМФ и, возможно, путем стимуляции мембранной АТФазы [9].

Таким образом, в настоящее время признается несколько возможных путей реализации гормонального эффекта тиреоидных гормонов: первый – дейодирование  $T_3$  и  $T_4$ , с образованием высокоактивных радикалов йода, второй – дерепрессия генов путем активации ядерных рецепторов и третий – через активирование аденилатциклазной системы.

### ***Гормоны, связывающиеся с рецепторами на поверхности клетки***

Для наиболее многочисленной группы гормонов и других информонов (белковых, полипептидных гормонов гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, кальцитонина, паратгормона, гастрин, секретин, катехоламинов, ацетилхолин, серотонин, цитокинов и др.) клеточная мембрана, как правило, непроницаема, и, чтобы повлиять на внутриклеточные процессы, *эти гормоны должны вступить во взаимодействие с рецепторами плазматических мембран своих клеток-мишеней.*

Трансмембранные рецепторные системы обычно многокомпонентны и содержат в своем составе собственно рецепторные белки, гормонсвязывающие участки, которые локализованы на

наружной поверхности цитоплазматической мембраны, а также регуляторные (сопрягающие) и каталитические белки (или субъединицы) с активными центрами, ориентированными в сторону цитоплазмы (то есть находящимися на внутренней стороне мембраны). Последующее (после связывания гормона с рецептором) воздействие гормона возможно через посредство образующихся в клетке "вторых посредников" (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерин, ионы кальция и др.).

В результате взаимодействия гормона с рецептором происходит активация ассоциированной с рецепторным комплексом каталитической субъединицы, которая, в свою очередь, активирует другие неактивные ферменты – *протеинкиназы*. Протеинкиназы обладают специфичностью к активаторам ("вторым посредникам"). Так активность *протеинкиназ типа А* регулируется цАМФ, протеинкиназы Г – цГМФ;  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимые *протеинкиназы* находятся под контролем внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , *протеинкиназа С* регулируется диацилглицеролом в синергизме со свободным  $Ca^{2+}$  и кислыми фосфатазами [11].

Активированные протеинкиназы участвуют в фосфорилировании белков путем переноса терминального остатка фосфорной кислоты от АТФ на ОН-группы преимущественно серина и треонина. Фосфорилирование белков вызывает изменение их конформации и функционального состояния (в частности, активирование и ингибирование каталитических свойств).

Процесс фосфорилирования – дефосфорилирования белков при участии протеинкиназ является основным механизмом, посредством которого осуществляются биологические эффекты гормонов (и других информонов), действующих с помощью "вторых посредников". Биологический эффект гормона будет зависеть от того, какие белки фосфорилированы протеинкиназами (гистоновые, негистоновые белки хроматина, внутриклеточные белки рибосом, митохондрий, различные ферменты, белки ионных каналов мембран и т.д.).

Некоторые гормоны проникают в клетку-мишень в результате пиноцитоза ("интернализации"), обычно в комплексе со своим рецептором. Таким мембранным рецепторам нередко присуща протеинкиназная (преимущественно тирозинкиназная) активность. Связывание гормона (в частности, инсулина) с рецептором вызывает его конформационные изменения, сопряженные с активацией тирозинкиназного центра, с последующим аутофосфо-

рилированием данного рецептора и перекрестным фосфорилированием соседних рецепторов. При этом происходит усиление первоначального гормонального сигнала и активация различных внутриклеточных белков (факторов транскрипции, транспортных и др.), в том числе возможно фосфорилирование других протеинкиназ, опосредующих эффекты этого же гормона. Аутофосфорилирование рецептора может иметь регуляторное значение, повышая или снижая присущую рецептору тирозинкиназную активность.

Приведенные выше альтернативные пути и механизмы трансмембранного проведения гормональных сигналов (рис. 3.10) взаимосвязаны, хотя и характеризуются присущим каждому из них соответствующим типом специализированных регуляторных белков, ферментов или ионных каналов.

Наиболее распространенным и наиболее изученным является аденилатциклазный путь передачи гормонального сигнала, включающий мембранный гормональный рецептор, регуляторный (сопрягающий) ГТФ-связывающий белок и субъединицу, обладающую аденилатциклазной активностью, то есть катализирующей превращение АТФ в циклическую форму АМФ (цАМФ). цАМФ активирует специфические протеинкиназы, обладающие способностью фосфорилировать белки хроматина, рибосом, эндоплазматического ретикулума, мембран, ферментные. Стимуляторами аденилатциклазы являются глюкагон, адреналин, секретин, паратгормон, кальцитонин, тиролиберин, гонадолиберин, вазопрессин (антидиуретический эффект), тиротропин, лютропин, фоллитропин, кортикотропин, соматотропин (липолитический эффект) и др., ингибиторами – соматостатин, опиоиды, некоторые простагландины, гистамин, ацетилхолин (через М-холинорецепторы), норадреналин (через  $\alpha$ -адренорецепторы).

Одно время полагали, что функционально противоположным действием цАМФ обладает цГМФ, образующийся из ГТФ при участии гуанилатциклазы, существующей в растворимой и мембраносвязанной форме. К настоящему времени получены данные о том, что цГМФ играет специфическую роль в действии гормонов [5,11]. В частности, мембраносвязанную гуанилатциклазу активирует предсердный натрийуретический пептид, способствуя экскреции  $\text{Na}^+$  и воды в почках, а растворимую гуанилатциклазу – продукты перекисного окисления липидов, оксид азота (NO), нитроглицерин и другие нитрозовазодилататоры.

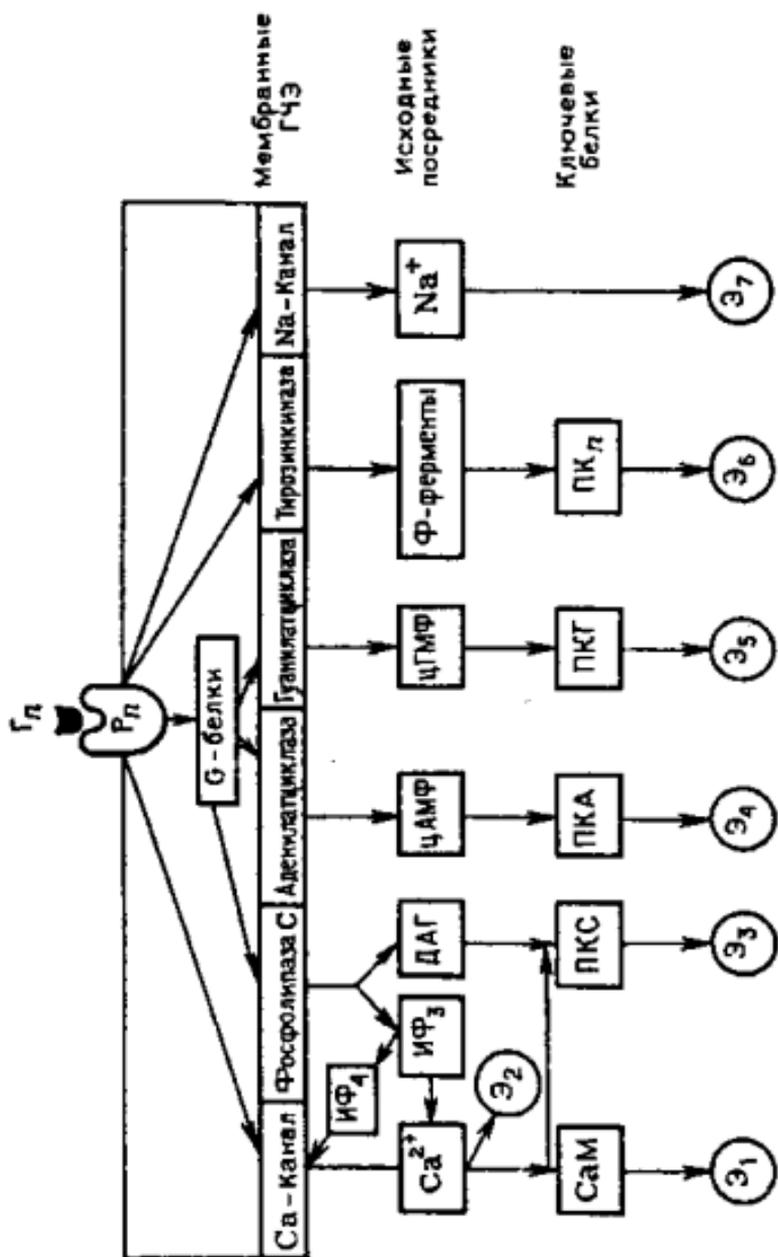


Рис. 3.10. Пути и механизмы трансмембранного проведения гормональных сигналов [2]:

Г<sub>н</sub> – гормоны; Р – рецепторы; Г-белки – ГФ-связывающие белки; ИФ<sub>4</sub> – 1,3,4,5-тетрафосфоинозитол; ИФ<sub>3</sub> – 1,4,5-трифосфоинозитол; ДАГ – диа-циглицерин; Ф-ферменты – фосфорилированные ферменты; ПКС, ПКА, ПКГ, ПК<sub>н</sub> – протеинкиназы Са<sup>2+</sup>, цАМФ-, цГМФ-зависимые и другие соответствующие; Э – эффекты; СаМ – кальмодулин; ГЧЗ – гормоночувствительные элементы

Тирозинкиназный путь передачи гормонального сигнала характерен для инсулина, соматотропина, интермединов (ИРФ-1, ИРФ-2), пролактина, фосфоинозитный путь – для окситоцина, вазопрессина (вазопрессорный эффект), холецистокинина, брадикинина и др. Многие гормоны способны действовать по нескольким взаимосвязанным путям. Например, соматотропин, связываясь на мембране клетки-мишени с двумя соседними молекулами рецепторов, образует димер, что ведет к активации ассоциированной с рецептором тирозинкиназы, с последующим фосфорилированием белков цитоплазмы и проявлением конечных эффектов соматотропина. Возможна также ассоциация рецептора соматотропина с Г-белком и через него активация мембранной фосфолипазы С, что ускоряет метаболизм фосфоинозитидов и образование диацилглицерина. Это приводит к мобилизации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и активации протеинкиназы С, фосфорилирующей другие внутриклеточные белки, в частности факторы транскрипции. Действие соматотропина на липолиз опосредовано через цАМФ [9]. Кроме того, в настоящее время показана возможность интернализации соматотропина и других полипептидных гормонов (инсулина, пролактина, эпидермального фактора роста, фактора роста нервов, некоторых интерферонов) внутрь клетки и существования для них внутриклеточных, в том числе внутриядерных, рецепторов, взаимодействие с которыми может обусловить их влияние на активность генов и, как следствие, на биосинтетические процессы в клетке [6].

## § 5. Регуляция эндокринной системы

В поддержании физиологического уровня гормонов в крови и обеспечении потребности клеток в том или ином гормоне участвует целый ряд механизмов регуляции гомеостаза, обеспечивающих обмен сигналами между гормон-секретирующей железой и тканью-мишенью. При возрастании потребности клеток в том или ином гормоне соответствующая эндокринная железа начинает вырабатывать его в повышенном количестве, а при удовлетворении потребности в нем гормон должен быть удален из клетки-мишени, из крови и организма в целом, а железа должна получить сигнал о необходимости вернуться в нормальное исходное состояние. Последнее предполагает присутствие механизма

обратной связи и, следовательно, наличия рецепторов для данного гормона или метаболитов, образование которых стимулировано гормоном, не только в ткани-мишени, но и в эндокринной железе или в нескольких участвующих в регуляции эндокринных железах

Для обеспечения минимальных нужд организма животных и человека в гормонах достаточна внутрисистемная регуляция, которая осуществляется путем мобилизации гормонов из "депо" – из неактивных пре-, прогормонов и из комплексов гормонов с транспортными белками, индукцией синтеза гормонов метаболитами. Возможно снижение концентрации гормона в клетке-мишени при интернализации комплекса гормона с мембранным рецептором, с его последующим метаболизмом, в том числе распадом как гормона, так и рецептора. При этом рецептор иногда вновь возвращается в мембрану и продолжает функционировать. Регуляция возможна и путем превращения (инактивации) посредников, например, цАМФ (3',5' АМФ) в 5' АМФ при участии фосфодиэстеразы.

Исчезновение гормона из крови может обуславливаться его разрушением и/или инактивацией ферментами в самой крови, в клетке-мишени, в печени или почках, а часть гормона может быть выведена из организма в неизменном виде.

Принцип обратной связи внутрисистемной регуляции предусматривает различные уровни взаимодействия, в том числе в пределах эндокринной железы (*ультракороткий путь обратной связи*). Например, высвобождение пролактина в аденогипофизе и его диффузия в межваскулярное пространство угнетает секрецию пролактина в соседних лактотрофах.

*Короткая цепь обратной связи* обуславливает модулирование секреции гипофизотропных гормонов в гипоталамусе (либеринов или статинов) изменением концентрации тропных гормонов гипофиза. Например, повышение концентрации кортикотропина в аденогипофизе по принципу обратной связи вызывает торможение секреции кортиколиберина в гипоталамусе.

*Длинная цепь обратной связи* обеспечивает взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными, гипоталамическими центрами и другими областями центральной нервной системы посредством влияния на эти центры изменяющейся концентрации гормонов в циркулирующей крови.

Короткая и длинная цепи обратной связи используются для саморегуляции (внутрисистемной) эндокринных желез; они также подвержены влиянию других систем, участвующих в механизмах,

поддерживающих (совместно с эпифизом) биологический циркадный ритм, связанный со сменой дня и ночи, с температурой тела, состоянием сна, отдыха и т.д.

Регуляция по принципу обратной связи может быть как положительной (например, повышение эстрадиола в крови вызывает высвобождение лютропина в гипофизе), так и отрицательной (например, повышение концентрации глюкокортикоидов в крови снижает секрецию кортикотропина в гипофизе).

Наличие гипоталамо-гипофизарной системы, обеспечивающей интеграцию нервной и эндокринной регуляции функций организма, способствует поддержанию определенного функционального уровня деятельности желез внутренней секреции, особенно в тех случаях, когда организм подвергается каким-либо неблагоприятным воздействиям или испытывает потребность в большем, по сравнению с нормальным, количестве гормона. Нервные импульсы могут стимулировать функцию желез внутренней секреции, обеспечивая повышенный синтез гормонов и их поступление в кровь. В частности, резкое увеличение концентрации в крови кортикотропина происходит при стрессе, а лютропина – перед овуляцией.

Особенно выражено влияние центральной нервной системы при стрессе. Уже на стадии тревоги стрессор вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [2]. При этом через симпатическую нервную систему (интенсивный выброс катехоламинов окончаниями симпатических нервов) и секрецию катехоламинов надпочечниками обеспечивается быстрая мобилизация энергетических ресурсов (активация аденилатциклаза, протеинкиназа, фосфорилаза, и, как следствие, усиленный распад гликогена, окисление глюкозо-6-фосфата и синтез АТФ).

При стрессе усиление секреции кортиколиберина гипоталамусом и кортикотропина гипофизом ведет к быстрому нарастанию секреции глюкокортикоидов корой надпочечников. Глюкокортикоиды вызывают выброс антител из лимфоидных клеток, торможение синтеза белка и усиление его распада в соединительной ткани, слизистых оболочках и мышцах (катаболический эффект); стимулируют синтез ряда ферментов обмена аминокислот и глюконеогенеза в печени, тем самым усиливая синтез глюкозы и ее секрецию в кровь для пополнения энергетических ресурсов, что особенно важно после распада гликогена под влиянием катехоламинов.

При различных формах стресса, помимо активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активируется гипоталамо-гипофизарно-соматомединовая система с закономерным увеличением секреции гипоталамусом соматолиберина и гипофизом соматотропина, который в настоящее время, наряду с глюкокортикоидами и катехоламинами, относят к группе стрессорных гормонов [2]. При этом предполагается, что для нормального течения общего адаптационного синдрома существенно оптимальное соотношение глюкокортикоидов и соматотропина в каждый данный момент стрессорного процесса. Соматотропин, как и глюкокортикоиды, стимулирует глюконеогенез в печени и липолиз в жировой ткани. Одновременно, в противоположность кортикостероидам, соматотропин усиливает синтез белка не только в печени, но и в других тканях, в частности, синтез антител лимфоидными клетками и поступление углеводов в мышечные клетки.

## **§ 6. Некоторые возрастные особенности гормональной регуляции у животных**

Изучая механизм действия гормонов, следует помнить, что для проявления действия того или иного гормона необходимо наличие всех звеньев сложной цепи регуляторных процессов, совершающихся при участии гормонов.

В достигнуей зрелости гормональной функции можно выделить по крайней мере пять взаимосвязанных звеньев, или уровней: 1) ткань или орган-мишень; 2) эндокринная железа; 3) аденогипофиз; 4) система гипоталамических рилизинг-факторов; 5) система регуляции рилизинг-факторов.

Перечисленные уровни гормональной функции на различных этапах онтогенеза для различных гормонов могут быть выражены неодинаково.

Для проявления гормонального эффекта необходимо прежде всего наличие функционирующей эндокринной железы и ткани-мишени, способной реагировать на определенный гормон.

Образование гормонов и "созревание" тканей-мишеней в развивающемся организме не всегда совпадают во времени.

В ранний период эмбриогенеза, когда у зародыша еще нет даже зачатков эндокринных желез и вследствие этого не происходит образование гормонов, регуляторами основных клеточных

процессов выступают другие функционально активные вещества (ацетилхолин, катехоламины, серотонин), которые могут быть обнаружены сразу после оплодотворения.

Ацетилхолин, катехоламины, серотонин продуцируются на начальных этапах онтогенеза неспециализированными клетками, и их иногда объединяют в группу, обозначающую как цитогормоны с локальным характером действия.

У ранних эмбрионов цитогормоны являются внутриклеточными регуляторами (на начальной одноклеточной стадии), затем во время стадий дробления появляется межклеточная регуляторная функция, а в ходе дальнейшего эмбриогенеза биологически активные вещества приобретают более специализированные функции “донервных” медиаторов, связанных с различными формами межклеточных взаимодействий.

На более поздних стадиях онтогенеза наряду с действием цитогормонов начинают проявлять свое действие истинные дистантные гормоны, местом образования которых служат специализированные органы – железы внутренней секреции.

Промежуточное положение между цитогормонами и гормонами дистантного действия, функционирующими на поздних стадиях развития, занимают гормональные продукты, образуемые зачатками эндокринных желез. Имеющиеся данные свидетельствуют о ранней биохимической дифференцировке клеток эндокринных желез в направлении осуществления ими генетически запрограммированных специфических синтезов, совпадающей по времени с началом появления морфологических отличий в клетках зачатков желез от клеток соседних тканей. Так, появление инсулина и глюкагона в зачатке поджелудочной железы плода человека обнаружено в возрасте 7 недель, зародыша крысы – в 11 дней, у куриного эмбриона – на 3-й день периода инкубации.

Функция ранних гормональных продуктов остается неясной. Будучи близкими по характеру образования и действия к первичным цитогормонам, эти продукты зачатков эндокринных желез, по-видимому, функционально дополняют каким-то образом действие цитогормонов.

“Почерк становления и развития” разных желез эндокринной системы отличается значительной гетерогенностью, отражающей гетерохронность развития организма.

В эмбриогенезе у плода человека активность одних гормонов гипофиза (соматотропина и тиротропина) непрерывно нарастает,

в то же время в инкреции других гормонов гипофиза (кортикотропина, лютропина и особенно фоллитропина у будущих женских особей) имеется максимум повышения, который падает на средний период эмбриогенеза.

Резко выраженный максимум в содержании фоллитропина в середине эмбриогенеза отражает первичное формирование полового развития эмбриона в женском направлении. У будущих самцов этот максимум выражен гораздо слабее.

Считается, что начальное становление и прогрессивное развитие эндокринных желез происходит в эмбриогенезе и раннем постэмбриогенезе [12].

В постэмбриональный период развития синтез и поступление различных гормонов в кровь у животных и человека происходит неравномерно и в значительной мере зависит от возраста.

В большинстве случаев железы внутренней секреции максимально активны у человека в 20-летнем возрасте, у крыс – в 3-месячном возрасте.

Для сравнительной оценки возрастных особенностей функциональной активности эндокринных желез у человека и белых крыс (наиболее изученных в этом отношении высших позвоночных), в связи с различной продолжительностью жизни, допускают следующую синхронизацию их жизни [12]:

- а) месячному возрасту крыс условно эквивалентен 3-5-летний возраст человека;
- б) 3-месячному возрасту крыс – возраст человека 20 лет;
- в) 12-месячные крысы по физиологическому возрасту сравнимы с 30-40-летними людьми;
- г) старость у крыс принята в 24 месяца, а у человека – в 60-80 лет.

Следовательно, максимальная активность большинства гормонов и у человека, и у крыс имеет место в одном и том же сравнимом физиологическом возрасте, что, вероятно, является необходимым для обеспечения повышенной жизненности организма в этот период.

В последующие возрастные периоды для большинства гормонов характерно постепенное снижение их синтеза и поступления в кровь и ткани, обусловленное постепенным падением функциональной полноценности эндокринных желез к старости.

Однако в старости для некоторых желез (преимущественно продуцирующих тропные гормоны) возникает дисгармония между активностью некоторых гормонов гипофиза и стимулируемых ими гормонов периферических желез. В частности, в старости происходит расхождение в интенсивности инкреции тиротропина и тиреоидных гормонов, гонадотропинов и половых гормонов. Наиболее выражена дисгармония между гонадотропными гормонами гипофиза, образование которых с возрастом значительно повышается, и половыми гормонами (андрогенами и эстрогенами), активность которых в старости падает вследствие деградации половых желез.

Состояние повышенной продукции некоторых тропных гормонов гипофиза в старости связано, по-видимому, с компенсаторной активацией как "попыткой" организма стимулировать функцию деградирующих периферических эндокринных желез (особенно половых), а также со сниженной восприимчивостью гипоталамо-гипофизарной системы к обратному действию стимулируемых ею гормонов. Поэтому эндокринная ситуация в старости характеризуется не столько падением активности ряда желез, сколько дисгармонией в функционировании всей системы эндокринных желез при резком снижении одних из них (тимуса, половых желез), сохранении на достаточном, хотя и сниженном уровне, эндокринной функции других (большинства эндокринных желез) и даже повышении инкреции третьих (прежде всего гонадотропинов гипофиза).

В основе любого функционального гормонального эффекта лежит взаимодействие гормона с тканями-мишенями. Специфичность гормонального действия определяется не самим гормоном, а избирательным ответом органа-мишени. Для того, чтобы могло быть осуществлено взаимодействие между гормоном и тканью-мишенью, необходимо наличие в циркуляции свободной формы гормона не ниже порогового уровня, а также готовность ткани-мишени к осуществлению специфической реакции на действие гормона.

Реактивность ткани-мишени к гормону появляется только на определенной стадии развития, когда ткань, дифференцируясь, достигает необходимой ступени зрелости. В эффекторных клетках зрелой ткани-мишени появляются обладающие высоким сродством к гормону специфические белки, способные образовывать с гормоном комплексы, обеспечивающие прямое или опосредо-

ванное действие гормона на внутриклеточные компоненты, которые в зрелых тканях-мишенях обладают способностью реализовать конечные физиологические эффекты.

Специфическая рецепция гормонов в онтогенезе еще слабо изучена, так как исследование различных этапов развития гормональных мишеней методически сложно. Однако известно, что ткани-мишени приобретают способность реагировать специфическим образом на гормональное воздействие лишь в определенном возрасте.

В различных тканях очень рано обнаруживается способность к связыванию андрогенов, что отражает их участие в общих метаболических процессах. Избирательное же поглощение андрогенов тканями-мишенями проявляется в строго определенном возрасте зародыша (у крыс с 16-17-дневного возраста), когда оно резко возрастает.

Многие ткани-мишени способны реагировать на действие гормона несколько ранее, чем появляется в крови зародыша и достигает необходимого порогового уровня соответствующий гормон, некоторые ткани-мишени, по-видимому, приобретают такую способность позже начала функционирования в организме соответствующих эндокринных желез.

Интенсивность взаимодействия рецепторов тканей-мишеней с гормонами в онтогенезе не остается постоянной. Комплексообразование белка-рецептора с эстрадиолом в матке у новорожденных крыс ниже, чем у одномесячных. У старых крыс клеточные рецепторы для соматотропина исчезают или количество их уменьшается.

Концентрация рецепторов с высоким сродством к глюкокортикоидам с возрастом прогрессивно уменьшается в расчете на единицу массы чувствительных к ним органов и тканей и на концентрацию белка в цитозоле. Хроматин печени эмбрионов крыс связывает в 10-14 раз меньше гидрокортизона, чем хроматин печени взрослых животных, а к четвертому дню после рождения – всего в 1,6-3 раза меньше, чем у взрослых крыс. У людей в возрасте 66-80 лет связывание гидрокортизона белками печени составляет лишь 13% от связывания его в возрасте 30-40 лет.

В некоторых случаях наблюдается отсутствие реактивности тканей-мишеней к гормонам, вводимым в организм в определенные возрастные периоды даже при наличии хорошо развитых рецепторов. Для отдельных тканей, в частности,

установлена способность преждевременной индукции ферментов в ответ на воздействие определенных факторов и появление такой реактивности к гормону только в строго определенном возрасте. Так, например, тирозинаминотрансфераза и фосфоэнолпируваткарбоксилаза в печени индуцируются глюкокортикоидами в постнатальном периоде и не индуцируются при введении этих гормонов в пренатальном периоде даже при наличии достаточно развитых глюкокортикоидных рецепторов. Однако эти же ферменты могут быть в печени зародыша преждевременно активированы введением глюкагона, цАМФ и преждевременными родами. По-видимому, для проявления гормонального эффекта глюкокортикоидов по отношению к вышеназванным ферментам необходимо наличие каких-то дополнительных факторов, которые включаются в постнатальный период.

В различные периоды онтогенеза пока не удалось установить достоверных изменений концентрации в тканях цАМФ, играющего важную роль в механизме действия белковых, пептидных гормонов и катехоламинов. Активность аденилатциклазы у крыс наиболее высока в первые недели после рождения, затем с возрастом падает, причем по-разному в разных органах и тканях: в жировой ткани – в период от 1 до 3-месячного возраста, в гомогенатах печени – в период от 3 до 12-месячного возраста, без дальнейших изменений в старости. Такая же тенденция отмечена в отношении гуанилатциклазы. Активность фосфодиэстераз наиболее высока у крыс в течение первого месяца жизни и понижается с возрастом.

Развитие гормональных мишеней и их взаимодействие с гормонами на разных этапах онтогенеза во многом еще неясны. Известно, например, что некоторых гормонов у плодов содержится иногда во много раз больше, чем у взрослых, в то время как биологическая роль их на разных этапах развития плода является неизвестной. Так, активность зародышевой щитовидной железы по сравнению с материнской у крупного рогатого скота выше в 7 раз, у человека в 10 раз; концентрация тестостерона в ткани семенника у 18,5-дневного зародыша крысы в 100 раз выше, чем у крыс 2-месячного возраста.

В различные периоды онтогенеза роль гормонов может быть различна. На ранних этапах развития организма гормоны выступают преимущественно как индукторы роста и дифференцировки, а на более поздних этапах преимущественно как регуляторы размера или уровня функций. Как индукторы роста и

дифференцировки гормоны являются абсолютно необходимыми агентами, а вызываемое ими действие носит необратимый характер. Действие гормонов как регуляторов функций (активационный тип гормонального действия) имеет обычно обратимый характер.

Гормональная функция периферических эндокринных желез в начальный период своей активности осуществляется относительно автономно. Высшие центры регуляции – гипоталамус и гипофиз – не оказывают своего влияния в течение ранних этапов развития эндокринных желез. Лишь позднее, в разной степени и в разные сроки зародышевого развития для разных желез гормональная функция попадает под контроль тропных гормонов гипофиза. Неодинакова в отношении различных желез и их зависимость от гипоталамуса. Установлено, что адренкортикальная функция у различных видов животных, а также у человека уже в пренатальном периоде находится под контролем зародышевого гипоталамуса.

Имеются данные о том, что гипофизарно-адреналовая система у человека и животных способна реагировать на стрессорные стимулы еще до рождения. Плоды крысы уже в 19 дней развития могут отвечать на введение адреналина значительным снижением уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках и увеличением кортикостерона в плазме крови, причем у гипофизэктомированных плодов (путем декапитации) введение одного адреналина не вызывает ответной реакции, введение адреналина после инъекции кортикотропина ведет к значительному снижению содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, что свидетельствует о важной роли кортикотропина плода в стрессорной реакции.

С другой стороны, в литературе имеются указания на наличие рефрактерности к стрессорным стимулам у плодов крыс и в первое время после рождения [13]. Появление реактивности (снижение содержания аскорбиновой кислоты) в ответ на введение кортикотропина отмечено у 4-дневных, в ответ на хирургическую травму и электроток – у 7-8-дневных, на охлаждение – у 16-дневных крысят.

Вероятно, что ответная реакция на стрессорное воздействие у плодов и новорожденных животных зависит от характера и силы раздражителя. Наличие реактивности (повышение в крови кортикостероидов) на стрессорные воздействия (родовая травма, введение кортикотропина) отмечено у плодов и новорожденных детей.

Во многих случаях стресс-реактивному периоду предшествует стресс-реактивный период, во время которого родовой стресс и воздействие новых условий вызывают относительную гиперфункцию гипоталамо-гипофизарной системы в течение первых дней жизни, так что дополнительный стрессор не может вызвать дальнейшую стимуляцию.

Длительность стресс-реактивного периода зависит от общего развития новорожденного к моменту рождения – у более развитых новорожденных реактивность наступает раньше, чем у более слабых. Не исключено также, что стресс-реактивность у животных после рождения обуславливается низким содержанием в этот период катехоламинов в гипоталамусе.

В процессе формирования нейроэндокринных механизмов испытывают на себе влияние как низшие уровни со стороны высших, так и высшие со стороны низших. Например, при дифференцировке гипоталамуса выявлена роль половых гормонов в становлении гипоталамического контроля половой функции. Как было сказано выше (гл. 1), у самок гипофиз секреторирует гонадотропины циклически, а у самцов - на более постоянном уровне. Для обеспечения мужского типа гипоталамической функции гипоталамус в раннем онтогенезе должен обязательно подвергнуться воздействию мужского полового гормона. Если это как-либо предотвратить, то гипоталамическая регуляция гонадотропной функции у таких самцов приобретает типичный для самки циклический характер.

## § 7. Применение гормонов

Гормоны и их препараты широко используют в медицине и ветеринарии для лечения болезней, вызванных гормональной недостаточностью.

В настоящее время удалось точно установить причины некоторых эндокринных заболеваний – они могут быть обусловлены как избыточной, так и недостаточной продукцией гормонов, дефектами рецепторов и посредников определенных гормонов, нарушением механизмов обратной связи. Зная свойства, физиологические и биохимические механизмы действия гормонов и выявив синдромы эндокринного заболевания, обусловленного дисбалансом гормонов, можно назначить соответствующее эффективное лечение.

При использовании гормонов необходимо учитывать видовую специфичность и возрастные особенности проявления действия некоторых гормонов.

Строгой видовой специфичностью гормонального эффекта у большинства животных и человека обладает соматотропин. В связи с этим эффективное лечение гипофизарной карликовости (вернее, ее профилактика) стало возможным лишь после получения человеческого соматотропина генноинженерным способом, причем влияние на процессы роста соматотропин оказывает лишь на ранних стадиях онтогенеза.

Некоторые гормоны, в частности инсулин, не обладая видовой специфичностью в отношении гормонального эффекта, имеют выраженную видовую иммунологическую специфичность. Поэтому для человека при сахарном диабете в течение многих десятилетий использовали лишь инсулин свиньи, отличающийся от инсулина человека лишь по одной аминокислоте, а в последние годы – человеческий генноинженерный инсулин.

Йодсодержащие гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) участвуют в регуляции всех видов обмена веществ во все возрастные периоды и не обладают видовой специфичностью. Эти тиреоидные гормоны применяются при гипофункции щитовидной железы в любом возрасте. Однако лишь в раннем возрасте (в первые 1-3 месяца жизни ребенка) можно (введением тиреоидных гормонов) предупредить развитие кретинизма – карликовости, сопровождающейся слабоумием вследствие нарушения дифференцировки нейронов при недостатке тиреоидных гормонов. В некоторых случаях, связанных с недостаточностью йода в пище (при эндемическом зобе), достаточно удовлетворить потребность организма в йоде путем использования, например, йодированной соли. При гиперфункции щитовидной железы (при базедовой болезни) нередко возникает необходимость частичного снижения ее функциональной активности, в том числе путем оперативного вмешательства.

Катехоламины и кортикостероиды также не обладают видовой специфичностью.

Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), принимающие участие в регуляции обмена углеводов, а также в обеспечении адаптации организма человека и животных к острым и хроническим стрессам, используются при некоторых

нарушениях регуляции сердечно-сосудистой системы (при гипотонии, остановке сердца), при резком снижении содержания сахара в крови (при инсулиновом шоке).

Глюкокортикоиды широко применяются в качестве мощного противовоспалительного средства как местно, так и при некоторых аутоиммунных заболеваниях (например, при ревматоидном артрите, ревмокардите и др.), при которых используется способность глюкокортикоидов угнетать реактивность иммунной системы.

Половые гормоны, влияющие не только на процессы размножения, но и оказывающие стимулирующее влияние на анаболические процессы [14], применяются как для повышения воспроизводительной способности животных и человека, так и для усиления анаболических (восстановительных процессов) после перенесенных заболеваний, тяжелых физических нагрузок. Особенно часто как "анаболики" используют синтетические аналоги андрогенов (анаболические стероиды), у которых значительно снижено андрогенное и усилено анаболическое действие.

Анаболические стероиды отнесены к допинговым веществам, запрещенным к использованию в период спортивных соревнований и с целью лечения [15], так как после кратковременного повышения работоспособности они, как многие другие допинговые вещества, вызывают ее снижение, обусловленное неэкономичной деятельностью организма при физической нагрузке, предельным напряжением функций и истощением ресурсов. В результате возможно усиление последствия нагрузок, удлинение процесса восстановления, развитие различных патологических состояний, вплоть до случаев смерти на соревнованиях или вскоре после них [15].

Следует иметь в виду, что при длительном введении в организм человека и животных гормонов, особенно в больших дозах, по принципу обратной связи возможно угнетение синтеза собственных гормонов и даже атрофия клеток-продуцентов данных гормонов, с неблагоприятным исходом после прекращения применения гормонов. В частности, глюкокортикоидные препараты могут вызывать многочисленные и нередко опасные побочные эффекты (изъязвление слизистой оболочки и двенадцатиперстной кишки, остеопороз, снижение сопротивляемости к инфекционным болезням и их обострение), а при длительном применении глюкокортикоидов может развиваться угнетение функции коры

надпочечников (надпочечниковая недостаточность). При местном применении глюкокортикоиды могут вызвать атрофические изменения кожи и обострение кожных инфекционных процессов.

В связи с возможностью возникновения побочных эффектов гормональные препараты назначают только при наличии четких показаний к их применению, а лечение гормонами должно проводиться под тщательным контролем врача.

При лечении эндокринных расстройств следует также учитывать то, что в основе патогенеза многих из них лежат аутоиммунные механизмы.

Аутоиммунные механизмы установлены при диффузном токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите и других заболеваниях щитовидной железы, при которых антигенами выступают тиреоглобулин, тиреопероксидаза, рецептор к тиреотропину. Аутоантитела к антигенам островков Лангерганса (в том числе  $\beta$ -клеток) выявляются у 50-70% больных инсулинзависимым диабетом, к функциональной ткани надпочечников – у 50-55% больных аддисоновой болезнью (первичная атрофия коры надпочечников). Бесплодие у самцов и самок животных возможно не только за счет гормональных расстройств, но и при появлении антиспермальных антител в половых железах самцов и в половых путях самок (аналогичное возможно и у мужчин, и у женщин).

Гормональные препараты успешно используются в животноводстве – для повышения продуктивности животных (соматотропин, инсулин, тиреоидные гормоны, анаболические стероиды и др.) и их воспроизводительной способности (гонадотропин, андрогены, эстрогены, простагландины и др.). Однако применение гормональных препаратов в животноводстве необходимо сопровождать жестким контролем остаточного содержания гормонов в готовых продуктах и должно быть прекращено за определенный срок до убоя животных на мясо (или получения другой продукции), достаточный для полного выведения гормонов из организма – с целью получения продукции, свободной от введенных в организм гормонов.

## ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА

#### § 1. Органы и клетки иммунной системы, участвующие в поддержании клеточного гомеостаза

В организме человека и животных существует единая нейро-эндокринно-иммунная система регуляции [1], которая выполняет всеобъемлющую функцию по координации деятельности всех органов и систем как единого целого, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды, результатом чего является сохранение гомеостаза, который необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и его резистентности (рис.4.1).



Рис. 4.1. *Схема взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем регуляции*

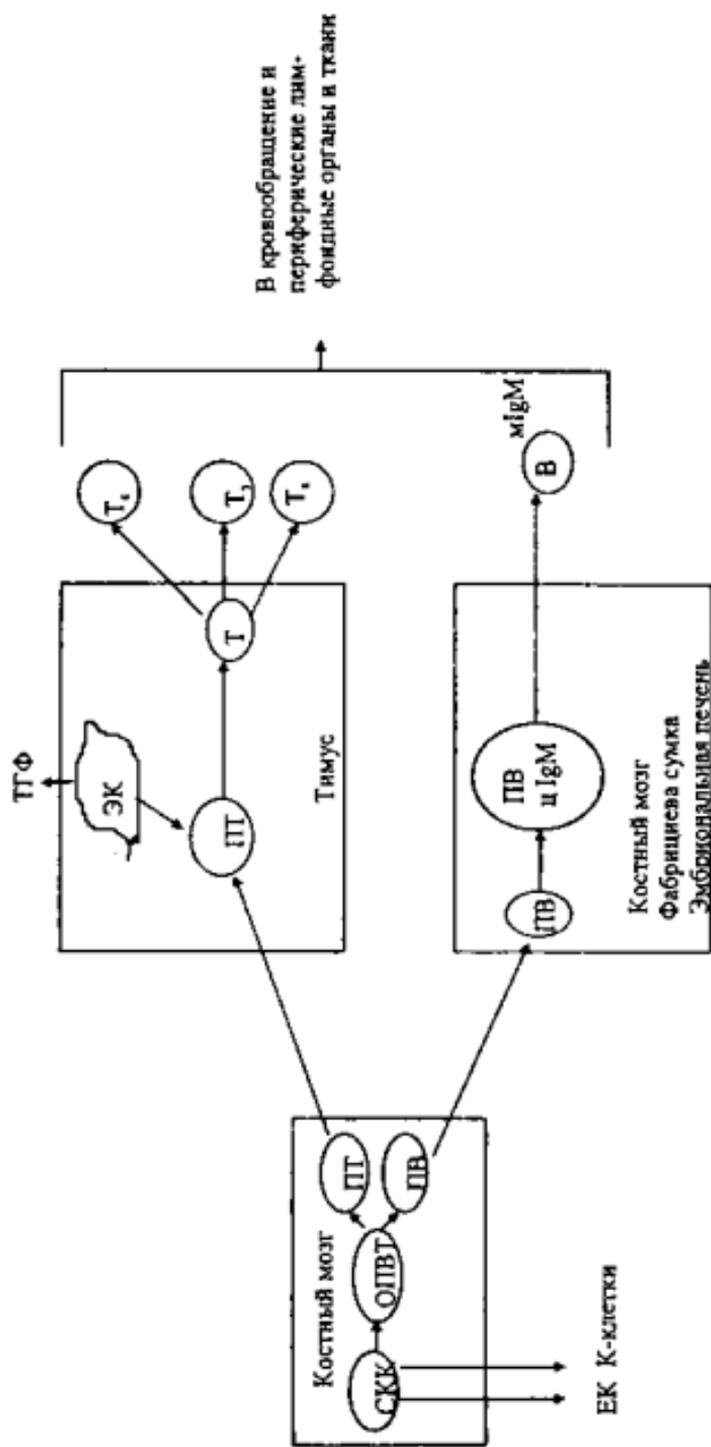
В процессе эволюции в живых организмах возникли три основные системы резистентности (устойчивости): конституциональная (механические и химические факторы защиты), фагоцитарная (нейтрофилы и макрофаги) и лимфоидная (Т- и В-лимфоциты). Конституциональные факторы и фагоцитарные клетки принято называть неспецифическими факторами защиты (врожденными, генетически обусловленными факторами естественной резистентности), а лимфоидную – иммунной системой (специфической), обуславливающей появление приобретенного иммунитета (не передающегося по наследству).

Иммунология в течение многих десятилетий развивалась как наука о невосприимчивости к инфекционным агентам, а в настоящее время трансформировалась в науку о биологической индивидуальности и механизмах ее сохранения в течение онтогенеза.

При осуществлении своей основной функции сохранения биологической индивидуальности путем защиты организма от биологических агентов, несущих в себе генетически чужеродную информацию, иммунная система принимает участие в контроле дифференцировки клеток, способствуя элиминации (удалению) мутированных клеток (противоопухолевый иммунитет), клеток трансплантированных генетически чужеродных тканей (трансплантационный иммунитет), микроорганизмов (антиинфекционный иммунитет), а также участвует в процессах оплодотворения и избирательного сохранения аллогенного плода в течение беременности (иммунология репродукции).

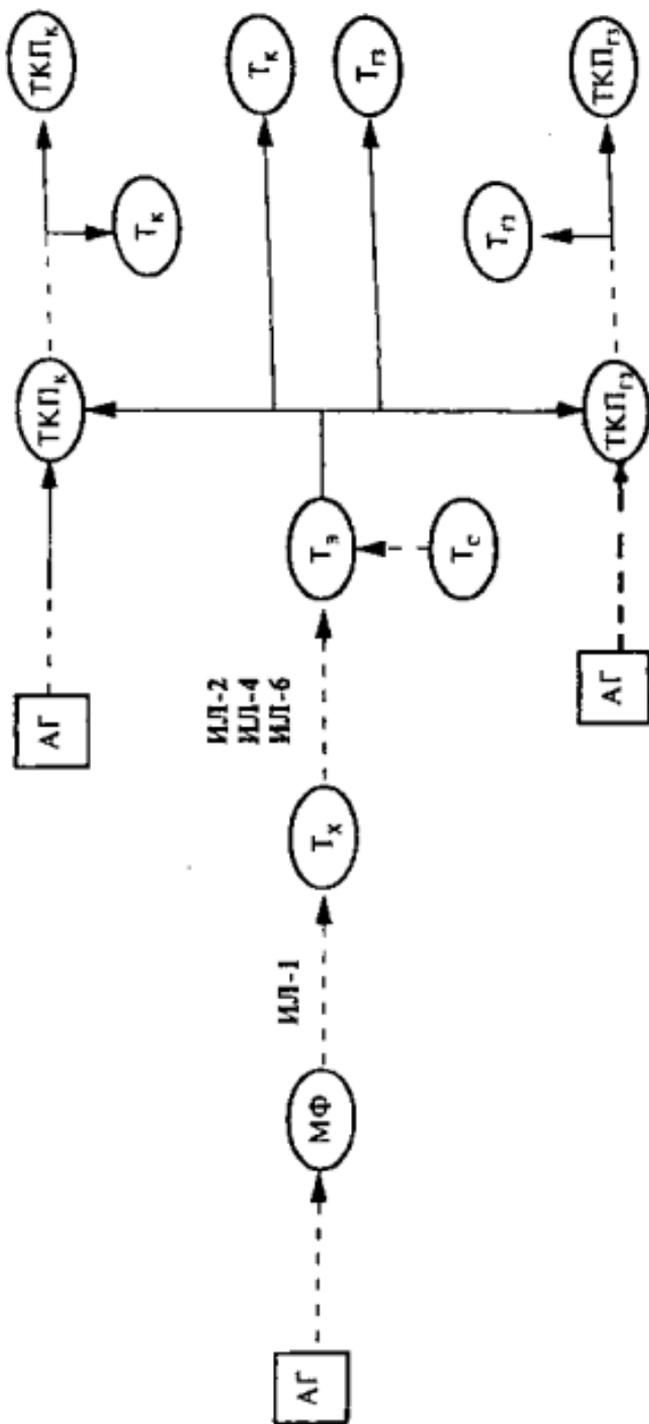
Биологические агенты, несущие в себе генетически чужеродную информацию, способные при введении в организм вызывать развитие специфических иммунных реакций, называют *антигенами*. В процессе иммунного ответа происходит специфическое распознавание антигенов (чужеродных и измененных собственных макромолекул), удаление их из организма и приобретение иммунной системой так называемой иммунологической памяти.

Иммунная система представляет собой комплекс центральных (костный мозг, сумка Фабрициуса – у птиц, тимус) и периферических (лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей) лимфоидных органов, в которых происходит образование и дифференцировка (антигеннезависимая и антигензависимая) Т- и В-лимфоцитов (рис. 4.2-4.4), имеющих единого с другими клетками крови предшественника – стволовую кроветворную клетку.

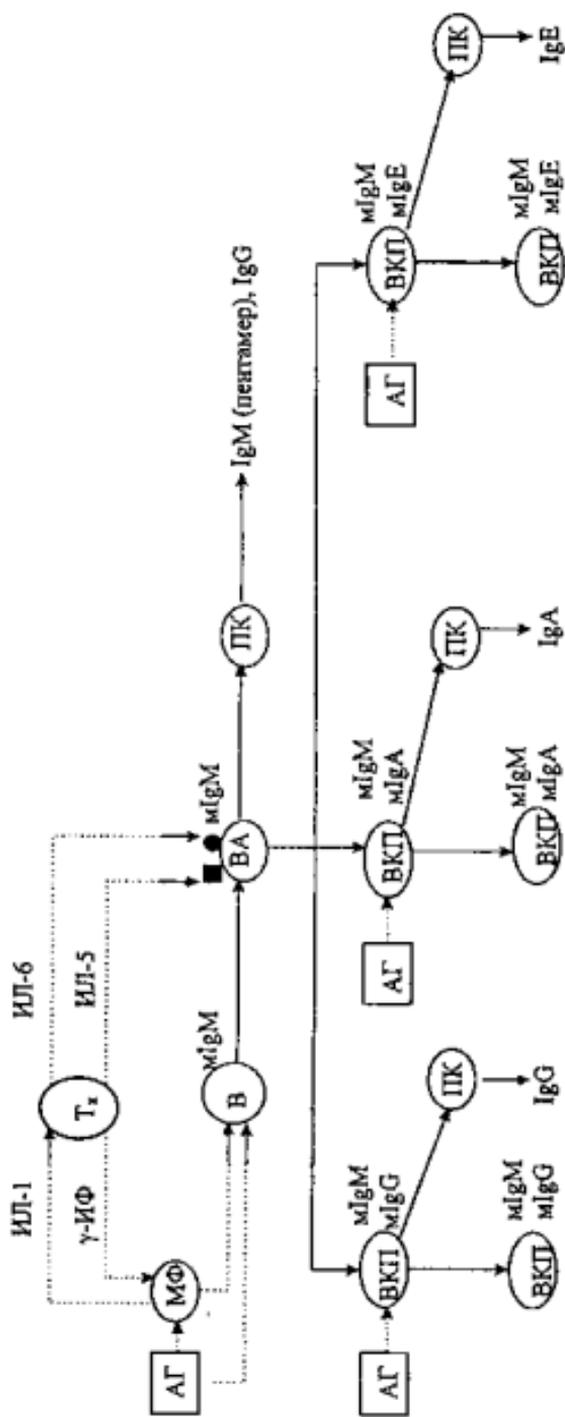


В кровообращение и  
периферические лим-  
фоидные органы и ткани

**Рис. 4.2.** Антигеннезависимые стадии дифференцировки лимфоцитов в центральных органах иммунной системы (по данным литературы): СКК-стволовые кроветворные клетки; ОПТ-общий предшественник Т- и В-клеток; ЕК-естественные киллеры; ТТ-предшественник Т-клеток; ПВ-предшественник В-клеток; ЭК-эпителиальная клетка тимуса; ТГФ- тимусный гуморальный фактор; ц - цитоплазматический; м - мембранный; э - супрессор; э - эффектор; х - хелпер



**Рис. 4.3.** Антигензависимые стадии дифференцировки Т-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (по данным литературы): АГ-антиген; МФ - макрофаг и другие антигенпредставляющие клетки; х - хелперы; к - киллеры; э - эфektor; с - супрессор; ТКП - Т-клетка памяти; гз - гиперчувствительность замедленного типа; → пути преобразования Т<sub>2</sub> при первичном и вторичных иммунных ответах; ... → пути преобразования ТКП при вторичном иммунном ответе на антиген.



**Рис. 4.4.** Антигензависимые стадии дифференцировки В-лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (по данным литературы): АГ - антиген; МФ - макрофаг и другие антигенпредставляющие клетки; В - В-лимфоцит; ВА - активированный В-лимфоцит; ПК - плазматическая клетка; ВКП - В-клетка памяти; ИФ - интерферон; ИЛ - интерлейкин; м - мембранный; ■ - рецептор для ИЛ-5; ● - рецептор для ИЛ-6

В центральных органах иммунной системы (в отсутствие антигена) в процессе дифференцировки лимфоцитов происходит перестройка так называемых переменных генов. Продукты *перестроенных переменных и неизменных константных генов* формируют на поверхности лимфоцитов рецепторы В-клеток (IgM-мономер, IgD) и Т-клеток (димеры  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$ ) – TCR (Т-клеточные рецепторы).

В результате дифференцировки образуется огромное количество Т- и В-лимфоцитов и формируемых ими клонов (потомства одной клетки). Каждая клетка клона может иметь рецептор лишь для одного, специфического для данного клона, антигена (его антигенной детерминанты – эпитопа).

В костном мозге и тимусе происходит *селекция*, то есть отбор клеток и их клонов, несущих рецепторы разной специфичности, распознающие агенты, значимые с точки зрения защиты организма, и выбраковка путем апоптоза (запрограммированной гибели) потенциально агрессивных в отношении собственных тканей клонов лимфоцитов. В результате селекции остаются лишь те Т- и В-лимфоциты, которые способны распознавать чужеродные молекулы.

Т- и В-лимфоциты, способные своими рецепторами распознавать антиген, но еще не встречавшиеся с ним, обозначают как виргильные [2,3], иммунокомпетентные [4], наивные [5], покоящиеся [6], зрелые [7], зрелые не иммунные – наивные, девственные [8].

Т-лимфоциты уже в тимусе делятся на 2 ветви – регуляторные (Т-хелперы:  $T_H1$  и  $T_H2$ ) и эффекторные (Т-киллеры и Т-клетки гиперчувствительности замедленного типа).

Созревшие лимфоциты расселяются в периферических лимфоидных органах, в том числе в барьерных тканях – коже и слизистых оболочках. При этом лимфоциты (особенно Т-клетки) постоянно рециркулируют между лимфоидными органами и кровью.

Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции различаются по наличию на поверхности клеток общих и специфических мембранных маркеров (антигенов), распознаваемых моноклональными антителами и получивших обозначение как кластеры дифференцировки (СД), с указанием соответствующего номера. Эта СД-классификация распространяется прежде всего на маркеры клеток костномозгового происхождения, в том числе на лейкоциты всех типов. Число кластеров приближается к 200.

В-лимфоциты имеют общие мембранные маркеры CD12, CD20, CD21, CD72 и субпопуляционный CD5 (для В-1-лимфоцитов); Т-лимфоциты имеют общие CD2, CD3, CD5, CD7 и субпопуляционные CD4 (для Т-хелперов) и CD8 (для Т-киллеров и Т-супрессоров).

Для защиты организма от внутриклеточных инфекций иммунная система использует главным образом цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ, Т-киллеры). Неактивные ЦТЛ имеют программу для биосинтеза эффекторных белковых молекул – цитотоксинов (перфорина, гранзимов и др.), которые синтезируются заново и в виде неактивных предшественников накапливаются в гранулах при активации ЦТЛ (после распознавания ими своего антигена). После связывания антигена Т-клеточным рецептором ЦТЛ содержимое гранул выбрасывается локально, в зону сформировавшегося межклеточного контакта. Растворимый в воде предшественник перфорина после выхода из гранул в присутствии  $Ca^{2+}$  быстро активируется и полимеризуется в мембране клетки-мишени, образуя в ней пору, через которую ЦТЛ инъецирует гранзимы внутрь клетки. Гранзимы являются сериновыми пептид-гидролазами, активирующими в клетке-мишени ферменты, инициирующие апоптоз (запрограммированную гибель) данной клетки. Ферменты деградации нуклеиновых кислот и белков, активируемые при апоптозе, разрушают ДНК и белки не только клетки-мишени, но и находящиеся в ней вирусы. Для индукции апоптоза ЦТЛ достаточно 5 мин., после чего он может переходить к другой клетке-мишени. При работе ЦТЛ не повреждаются ни сами ЦТЛ, ни здоровые клетки тканей организма, а только больные клетки, на которых экспрессированы антигены вирусов или других внутриклеточных патогенов [8].

Основными эффекторами В-лимфоцитов являются продуцируемые плазматическими клетками антитела, которые обеспечивают преимущественно антибактериальную защиту и защиту организма от сильных ядов. Нейтрализация антигена возможна путем образования комплекса антиген-антитело (АГ-АТ), с последующим его фагоцитозом макрофагами и нейтрофилами; с присоединением к комплексу АГ-АТ комплемента. Возможно участие антител в качестве опсоинов, способствующих сближению фагоцитов с бактериальной клеткой, а также в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦТ) – путем присоединения молекул антител к ЕК-клеткам,

эозинофилам и оказания им помощи в распознавании (специфическом) чужеродных антигенов и взаимодействии с поверхностью клеток, несущих чужеродные антигены.

Помимо Т- и В-лимфоцитов, специфически распознающих чужеродные антигены и осуществляющих реакции, приводящие к удалению антигенов из организма, в иммунном ответе принимают участие и другие клетки, в частности третья популяция лимфоцитов – естественные (натуральные) киллеры с CD16 и CD56 (ЕК-, НК-клетки), а также вспомогательные клетки (гранулоцитарные, моноцитарно-макрофагальные, дендритные) и клетки стромы.

*Естественные киллеры* (ЕК-клетки) играют доминирующую роль в системе естественной цитотоксичности.

ЕК-клетки образуются в костном мозге и селезенке из стволовых кроветворных клеток и представляют собой большие гранулярные лимфоциты, варьибельные по размерам, гетерогенные по антигенным маркерам, независимые от тимуса, но являющиеся ответвлением Т-клеточного развития лимфоцитов [5]. Содержание ЕК-клеток в крови составляет в среднем 12% (5-20%) от общего числа лимфоцитов, в печени – 42%, в селезенке – 36%, в легких – 5%, в лимфоузлах и тонкой кишке – 3%, костном мозгу – 2%.

ЕК-клетки обладают спонтанной цитотоксичностью, играют важную роль в защите организма против опухолевого роста, метастазов опухолей и вирусных инфекций – в элиминации мутированных и вирус-инфицированных клеток, отторжении трансплантата. По существу ЕК-клетки участвуют в первой защитной реакции организма до включения других – специфических иммунных механизмов. Гранулы ЕК-клеток содержат *перфорин* – белок, обуславливающий образование пор в мембране клеток-мишеней, а также *гранзимы*, способствующие индукции *апоптоза* (программированной гибели клеток) при проникновении в клетки-мишени, и хондроитин-сульфат А, защищающий ЕК-клетки от аутолиза.

Вероятно, что ЕК-клетки, локализованные в синусоидах печени в большем количестве, чем в других органах, участвуют в уничтожении лимфоцитов, активированных пищевыми антигенами в желудочно-кишечном тракте и поступающих в печень через воротную вену, и тем самым обеспечивают иммунологическую толерантность (терпимость) к пище в целом [8].

Распознавание и уничтожение ЕК-клетками клеток-мишеней не сопровождается образованием клеток памяти. Однако после лизиса клеток-мишеней ЕК-клетки остаются жизнеспособными, освобождаются от остатков клеток-мишеней и могут вступать во взаимодействие с новой клеткой-мишенью.

Естественные киллеры занимают как бы промежуточное положение между макрофагами и Т-киллерами. ЕК-клетки обладают спонтанной цитолитической активностью, чем похожи на макрофаги и отличаются от Т-киллеров; в то же время они не обладают, в отличие от макрофагов, способностью к фагоцитозу, но имеют биохимический механизм лизиса клеток-мишеней, сходный с таковым у Т-киллеров. ЕК-клетки близки к Т-лимфоцитам и по степени специфичности; их рецепторы клонированы и в некоторых клонах (у человека до 5% всех ЕК-клеток) имеют такое же строение, как рецепторы Т-клеток, а в других клонах обнаружены только  $\beta$ -цепи Т-рецепторов. В отличие от Т-клеток ЕК-клетки узнают антигены, не связанные с продуктами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС).

ЕК-клетки выполняют те же функции, что и Т-лимфоциты, но в отличие от них ЕК-клетки убивают клетки-мишени быстро (через 1-2 часа), без подготовки в виде иммунного ответа. Однако и ЕК-клетки нуждаются в предварительной активации выделяемыми макрофагами  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонами и особенно интерлейкином 12 (ИЛ-12), который способен 100-кратно увеличить активность ЕК-клеток, а также продуцируемым Т-хелперами ИЛ-2. В то же время кортикостероиды, эстрадиол и простагландины подавляют активность естественных киллеров.

*Гранулоцитарные клетки* (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки) имеют гранулы с большим количеством гидролитических ферментов, способных расщеплять микроорганизмы и продукты деградации клеток. Все они короткоживущие, неспособные к размножению, постоянно пополняются за счет их развития в костном мозге.

*Нейтрофилы* (микрофаги) – самые распространенные лейкоциты крови, их гранулы содержат большое количество бактерицидных веществ, в том числе лизоцим, миелопероксидазу и другие белки, очень подвижны, первыми среди других клеток появляются в очаге воспаления, фагоцитируя и переваривая многие бактерии. Микроорганизмы сближаются и делаются доступными для фагоцитоза с помощью специфических антител

(Ig G) и компонентов комплемента. Помимо микроорганизмов, нейтрофилы способны фагоцитировать иммунные комплексы и другие частицы. Стимуляция нейтрофилов при фагоцитозе вызывает резкое (иногда более чем в 50 раз) увеличение потребления кислорода ("дыхательный взрыв"), с образованием супероксида, пероксида водорода, а также других метаболитов, повреждающих ткани и клетки бактерий. При активации нейтрофилы могут участвовать в повышении проницаемости сосудов, увеличении отека, быть источником хемоаттрактантов (веществ, способных заставить клетку физически передвигаться в тканях организма), в том числе лейкотриена  $B_4$ , фактора активации тромбоцитов и др. Нейтрофилы обладают запасом гликогена и получают энергию преимущественно при метаболизме углеводов.

*Эозинофилы* – крупные клетки, содержащие большие гранулы, в которых содержатся щелочные полипептидазы с высоким количеством аргинина. Обладая слабой фагоцитарной активностью, эозинофилы обуславливают внеклеточный цитолиз, играя важную роль в защите организма животных и человека от паразитов, которая связана с токсическим действием щелочных белков и различных ферментов на гельминты и других паразитов. Мембраны эозинофилов содержат маркерные молекулы CD9, а также рецепторы к Fc-фрагментам Ig E, Ig G, к компонентам комплемента. Молекулы иммуноглобулинов, присоединяясь своими Fc-фрагментами к эозинофилам, а Fab-фрагментами – к поверхности паразитов, способствуют цитолитическому эффекту эозинофилов в отношении клеток паразита. Эозинофилы могут выступать как индукторы воспаления путем выработки простагландина  $E_2$ , лейкотриенов B, C, D и др.

*Базофилы и тучные клетки* имеют ряд общих характеристик (наличие рецепторов к Ig E, к некоторым компонентам комплемента, интерферону, лимфокинам, катионным белкам и др.; содержат крупные гранулы с гистамином, серотонином, гепарином, трипсино- и химотрипсиноподобными пептид-гидролазами, протеогликаном). Вместе с тем между ними существуют важные различия. Базофилы являются циркулирующими в кровотоке клетками, а тучные клетки – "оседлыми", тканевыми. Тучные клетки крупнее базофилов и в отличие от базофилов способны к делению; состав гранул тучных клеток аналогичен базофильным, но богаче трипсиноподобными (триптаза) и химотрипсиноподобными (химаза) ферментами. Имеются данные об общем происхождении

тучных клеток и базофилов из клетки гемопоэтической системы. Фенотип тучной клетки определяется (при развитии и созревании) ее местонахождением [9].

*Моноцитарно-макрофагальные клетки (моноклеарные фагоциты)*, так же как и гранулоцитарные лейкоциты, являются потомками гранулоцитарно-макрофагального предшественника, который в костном мозге последовательно проходит стадии образования монобластов и промоноцитов. Промоноциты при делении образуют зрелые формы – *моноциты*, которые выходят из костного мозга в кровоток, где циркулируют в течение 1–4 дней перед миграцией в различные внесосудистые отсеки тканей. При циркуляции в кровотоке моноциты в норме прекращают деление и последовательно проникают в ткани, превращаясь в фиксированные (в большинстве тканей) или свободные макрофаги. В селезенке и лимфатических узлах имеются и свободные, и фиксированные макрофаги. Более 50% фиксированных макрофагов находятся в печени (клетки Купфера), располагаясь между сосудами печени и гепатоцитами, выполняя роль фильтров для продуктов, поступающих из кровотока в паренхиму печени. Помимо печени макрофаги встречаются в селезенке, лимфатических узлах, в легких (альвеолярные макрофаги), в серозных полостях (плевральные и перитонеальные макрофаги), в соединительной ткани (гистиоциты), в костях (остеокласты), в почках (мезангиальные клетки). В большинстве случаев срок обновления популяции тканевых макрофагов равен 20–40 дням.

Моноклеарные фагоциты имеют сложную структуру и многообразные функции, основными из которых являются:

- распознавание и удаление воспалительных агентов (инфекционных и неинфекционных);
- представление антигенов Т-лимфоцитам;
- синтез и секреция биологически активных медиаторов.

Функции моноклеарных фагоцитов опосредованы многими белками (интерфероны, компоненты комплемента, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12), ферментами (миелопероксидаза, оксидазы, каталаза, неспецифическая эстераза, нуклеотидаза, аргиназа, лизоцим, катепсин G), другими факторами (простагландины, лейкотриены, факторы некроза опухолей, метаболиты кислорода), которые действуют как внутри фагоцитов, так и за их пределами – после секреции.

Моноциты и макрофаги имеют на мембранах рецепторы для интерферонов, интерлейкинов, гормонов, нейромедиаторов, Fc-рецепторы для Ig G, Ig A, Ig M, Ig E и др., а также продукты генов ГКГС I класса, а на активированных клетках – продукты II класса (для представления антигенных пептидов Т-хелперам).

Мононуклеарные фагоциты в очаге воспаления отвечают на воспалительные и патогенные стимулы с помощью цитотоксических (подобно ЕК-клеткам) и фагоцитарных (подобно нейтрофилам) механизмов, способствуя уничтожению и удалению из организма патогена, а также поврежденных клеток, обеспечивают начало репаративных процессов.

С помощью Fc-рецепторов мононуклеарные фагоциты способны присоединять (через Fc-фрагменты антител) иммунные комплексы, а через С3в (одного из компонентов комплемента) – иммунные комплексы активированные комплементом. Некоторые лимфокины, вырабатываемые Т-хелперами, в частности  $\gamma$ -интерферон, стимулируют метаболическую и фагоцитарную активность макрофагов.

Функциями вспомогательных клеток обладают и *дендритные клетки* – группа отростчатых клеток, диффузно распределенных в лимфатических органах: белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса) в коже, вуалевые клетки в афферентной лимфе, дендритные клетки слизистых оболочек, интердигитирующие клетки лимфатических узлов и тимуса, фолликулярные дендритные клетки зародышевых центров [5].

*Клетки стромы* хотя и не участвуют непосредственно в гемопоэзе и иммунном ответе, составляя основу ткани, создавая среду для нормального функционирования лимфоцитов и вспомогательных клеток, некоторые клетки стромы, в частности эндотелиальные, способны секретировать ИЛ-1, экспрессировать на своей поверхности продукты ГКГС II класса и замещать макрофаги в представлении антигена Т-клеткам [9].

В выполнении иммунологических функций участвуют и *тромбоциты*, в основном в качестве депо активных соединений, содержащихся в гранулах (серотонин, катионные белки, пептид-гидролазы и др.), принимающих активное участие в механизмах воспаления.

## § 2. Регуляция иммунного ответа

### 2.1. Генетический контроль интенсивности иммунного ответа

Согласно современным представлениям, в ГКГС локализованы не только гены, контролирующие синтез главных трансплантационных антигенов, но и гены, определяющие интенсивность иммунного ответа на тот или иной антиген. Генетический контроль приобретенного иммунитета осуществляется Iг-генами (от англ. *immune response genes*), обеспечивающими интенсивность иммунного ответа, регулирование клеточного взаимодействия, кодирование первичной структуры иммуноглобулинов и рецепторов лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что интенсивность иммунного ответа на различные антигены зависит от генотипа организма. Iг-гены наследуются по доминантному типу. Следовательно, при скрещивании между собой гетерозиготных высоко- и низкорективных животных получают высокорективное (на определенный антиген) потомство. Тому или иному антигену соответствует определенный ген, при наличии которого развивается сильный иммунный ответ на конкретный антиген. При отсутствии гена происходит снижение иммунной реактивности на данный антиген.

Локализация Iг-генов, синтез контролируемых ими продуктов, конкретный механизм генетической регуляции иммунного ответа исследованы главным образом на чистых (сингенных) линиях мышей, которых выведено около 200. Особи одной линии генетически полностью идентичны (как и однояйцевые близнецы), гомозиготны (на парных хромосомах у них расположены полностью идентичные гены). Среди множества линий имеются такие, которые отличаются лишь незначительным числом генов, например, только комплексом генов, контролирующим специфичность трансплантационных антигенов (так называемые близкородственные, конгенные линии). На конгенных линиях установлено, что гены иммунного ответа находятся на хромосоме рядом с генами, ответственными за синтез трансплантационных антигенов. Оказалось, что Iг-гены контролируют синтез Ia-белков, гликопротеинов, связанных главным образом с поверхностью клеток и принимающих участие в иммунном реагировании с В-, Т-лимфоцитами и макрофагами. Ia-белки в настоящее время отождествляют с антигенами МНС класса II [10,4], с участием которых происходит

тому или иному антигену. Однако на интенсивность иммунного ответа существенное влияние оказывают количество и свойства антигенов – их антигенность и иммуногенность, а также состояние регуляторных систем организма. Возможна как внутрисистемная регуляция иммунного ответа (за счет автономной деятельности иммунной системы), так и вовлечение других систем регуляции (нервной и эндокринной).

Автономная система иммунорегуляции у млекопитающих формируется в период внутриутробного развития. В саморегуляторной функции иммунной системы принимают участие факторы естественной резистентности (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, естественные киллеры, интерфероны, комплемент), которые, как правило, работают на ранних этапах защиты, а также клеточные и гуморальные факторы специфической иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, антитела и др.). Специфические механизмы защиты могут включаться на более поздних этапах защитных реакций, как бы "запаздывая". В ряде случаев, когда чужеродные экзогенные антигены или патологические аутоантигены (например, опухолевые) полностью устраняются фагоцитами, естественными киллерами, специфический иммунный ответ вообще не развивается. В большинстве же случаев иммунологическая реактивность, являясь высоко дифференцированной, реализует элиминацию чужеродных антигенов с помощью и неспецифических, и специфических механизмов защиты, характеризующихся синергизмом действия и проявляющих свои функции в неразрывной связи друг с другом.

Внутрисистемная иммунная регуляция качественного постоянства внутренней среды организма осуществляется при спокойном функционировании иммунной системы у клинически здоровых людей и животных, обеспечивая уничтожение постоянно проникающих в организм небольших количеств микроорганизмов и постоянно образующихся неполноценных и стареющих собственных клеток.

Кооперация специфических и неспецифических факторов защиты и внутрисистемной регуляции иммунного ответа имеет место уже в участке поступления антигена в организм.

Общую схему иммунного ответа при поступлении в организм антигена можно представить следующим образом.

Основная роль в определении длительности и интенсивности иммунного ответа принадлежит антигену. Антигенный стимул

активирует генетическую программу различных специализированных клеток иммунной системы, обеспечивающую чаще всего каскадный процесс иммунного ответа. Присутствие антигена обуславливает непрерывное вовлечение клонов лимфоцитов в иммунный процесс. При этом реализация генетической программы осуществляется через механизмы прямых и обратных связей, положительных и отрицательных регуляторных влияний, которые модифицируют характер и силу конечного ответа. Выведение антигена из организма ведет к прекращению иммунного ответа. Индуцирующими факторами активации иммунной системы, помимо антигена, могут быть гормоны и цитокины – продукты активации клеток антигеном.

На разных этапах иммунного ответа в его регуляции принимают участие образуемые плазматическими клетками антитела, влияние которых на иммунный процесс зависит от их соотношения с антигеном и динамики изменения состава иммунных комплексов. На начальном этапе гуморального ответа в составе иммунных комплексов (АГ-АТ) преобладают антигены, а антитела представлены главным образом Ig M. В связи с преобладанием в иммунных комплексах антигенов в них содержатся свободные эпитопы (антигенные детерминанты), что обуславливает большую иммуногенность иммунных комплексов по сравнению со свободными антигенами; иммунные комплексы через Fc-фрагменты антител захватываются макрофагами (их Fc-рецепторами), что стимулирует усиление иммунного ответа. Рецепторы к Fc-фрагментам Ig M имеют также Т-хелперы, взаимодействие которых с "ранними" иммунными комплексами способствует усилению иммунного ответа. В последующем, при повышении уровня антител Ig G-класса, образуются "поздние" Ig G-содержащие иммунные комплексы с избытком антител над антигеном в их составе. Ig G в составе иммунного комплекса через Fc-фрагмент вызывает супрессию иммунного ответа после взаимодействия с Fc-рецепторами макрофагов и В-лимфоцитов. Супрессорный эффект Ig-G-содержащих иммунных комплексов не затрагивает секрецию антител плазматическими клетками. Супрессорным действием обладают также ИЛ-20,  $\gamma$ -ИФ, ПГЕ<sub>2</sub> и др. Объектом супрессии, с участием ингибиторов, чаще являются Т-хелперы. В то же время возможна контрсупрессия группами Т-лимфоцитов, делающих Т-хелперы нечувствительными к действию супрессорных клеток. Элиминация антигена в ходе иммунного ответа ведет к его завершению.

Проникновение экзогенного антигена в организм животных и человека происходит преимущественно через эпителиальный покров (слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных, половых путей, кожу и др.), а при их повреждении (при травмах, инъекциях, вакцинациях и с лечебной целью) - непосредственно в различные ткани и кровь.

На путях возможного внедрения в организм генетически чужеродных веществ находятся как свободно перемещающиеся фагоциты, лимфоциты, плазматические клетки, так и многочисленные скопления лимфоидной ткани, сосредоточенные во всех слизистых оболочках. Иммунокомпетентные лимфоциты, sensibilizированные к антигену в каком-либо одном участке слизистых оболочек, способны заселять анатомически удаленные области, не подверженные действию данного антигена. Источником лимфоидных клеток, sensibilizированных к попадающим на слизистые оболочки антигенам, служит лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником и бронхами [12]. Только в самом поверхностном слое тонкой кишки на каждые три эпителиальные клетки приходится один лимфоцит (В-лимфоциты, Т-хелперы), а непосредственно под эпителием располагаются Т-лимфоциты, обладающие цитотоксической и супрессорной функциями [13]. Кроме того, в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника находятся макрофаги, тучные клетки и эозинофилы, участвующие совместно с лимфоидной тканью в создании местного иммунитета.

Наиболее важным эффекторным звеном местного иммунитета является секреторный IgA, основная функция которого - препятствовать в кооперации с лизоцимом, комплементом, интерфероном, муцином и другими неспецифическими факторами проникновению в организм через слизистую оболочку различных антигенов, в том числе токсинов и нативных пищевых молекул, а также ингибировать колонизацию эпителия бактериями и вирусами. В кишечнике синтезируется и IgM, продукция которого резко повышается при дефиците секреторного IgA. IgA и IgM действуют как первая линия защиты против антигенов, попадающих на слизистую оболочку.

Секретируемый в некоторых плазматических клетках кишечника IgE, по-видимому, выполняет роль второй линии защиты, фиксируя антитела пищи на местных тучных клетках, тем самым удерживая антигены в слизистой оболочке. Тучные клетки кишечника с трудом выделяют гистамин, поэтому

присоединение антигена к IgE на тучных клетках может не вызвать воспалительной реакции.

Регуляция секреторного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта осуществляется в лимфоидной ткани, где происходит обработка макрофагами захватываемых из просвета кишечника антигенов и представление их (после первичного процессинга) Т-лимфоцитам, которые в ответ на антигенную стимуляцию выделяют медиаторы, действующие на другие лимфоциты, в том числе активируя В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты из подслизистого слоя кишечника мигрируют через лимфу в периферическую кровь и оседают в собственной пластинке слизистой оболочки, где развиваются в плазматические клетки, продуцирующие преимущественно димерный IgA, и в клетки памяти.

Основную роль в регуляции уровня циркулирующего IgA и его димера выполняет печень. Синтезированный в кишечнике IgA через лимфатические пути и воротную вену поступает в печень, где связывается с синтезируемым гепатоцитами секреторным компонентом, поглощается гепатоцитами, транспортируется внутриклеточно и переходит в просвет желчных капилляров, а оттуда в желчный пузырь. В желчном пузыре также происходит синтез IgA и свободного секреторного компонента, в результате чего в желчи повышается концентрация IgA, который в составе желчи поступает в кишечник.

IgA, транспортируемый из крови в желчь, принимает участие в образовании иммунных комплексов с антигенами, преодолевшими защитные барьеры пищеварительного тракта, которые затем задерживаются в печени, подвергаются инактивации, в том числе детергентами желчи, и удаляются из циркуляции без развития системного иммунного ответа.

В коже основными клетками, регулирующими иммунный ответ, являются клетки Лангерганса, которые представляют антиген Т- и В-лимфоцитам. Антигенный стимул вызывает активацию клеток Лангерганса и их миграцию в паракортикальную зону лимфоузлов, где клетки Лангерганса дифференцируются в дендритные клетки, контактируют с Т-хелперами, представляя им антигены, вызывая антигенспецифический иммунный ответ. В других эпителиальных тканях местная защитная реакция также начинается с поглощения антигена макрофагами или другими антигенпредставляющими клетками.

Спокойная работа иммунной системы характеризуется низким уровнем связей ее компонентов, а активная (в период борьбы с чужеродным антигеном, проникающим в организм через барьеры местного иммунитета) - возникновением новых связей между компонентами иммунной системы и образованием очага воспаления в месте атаки чужеродного антигена.

Антигены, проникшие в организм через барьеры местного иммунитета, задерживаются прежде всего в регионарных лимфатических узлах, где с помощью макрофагов и других антигенпредставляющих клеток перерабатываются и представляются Т-хелперам в комплексе с Ia-антигеном. При этом происходит активация и макрофагов (к секреции иммуностимулирующих цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- $\alpha$ ), и Т-хелперов (к секреции ИЛ-2,  $\gamma$ -интерферона и др.), с последующей активацией образования Т-киллеров и плазматических клеток - продуцентов антител. Некоторые из цитокинов с током лимфы и крови достигают центральных органов иммунитета (в частности, костного мозга), вызывая в них изменения в продукции миелопептидов. Миелопептиды способны повышать иммунный ответ на высоте продуктивной фазы антителогенеза, переводят В-клетки иммунологической памяти без деления в антитело-продуцирующие, инактивируют Т-супрессоры, ускоряют дифференцировку цитолитических лимфоцитов, увеличивают содержание общих Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов [14].

Пептиды тимуса синтезируются постоянно, без антигенного стимула, и при сниженных показателях иммунного статуса они способны повышать общее количество Т-клеток, увеличивать хелперную и киллерную активность, неспецифически стимулировать синтез антител.

Специфические иммунологические реакции могут неспецифически регулироваться F(ab)<sub>2</sub>-фрагментами IgG (усиление иммуногенеза), продуктами расщепления Fc-фрагментов различных классов антител (стимуляция миграции нейтрофилов, активация Т-хелперов и др.), продуктами превращения арахидоновой кислоты - лейкотриенами и простагландинами, лейкоцитарными интегринами - адгезивными рецепторами иммунной системы.

На высоте иммунного ответа для предотвращения развития неконтролируемой иммунной реакции включаются механизмы ограничения иммунного ответа.

Одним из наиболее эффективных механизмов ограничения синтеза антител является механизм отрицательной обратной связи, в результате которого образующиеся антитела подавляют иммунный ответ. Важная роль в регуляции действия лимфоцитов принадлежит IgG, малое количество которого стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, а когда антитела IgG достигнут высокой концентрации процесс антителообразования тормозится. Следует отметить, что IgM, как указано выше, не обладает тормозящим эффектом, а лишь усиливает иммунный ответ. Подавлять активность Т-хелперов и В-клеток способны Т-супрессоры, которые могут быть антигенспецифическими (подавляют иммунный ответ лишь на определенный антиген) и антигеннеспецифическими, а также некоторые цитокины (ИЛ-10 и др.).

В настоящее время большое значение в регуляции иммунного ответа придается существованию аутоклонов иммунокомпетентных клеток, способных распознавать "свои" - идиотипические детерминанты антител, образующихся на "чужие" антигены, и формировать эффекторные реакции по отношению к ним, в том числе вырабатывать антиидиотипические антитела, а далее - антитела к антиидиотипическим антителам и т.д. В результате происходит нейтрализация идиотипических детерминант (активных центров антител) и постепенное "затухание" иммунного ответа с формированием сложных сетевых взаимодействий "идиотип - антиидиотип", которые, по гипотезе Эрне, участвуют в регуляции иммунитета. Т-клетки также вовлекаются в идиотипическую регуляторную сеть, так как антигенсвязывающие участки Т-клеточных рецепторов имеют идиотипы, перекрестно реагирующие с идиотипами антител. В случае, когда идиотипическая сеть индуцируется гормонами или нервными медиаторами, идиотипическая регуляция "смыкается" с нейроэндокринной и влияет на продукцию как антител, так и гормонов [1,3,5,6,8].

### *2.3. Межсистемная регуляция иммунного ответа*

В ходе иммунного ответа запуск в работу многочисленного ряда только внутрисистемных факторов регуляции нередко оказывается недостаточным для поддержания гомеостаза. Следом, иногда очень быстро, в регуляторный каскад событий включаются практически все гомеостатические системы

регуляции, в том числе эндокринная и нервная. Нервная и эндокринная системы участвуют в регуляции обмена веществ, в защите организма от химических, физических и других факторов. Иммунная система направлена главным образом против чужеродных биологических агентов, к которым нет рецепторов у нервной и эндокринной систем. Нервная, эндокринная и иммунная системы регуляции выступают, с одной стороны, как самостоятельные, а с другой - как тесно взаимосвязанные системы. От того, как станут взаимодействовать эти регулирующие механизмы, будет зависеть в значительной мере и величина конкретного ответа иммунной системы на конкретный антиген: будет ответ нормальным, сниженным (при иммунодефиците) или даже повышенным (перед развитием аллергии).

Имеются многочисленные факты, свидетельствующие о существовании взаимосвязи трех главных систем регуляции. Прежде всего, это наличие хорошо развитой симпатической и парасимпатической иннервации центральных и периферических лимфоидных органов и рецепторов к нейромедиаторам и гормонам как в лимфоидных органах, так и на отдельных иммунных лимфоцитах (к катехоламинам, холинэргическим веществам, нейро- и миелопептидам). Известно, что не только воздействие со стороны нейроэндокринной системы влияет на развитие иммунного ответа, но и изменение функциональной активности иммунной системы (сенсibilизация, стимуляция выработки лимфокинов, монокинов) приводит к характерным сдвигам электрофизиологических показателей нейрональной активности.

В центральной нервной системе и в железах внутренней секреции имеются рецепторы к интерлейкинам, миелопептидам, гормонам тимуса пептидной природы и другим медиаторам иммунной системы, обладающим нейротропным действием. О существовании тесных функциональных взаимоотношений между нервной, эндокринной и иммунной системами говорит обнаружение в них общих гормонов и медиаторов. Например, в функционировании нервной системы существенная роль принадлежит нейропептидам - эндорфинам и энкефалинам, секретируемым некоторыми нейронами головного мозга. Эти же нейропептиды являются составной частью, действующим началом лейкоцитарного интерферона, миелопептидов костного мозга, тимозина, некоторых медиаторов Т-хелперов. Ацетилхолин, норадреналин, серотонин образуются в нервных клетках и

лимфоцитах, соматотропин в гипофизе и лимфоцитах. Интерлейкин-1 продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами. Его продуцентами также являются нейтрофилы, В-лимфоциты, нормальные киллеры, клетки нейроглии, нейроны головного мозга, периферические симпатические нейроны, мозговое вещество надпочечников.

В связи с общностью структуры многих медиаторов и рецепторов к ним в различных системах регуляции антиген в организме вызывает активацию не только иммунной системы, но и нервной и эндокринной, которые по принципу обратной связи могут усилить или ослабить иммунный ответ. Характер реактивности зависит от природы, иммуногенности реагентов (различных белков). Следует, однако, подчеркнуть, что нейроэндокринные факторы могут изменить лишь интенсивность ответной реакции (усиление или ослабление), но не специфичность иммунного ответа. Модулирующее влияние на иммунную систему возможно через холин- и адренергические волокна и окончания в лимфоидных органах, а также через функциональные специализированные рецепторы к медиаторам и гормонам на лимфоидных клетках, то есть это влияние возможно как в индуктивную (за счет увеличения количества антителообразующих клеток), так и в продуктивную (за счет увеличения синтеза антител, без увеличения количества антителообразующих клеток) стадии иммунного ответа. В частности, холинотропные препараты резко увеличивают образование антител без увеличения количества плазматических клеток, а атропин снимает этот эффект.

Иммунная и нервная системы, каждая из которых решает на своем уровне специфические задачи, способны тесно и равноправно интегрировать друг с другом в выполнении общих целей, среди которых наиболее значимой является адаптация организма [16].

Комплекс нейроэндокринных факторов потенцирует иммунный ответ в адаптационную стадию стресса. При длительном же действии стрессора происходит угнетение иммунного ответа, как специфического, так и неспецифического. При глубоком стрессе, а также при применении высоких доз гормонов, обладающих иммуносупрессорным действием (гидрокортизон и др.), при различных заболеваниях, пересадке органов и тканей резко уменьшается популяция Т-киллеров, что в десятки и сотни раз повышает риск возникновения злокачественных опухолей.

Имеются наблюдения [17], что под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (химических, биологических и физических) возможно истощение компенсаторных, адаптационных возможностей нервной системы, в том числе и при длительном, чрезмерном поступлении информации от иммунной системы. Это может способствовать нарушению нервной регуляции иммунологических функций и, как следствие, усилению "автономности" иммунной системы, нарушению ее функций иммунологического контроля, регулирования пролиферации и дифференцировки клеток различных тканей и риска опухолевого роста в этих тканях, повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям, нарушению процессов оплодотворения.

Приведенные выше факты указывают на то, что нормальное функционирование иммунной системы возможно лишь при нормальном функционировании нервной и эндокринной систем регуляции и при тесном их взаимодействии с иммунной системой.

Формирование нейроэндокринноиммунных взаимодействий закладываются уже в раннем онтогенезе. Большинство млекопитающих рождаются с примерно одинаковой степенью зрелости иммунной и нервной систем. Центральным звеном, координирующим нейроэндокринноиммунное взаимодействие, является гипоталамо-гипофизарная система, осуществляющая в пренатальном онтогенезе не только регуляторную, но и морфогенетическую функции, контролируя созревание иммунной системы и включение ее в регуляцию иммунологических функций. В частности, выраженность эндокринной функции гипофиза плода коррелирует с массой тимуса и созреванием в нем лимфоцитов [18].

В постнатальный период завершается формирование нейроэндокринно-иммунных взаимодействий, и для сохранения динамического гомеостаза (в том числе иммунного) в организме животных нервная, иммунная и эндокринная системы объединяются в общую нейроиммунноэндокринную систему, в которой они взаимодействуют по принципу взаимной регуляции, осуществляемой нейромедиаторами, нейропептидами, трофическими факторами, гормонами, цитокинами через соответствующий рецепторный аппарат. Уникальность иммунной системы состоит в том, что она может участвовать во взаимной регуляции не только путем продуцирования молекул цитокинов, гормонов и антител, но и непрерывной циркуляцией подвижных элементов этой системы – иммунокомпетентных лимфоцитов и вспомогательных

(макрофагов и других) клеток. Клетки иммунной системы могут одновременно выполнять рецепторные, секреторные и эффекторные функции и, обладая подвижностью, мобильно осуществлять свою сенсорную, регуляторную и защитную роль в то время и в том месте организма, когда, где и с какой интенсивностью это требуется. Интенсивность и продолжительность иммунного ответа определяются как иммунной, так и другими системами регуляции.

У взрослых животных в реакцию организма на внедрение антигена вовлекаются гипоталамус, гиппокамп, амигдала; холинергические, норадренергические, серотонинергические, дофаминергические нейроны некоторых других отделов мозга. Высшие отделы центральной нервной системы также способны влиять на состояние иммунной системы; в частности, показана возможность условно-рефлекторной стимуляции или угнетения иммунного ответа.

Ключевым звеном аппарата нервной регуляции иммунной системы является гипоталамус, а влияние других отделов мозга опосредуется гипоталамусом. Гипоталамус получает информацию о нарушении антигенного гомеостаза сразу же после внедрения иммуногена в организм, через различные нейротрансмиттерные и нейрогормональные системы, от рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток. Эти системы взаимосвязаны и дублируют активирующие и тормозящие нейрорегуляторные влияния на функции иммунологической защиты, что повышает надежность иммунорегуляторного аппарата и обеспечивает возможность компенсации нарушений отдельных его звеньев [19].

Гипоталамус участвует в регуляции иммунного ответа через симпатическую и парасимпатическую иннервацию органов иммунной системы, а также посредством продукции нейрогормонов (либеринов и статинов), стимулирующих или ингибирующих синтез гормонов в аденогипофизе. Известны регуляторные "оси":

- гипоталамус-гипофиз-тимус;
- гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа;
- гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников;
- гипоталамус-гипофиз-половые железы.

Через эти "оси" гипоталамус влияет на синтез гормонов соответствующих желез, а через них – на иммунную систему.

Центральные и периферические органы иммунной системы иннервируются холинергическими, норадренергическими, серотонинергическими проводящими путями и пептидергическими

волокнами, содержащими метэнкефалин, субстанцию Р и другие нейропептиды.

Нервные окончания в тимусе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и других лимфоидных органах приближаются к лимфоцитам на расстояния, сравнимые с таковыми для контактов с мышечными и сосудистыми клетками. Лимфоциты и макрофаги вступают в непосредственный контакт с нервными волокнами и своими собственными рецепторами воспринимают нейрорегуляторные влияния [5].

Регуляторные факторы могут проникать в лимфоидные органы и гуморальным путем. Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и их предшественники могут вступать в контакт с гуморальными регуляторными факторами, так как имеют рецепторы ко многим нейромедиаторам, нейропептидам, нейрогормонам и гормонам эндокринных желез. Так, например, известно, что Т-лимфоциты и В-лимфоциты имеют рецепторы к норадреналину, адреналину, ацетилхолину, серотонину, вазопрессину, глюкокортикоидам,  $\beta$ -эндорфину, фактору роста нервов, тиротропину; ЕК-клетки – к  $\gamma$ -эндорфину, норадреналину; макрофаги – к норадреналину, адреналину, субстанции Р,  $\beta$ -эндорфину, глюкокортикоидам. Количество рецепторов, экспрессированных на поверхности лимфоцитов и макрофагов, резко повышается при активации лимфоцитов антигеном. Например, у стимулированных антигеном макрофагов экспрессируется до 40 тысяч рецепторов, связывающих кортикостероиды.

Присоединение соответствующего лиганда к рецепторам стимулирует в клетках иммунной системы комплекс циклазных ферментов, которые включают последующие, характерные для каждого типа клеток, внутриклеточные процессы.

Для функционирования иммунной системы исключительно важное значение имеет уровень секреции пептидных гормонов (тимозин, тимолин, Т-активин и др.) эпителиальными клетками тимуса; их уменьшение в крови снижает способность Т-лимфоцитов к активации (в частности, к выработке ИЛ-2) и, как следствие, к снижению интенсивности иммунного ответа. Секрецию тимусных гормонов стимулируют прогестерон, соматотропин, пролактин; подавляют – глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены. Ацетилхолин и холинергические стимулы в тимусе способствуют пролиферации и миграции тимоцитов, а сигналы, принимаемые

$\beta$ -адренорецепторами, подавляют пролиферацию лимфоцитов и повышают их дифференцировку.

Медиаторы вегетативной нервной системы и гормоны могут оказывать действие, подобное действию на тимус, на иммунную систему в целом, а именно: холинергические стимулы активируют иммунную систему, а адренергические – угнетают. Тироксин усиливает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов; инсулин – пролиферацию Т-клеток;  $\alpha$ -эндорфин стимулирует гуморальный иммунный ответ;  $\beta$ -эндорфин стимулирует клеточный и подавляет гуморальный иммунный ответ. Кортикостероиды индуцируют апоптоз тимоцитов и других покоящихся лимфоцитов, особенно в стадии отрицательной селекции, снижают секрецию цитокинов и гормонов тимуса; кортикотропин снижает количество лимфоцитов в циркуляции и их функциональную активность; катехоламины (адреналин и норадреналин) подавляют пролиферацию и усиливают дифференцировку лимфоцитов (особенно Т-хелперов) и их миграцию в лимфатические узлы.

Гормоны и цитокины, образующиеся в тимусе и в отдельных клетках иммунной системы в свою очередь могут оказывать влияние на активность эндокринной и нервной систем. Изменения электрической активности гипоталамических структур, наступающие после поступления антигена в организм, сохраняются на протяжении всего периода индуктивной и продуктивной фаз иммунного ответа, с изменением ультраструктуры нейронов, синапсов, астроцитов, уровней окситоцина, вазопрессина, дофамина, норадреналина, серотонина в различных отделах мозга. Гормон тимуса тимопоэтин и ИЛ-2, продуцируемый фагоцитами, В-лимфоцитами, ЕК-клетками, усиливают секрецию глюкокортикоидов, тем самым ограничивая (подавляя) иммунный ответ.

В осуществлении взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем регуляции по поддержанию динамического, в том числе иммунного, гомеостаза важная роль принадлежит опиоидным пептидам, в секреции которых принимают участие клетки всех трех основных систем регуляции.

Нейроны, иммунокомпетентные клетки, клетки гипофиза и некоторых других эндокринных желез не только синтезируют идентичные физиологически активные вещества, но и имеют идентичные к ним рецепторы. Так, например, в костном мозге, тимусе, селезенке, стимулированных Т-лимфоцитах (в том числе

в Т-хелперах), в макрофагах обнаружен подверженный регуляции ген проопиокортина, идентичный гену некоторых секреторных клеток гипофиза, а также отражающая его структуру мРНК. Как известно, из проопиокортина, состоящего из 134-х аминокислотных остатков, при ограниченном протеолизе образуются кортикотропин (АКТГ), в состав которого входят 39 аминокислотных остатков, и  $\beta$ -липотропин, насчитывающий у свиньи и овцы 91 аминокислотный остаток [20]. У свиньи и овцы молекулы  $\beta$ -липотропина, хотя и имеют одинаковое количество аминокислотных остатков, существенно различаются в последовательности аминокислот. Однако последовательности аминокислот с 61 по 91 у всех исследованных видов животных и у человека одинаковы, и при специфическом протеолизе  $\beta$ -липотропина из них образуются (в ткани мозга, аденогипофизе, иммунокомпетентных клетках, макрофагах) биологически активные пептиды, обладающие опиатоподобным действием: метэнкефалин (61-65),  $\alpha$ -эндорфин (61-76),  $\gamma$ -эндорфин (61-77),  $\delta$ -эндорфин (61-79),  $\beta$ -эндорфин (61-91). Все они принимают участие (как медиаторы) в нейроэндокринноиммунных взаимодействиях и, подобно морфину, снимают болевые ощущения.

Суммарная активность синтезируемых в лимфоидной системе опиоидов сравнима с активностью наиболее интенсивного их продуцента – гипофиза, причем процессинг проопиокортина в гипофизе и лимфоцитах осуществляется одинаковым образом.

Эффект от взаимодействия какого-либо из опиоидных пептидов с рецепторами различных клеток может быть различным, в зависимости от того, на какой ответ запрограммирована та или иная клетка при активации данного рецептора. Например,  $\beta$ -эндорфин нейронального, костно-мозгового, лимфоцитарного происхождения (независимо от происхождения), связываясь с опиоидными рецепторами центральной нервной системы, оказывает анальгетический эффект, а воздействуя на лимфоциты  $\beta$ -эндорфин вызывает (в зависимости от дозы) изменение величины иммунного ответа, активирует ЕК-клетки, повышает синтез ИЛ-2 и модулирует его экспрессию на Т-лимфоцитах, а также стимулирует хемотаксис макрофагов и других лейкоцитов. В свою очередь ИЛ-1 и ИЛ-2 повышают экспрессию генов про-опиокортина в клетках гипофиза и секрецию ими  $\beta$ -эндорфина [19].

Помимо опиоидных пептидов, в осуществлении нейроэндокринноиммунных взаимодействий принимают участие, как указано

выше, и другие биологически активные вещества, в том числе ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин, гипоталамические либерины, соматотропин, кортикотропин, нейротензин, вазопрессин, интерлейкины и другие. Гормон тимуса тимозин воспринимается нейрональными структурами, вызывая у животных изменение поведенческих реакций; стимулирует активность регуляторных систем гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, гипоталамус-гипофиз-гонады; в гипофизе стимулирует секрецию эндорфинов; в иммунной системе – иммунный ответ.

О несомненности взаимосвязи иммунной системы с нервной и эндокринной свидетельствуют и новейшие факты, приводимые Р.М.Хаитовым и соавт. [8]. В частности, лимфоциты общаются со всеми остальными тканями и друг с другом не иначе, как мигрируя сквозь стенки сосудов, то есть функционирование системы лимфоцитарного иммунитета зависит от состояния кровеносной системы. В то же время известно, что проницаемость кровеносных сосудов регулируется (управляется) не только нервной и эндокринной системами, но и цитокинами, продуцируемыми лимфоцитами и вспомогательными клетками как в норме, так и (особенно выражено) при ответной воспалительной реакции на внедрение в организм чужеродных агентов. Известно также, что при нормальном иммунном ответе на суперантигены (энтеротоксины А и В стафилококка) цитокин  $TNF_{\alpha}$  (фактор некроза опухолей), продуцируемый Т-лимфоцитами (хелперами) после связывания антигена, гуморальным путем достигает гипоталамуса, в котором имеются рецепторы для  $TNF_{\alpha}$ . При этом стимулируется продукция в гипоталамусе кортиколиберина, с последующим повышением секреции кортикотропина в гипофизе и, соответственно, кортикостероидов в коре надпочечников, то есть происходит межсистемная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего индуцируется апоптоз (запрограммированная гибель) активированных суперантигенами лимфоцитов и "остановка" деструктивного компонента иммунного ответа. Адреналэктомизированные животные при их иммунизации теми же суперантигенами погибают при явлениях разлитых воспалительных процессов, индуцируемых цитокинами активированных лимфоцитов. Аналогичная внутрисистемная индукция апоптоза тимоцитов (до 95-99%) при их развитии и селекции в тимусе происходит при участии кортикостероидов, синтезируемых эпителиальными клетками тимуса.

Межсистемная связь иммунной системы с другими интегрирующими системами прослеживается и во время беременности, когда самка не отторгает не только аллогенный плод, но и тканевый трансплантат самца-отца. Однако этот трансплантат отторгается сразу же после прекращения беременности. Данный феномен природный, достоверный, хотя его молекулярные механизмы еще не известны [8].

Таким образом, нервная, эндокринная и иммунная системы взаимодействуют по принципу взаимной регуляции, которая обеспечивается комплексом взаимосвязанных механизмов, в том числе участием дублирующих факторов регуляции. Эти механизмы регуляции действуют на клеточном, системном и межсистемном уровнях, обеспечивая высокую степень надежности нейроэндокринноиммунных процессов регуляции.

В то же время высокий уровень реактивности всех систем регуляции и сложность организации их аппарата являются факторами риска развития иммунологических, неврологических и эндокринных расстройств, так как при патологии одной системы повышается риск расстройства и других систем. В частности, нарушения нейроэндокринных механизмов регуляции могут играть важную роль в патогенезе иммунологических расстройств, а иммунологические механизмы могут участвовать в патогенезе нервных и эндокринных болезней. При срыве компенсаторных механизмов может возникнуть сочетанная патология нервной, эндокринной и иммунной систем, независимо от первичной локализации патологического процесса в той или иной системе [19].

### **§ 3. Возможные пути повышения резистентности организма человека и животных**

Появление новых физических (радиация), химических (гормоны, антибиотики, пестициды, диоксины) и биологических (ВИЧ-инфекция, прионы) факторов, в том числе антропогенного характера, оказывающих влияние как на патогенность микроорганизмов (стимулируя или ослабляя ее), так и на резистентность человека и животных (стимулируя или ослабляя естественную резистентность и специфический иммунитет), нередко приводит к модификации состояния иммунной системы, вызывая иммунодефицитные, аутоиммунные и аллергические состояния.

Развитию иммунодефицитных состояний и других нарушений иммунной системы способствуют недостаток или отсутствие инсоляции, полноценного питания, двигательной активности, антисанитарное состояние помещений, водоемов, а у человека, кроме того, наличие вредных привычек и обычаев (курение, алкоголизм, наркомания и др.). При этом в процессе профилактики и лечения различных заболеваний нередко наблюдают достаточно низкую эффективность химиотерапевтических препаратов и других традиционных методов лечения, что чаще всего связывают с низкой иммунологической реактивностью организма человека и животных.

В связи с этим возникает необходимость в более широком использовании уже имеющихся и разработке новых различных приемов и средств, способных стимулировать защитные силы организма животных, причем особого внимания заслуживает использование генетических и фенотипических факторов, а также неспецифических и специфических иммуномодуляторов.

### *3.1. Использование генетических факторов*

Существуют зависимые от генотипа видовые, популяционные, индивидуальные проявления естественной резистентности животных.

Специфический иммунитет по наследству не передается, но существует зависимость от генотипа интенсивности иммунного ответа на различные антигены. При этом гены иммунного ответа (I $\gamma$ -гены) наследуются по доминантному типу и поэтому при скрещивании между собой гетерозиготных высоко- и низкорезистентных животных получают более высокорезистентное (на определенный антиген) потомство. Для повышения иммунореактивности животных используют как традиционные методы селекционной работы (выведение линий и пород животных с высоким иммунологическим статусом), так и более современные (методы трансплантации эмбрионов от двух и более родительских пар, клонирование высокопродуктивных и одновременно высокорезистентных животных). Перспективно использование методов введения генетического материала (микроинъекции фрагментов ДНК) в эмбрионы животных на ранних стадиях развития, в том числе создание трансгенных животных, устойчивых к инфекционным заболеваниям.

### *3.2. Использование фенотипических факторов*

В пределах нормы реакции данного генотипа животного на конкретный антиген возможно фенотипическое (модификационное) изменение иммунной реактивности животного под влиянием факторов внешней среды и путем антропогенного воздействия.

От качества питания, особенно от содержания в пище достаточного количества незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, минеральных веществ, витаминов, ее калорийности в значительной мере зависит величина иммунного ответа на инфекцию и другие чужеродные агенты.

Пластические и энергетические компоненты пищи необходимы для обеспечения непрерывно протекающих в организме процессов пролиферации, дифференцировки клеток иммунной системы, синтеза антител, медиаторов, рецепторов иммуноактивных веществ, участвующих в иммунном ответе. При этом важно учитывать не только общую питательность рациона, но и его качественный состав.

Незаменимые аминокислоты необходимы для синтеза состоящих из аминокислот антител, цитокинов, компонентов комплемента, лизоцима, интерферона, различных ферментов.

Полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), будучи незаменимыми (неспособными синтезироваться в организме животных), обеспечивают нормальное функционирование клеточных мембран (входя в их состав), а продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся в тучных и других клетках, являются активными участниками местной воспалительной реакции, направленной на устранение патогена.

Для предотвращения иммунодефицитов и нарушения механизмов регуляции иммунного ответа необходимо наличие в пище всех витаминов и особенно тех, которые не синтезируются в организме. В частности, витамин А (ретинол), являясь прогормоном, после превращения в организме в гормон – ретиноевую кислоту, оказывает влияние на эпителизацию слизистых оболочек и кожи, стимулирует синтез антител и компонентов мембран, тем самым участвуя в повышении устойчивости организма к различным патогенам. Витамин Д (кальциферол), превращаясь в организме человека и животных в гормон – кальцитриол, подавляет активность  $T_x1$ -лимфоцитов, принимает участие в стимуляции макрофагов (макрофаги имеют

рецепторы для кальцитриола), индуцирует синтез белков, регулирующих транспорт кальция, необходимого для нормального функционирования клеток, в том числе участвующих в иммунном ответе. Витамин Е (токоферол) стабилизирует мембраны клеток, в том числе фагоцитов, предотвращая окисление входящих в их состав непредельных жирных кислот и витамина А, и, возможно, участвует в регуляции биологического окисления и синтеза белка в клетках. Для процессов пролиферации клеток иммунной системы необходимы витамин В<sub>6</sub> и фолиевая кислота, для процессов биологического окисления и синтеза АТФ – витамины, никотиновая кислота, рибофлавин и др. Индуктором интерферона и одним из антиоксидантов является аскорбиновая кислота.

Для нормального функционирования клеток, участвующих в иммунном ответе, необходимы также различные макро- и микроэлементы и особенно кальций, железо, медь, селен, цинк.

При несоблюдении правил гигиены и санитарии за счет выделений потовых и сальных желез, скопления грязи, возможно создание условий для развития условно патогенных микроорганизмов (УПМ) на поверхности кожи, процессов гниения, расчесов кожи с нарушением механических и химических факторов защиты и "открытием" так называемых "ворот для инфекции". При этом возможно поступление УПМ в пищеварительный тракт, изменение в нем микробиоценоза и возникновение различных заболеваний.

### *3.3. Иммуномодулирующая профилактика и терапия*

#### *3.3.1. Использование неспецифических иммуномодуляторов*

В связи с тем, что иммунологические нарушения развиваются одновременно с нарушениями клеточного метаболизма и возникновением ряда патологических процессов, которые нормализуются под влиянием неспецифических иммунокорректоров, в последние годы для устранения иммунологических расстройств все более широко используются препараты общего действия [14].

Иммуномодуляторы, как правило, не влияют на неизменные иммунологические показатели и редко используются самостоятельно, а чаще всего дополняют традиционную этиотропную терапию.

Различают три основных класса иммуномодуляторов:

1. Эндогенного происхождения – пептиды тимуса, костного мозга, селезенки, цитокины и др.

2. Экзогенные природные – микробного (экстракты бактериальных гликопротеинов, липополисахаридные комплексы, лизаты бактерий, лиофилизированная смесь бактерий, бактериальные рибосомы, живые микобактерии – БЦЖ) или растительного происхождения (элеутерококк, женьшень, лимонник, корень солодки, фитонциды и др.).

3. Экзогенные синтетические – синтетические аналоги нуклеиновых кислот, гормонов, полиэлектролиты, левамизол, дибазол, ликопид, полиоксидоний и др.

В качестве мишеней неспецифических иммуномодуляторов могут быть стволовые клетки, В- и Т-лимфоциты, клетки иммунологической памяти, антитела.

Наиболее физиологичными регуляторами гомеостатических процессов, в том числе в иммунной системе, являются эндогенные биорегуляторы – олигопептиды, синтезируемые лимфоцитами и вспомогательными клетками иммунной системы (Т-активин, тималин, тимозин, В-активин, интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и др.). Эндогенные иммуномодуляторы рассматриваются как наиболее перспективные терапевтические средства в регуляции иммунитета, воспаления, некоторых других функций организма [7], они могут быть использованы с целью профилактики и лечения дефектов иммунной системы, в соответствии с выполняемыми ими в организме функциями.

### *3.3.2. Использование специфических и комплексных иммуномодуляторов*

Для специфической профилактики и лечения используют иммунизацию животных и человека – активную (введение вакцины или анатоксина), пассивную (введение сыворотки и антител), а также пассивно-активную (вначале вводят сыворотку, а затем вакцину). Вакцинопрофилактика по сравнению с пассивной иммунизацией обеспечивает защиту на более длительный срок.

В последние годы появились комплексные препараты, объединяющие в себе свойства вакцины и неспецифического стимулятора. Такими свойствами обладают рибомунил

(ассоциация рибосом основных возбудителей респираторных инфекций и мембранных фракций – бактериальных гликопротеинов) и вакцины, созданные на основе синтетического иммуномодулятора полиоксидония. В частности, в Институте иммунологии РАМН создан гриппол – препарат, в котором белки-антигены всех вариантов вируса гриппа соединены в одну молекулу с полиоксидонием [8]. Гриппол вызывает более мощный иммунный ответ организма на вирус гриппа по сравнению с обычными противогриппозными вакцинами.

Весьма перспективна возможность профилактики иммунодефицитов у новорожденных путем введения иммуномодуляторов (Т- и В-активинов, вакцин, в том числе поливалентных, сывороток, бактериофагов) беременным животным, что повышает уровень специфических антител и неспецифических факторов в крови и молозиве привитых (в том числе вакцинированных) животных, а также использование для профилактики острых кишечных заболеваний и дисбактериозов новорожденных поливалентных (против различных, наиболее распространенных возбудителей болезней) бактериофагов, гипериммунных сывороток, препаратов лактобактерий и др.

Однако следует иметь в виду, что в последние десятилетия возникли и получили эпидемическое распространение новые заразные болезни, прежде всего, *ретровирусные* (СПИД, вызываемый ВИЧ-инфекцией) и *прионные* – трансмиссивные губкообразные энцефалопатологии (у человека – болезнь Крейтцфельда и летальная семейная бессонница, у крупного рогатого скота – “коровье бешенство”, у овец и коз – скрепи, у оленей и лосей – хроническая изнуряющая болезнь), которые в настоящее время относят к неконтролируемым медициной, то есть неизлечимым, прогрессивно ослабляющим жизнеспособность человека и животных [8]. Против них не создано средств иммунотерапии и иммунопрофилактики и нет эффективных лекарственных средств.

В частности, все прионные болезни характеризуются длительным инкубационным периодом (“медленные инфекции”), отсутствием специфического иммунного ответа, 100% летальностью [5,8,21,22,23]. Возбудителем прионных болезней является не вирус и не бактерия, а безнуклеиновый низкомолекулярный инфекционный прионный белок (ИПБ), основная масса которого локализована в продолговатом мозгу и не выделяется за его

пределы в достаточных для обнаружения количествах (потому прижизненная диагностика прионных болезней отсутствует). ИПБ является посттрансляционно модифицированной изоформой нормального прионного белка клеточной поверхности, участвующего в передаче нервного импульса из центральной нервной системы в периферические органы.

ИПБ превращает нормальный прионный белок (НПБ) в себе подобный ИПБ при непосредственном контакте. Одна молекула ИПБ, вступая в контакт с молекулой НПБ, перестраивает ее путем деспирализации двух (из четырех) доменов – без изменения первичной структуры полипептидной цепи, в связи с чем ИПБ иммунологически неотличим от НПБ. В последующем процесс образования молекул ИПБ (путем перестройки новых молекул НПБ) лавинообразно нарастает (хотя и медленно) и через 5-30 лет завершается летальным исходом.

ИПБ очень стоек и теряет активность лишь при 600°C сухого тепла или 134°C влажного автоклавирования в течение часа; в формалине сохраняет инфекционность несколько лет. Прионные белки животных различных видов и человека хотя и специфичны, но обладают высокой степенью гомологии, и поэтому прионные болезни передаются от животных человеку.

Россия признана свободной от губчатого энцефалита крупного рогатого скота, по данным исследований, в 40 субъектах РФ [21].

Рыба, домашняя птица, свинина считаются безопасными в отношении прионов, так как до последнего времени не зарегистрировано ни одного случая заболевания губчатой энцефалопатией рыб, домашней птицы (кур, гусей, уток, индеек) и свиней [23].

В связи с тем, что не исключена возможность поступления "прионного" мяса (говядины, баранины) из-за рубежа, и учитывая отсутствие средств иммунопрофилактики и терапии ВИЧ-инфекции и прионных болезней, человеку остается лишь единственная возможность [8] – ментальная поведенческая защита (избегать контакта с зараженными лицами и объектами, личная гигиена, стерилизация инструментов).

Таким образом, необходимыми условиями для повышения резистентности человека и животных против генетически чужеродных агентов являются полноценное питание, соблюдение правил гигиены, режима дня, достаточная двигательная актив-

ность, отказ от вредных привычек у человека, использование неспецифических иммуномодуляторов, а также специфической активной и пассивной иммунизации. При некоторых заболеваниях человеку доступна лишь личная – ментальная – защита.

## ГЛАВА ПЯТАЯ

---

### УПРАВЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Постоянная необходимость в приспособлении организма к изменяющимся условиям среды требует адекватной регуляции функций различных физиологических систем. Управление функциями многоклеточных организмов происходит на основе тесной интеграции нервной и гуморальной регуляции. Благодаря такой интеграции реализуются механизмы *саморегуляции* различных физиологических функций, направленные на поддержание постоянства гомеостатических констант.

Общие принципы управления физиологическими функциями в наиболее полной форме раскрыты выдающимся отечественным учёным П.К. Анохиным в его теории функциональных систем [1] и подробно рассматриваются в общем курсе физиологии человека и животных. Вместе с этим в механизмах регуляции любой физиологической системы обнаруживаются индивидуальные особенности. Настоящая глава посвящена характеристике основных механизмов регуляции наиболее важных физиологических систем.

#### § 1. Кровообращение

##### *1.1. Регуляция системной гемодинамики*

Основные регуляторные механизмы системной гемодинамики направлены на поддержание в сосудах градиента давления, необходимого для обеспечения нормального кровотока. Это осуществляется в первую очередь путем сочетанных изменений общего периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса. Другая группа адаптивных механизмов направлена на изменение соотношения емкости сосудов и объема циркулирующей крови; от этого соотношения зависит статическое давление крови.

По скорости развития механизмы регуляции системного кровообращения подразделяют на:

- механизмы кратковременного действия;
- механизмы промежуточного действия;
- механизмы длительного действия.

К механизмам *кратковременного действия* относятся, в частности, рефлекс с барорецепторов (синоним: прессорецепторы) артериальных сосудов и сердца, хеморецепторные рефлекс, рефлекс на ишемию центральной нервной системы. Поскольку эти механизмы описаны в учебниках физиологии, мы считаем возможным не останавливаться подробно на их характеристике. Они отличаются высокой интенсивностью. В то же время эти механизмы непродолжительны, а при постоянном раздражении соответствующих рецепторов либо значительно ослабевают, либо полностью исчезают.

К *промежуточным* регуляторным механизмам относятся изменения трансапиллярного обмена, релаксация сосудистой стенки, ренин-ангиотензиновый механизм. Изменения трансапиллярного обмена зависят от артериального и венозного давления. Повышение давления вызывает увеличение фильтрации жидкости в интерстициальное пространство и снижение объема циркулирующей крови. Это приводит к снижению артериального давления.

Релаксация сосудистой стенки особенно хорошо выражена в емкостных сосудах. Данная реакция возникает при изменении объема циркулирующей крови: его увеличение приводит к повышению давления. Однако этому повышению давления в определенной степени препятствует релаксация сосудистой стенки. При уменьшении объема циркулирующей крови возникает обратная реакция.

Ренин-ангиотензиновая система активируется при снижении кровоснабжения почек любой этиологии, когда из них в кровь высвобождается фермент ренин. Этот фермент в крови взаимодействует с ангиотензином, который последовательно превращается в ангиотензин I и ангиотензин II. Последний обладает сильнейшим прямым сосудосуживающим действием на артерии.

Для развития промежуточных регуляторных реакций требуются минуты, а до их максимального развития проходят часы.

К механизмам *долговременной* регуляции гемодинамики относят механизмы, влияющие на соотношение между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудов. В число таких

механизмов, в частности, входят почечная регуляция объема жидкости, гормональные эффекты вазопрессина (антидиуретического гормона) и альдостерона.

В целом важно заметить, что ни один из перечисленных механизмов регуляции не управляет каким-либо одним показателем гемодинамики. Практически все они либо прямо, либо косвенно в различной степени влияют на сердечный выброс, общее периферическое сопротивление сосудов, емкость сосудов и объем циркулирующей крови. Постоянство важнейших показателей гемодинамики обеспечивается тремя "линиями обороны", различающимися по времени начала и длительности действия:

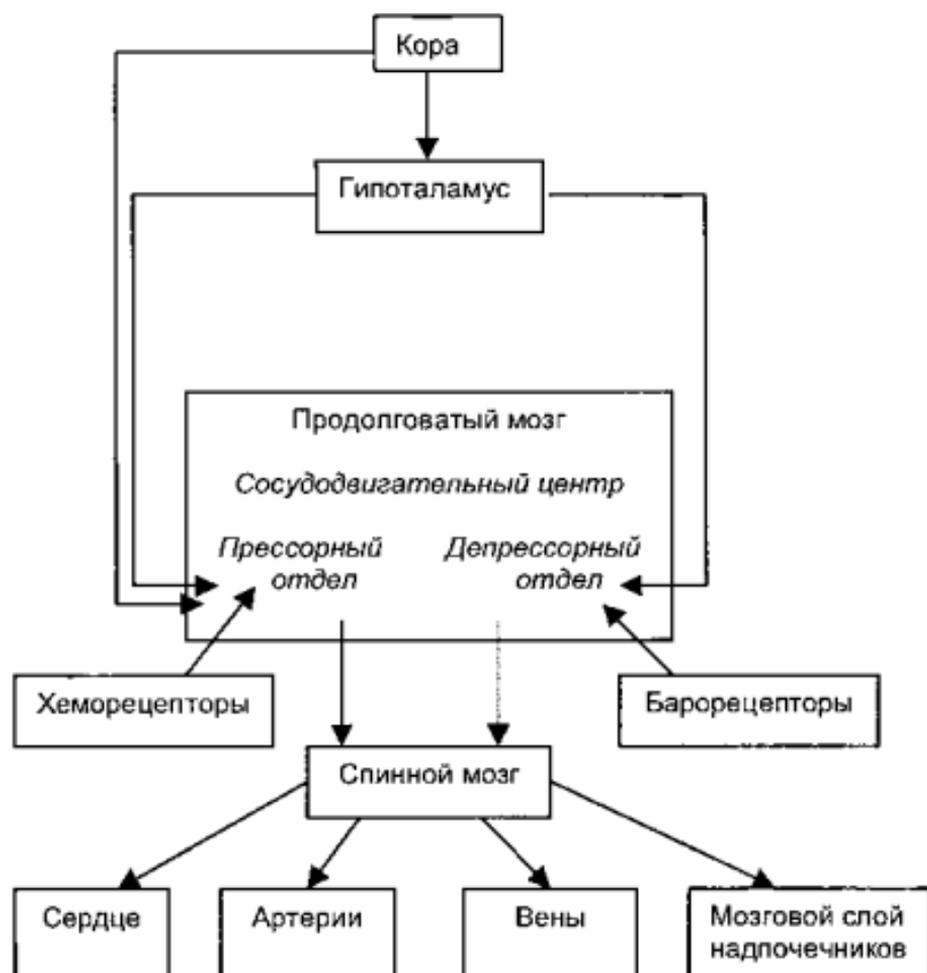
- 1) сердце и сосуды рефлекторно приспособляются к имеющемуся объёму циркулирующей крови;
- 2) изменяется соотношение между объёмом внутрисосудистой и межклеточной жидкости;
- 3) начинает действовать рефлекторная и нейрогуморальная регуляция выведения воды и электролитов почками.

Важнейшую роль в регуляции системной гемодинамики играют центральные механизмы, в которых участвуют структуры всех уровней ЦНС. Выделяют четыре уровня центральной регуляции кровообращения (рис. 5.1). Среди них важнейшим является стволовой уровень [12].

*Спинномозговые центры.* Если перерезать спинной мозг на уровне шейных сегментов, закономерно возникает резкое падение артериального давления. Однако приблизительно через неделю восстанавливается уровень артериального давления, близкий к нормальному. Если в этот момент происходит умеренная кровопотеря, то она компенсируется так же успешно, как и у нормальных животных. Эти приспособительные реакции осуществляются симпатическими нейронами боковых рогов, составляющими спинномозговые центры регуляции давления. После пересечения спинного мозга эти нейроны выходят из-под влияния высших уровней регуляции артериального давления. По всей видимости, в нормальных условиях роль спинномозговых центров невелика.

*Стволовые центры.* В ретикулярной формации продолговатого мозга и моста расположены структуры, объединяемые в стволовые центры регуляции кровообращения. Анатомическое расположение этих структур уточняется. Регуляторные влияния стволовых центров передаются главным образом через изменения

тонуса симпатических сосудосуживающих нервов. Непосредственная регуляция тонуса этих нервов осуществляется сетью нейронов, расположенных главным образом в вентролатеральных отделах продолговатого мозга, – *сосудодвигательным центром*.



**Рис. 5.1.** Схема центральной регуляции кровообращения

В свою очередь тонус симпатических нервов постоянно меняется под влиянием потока афферентных импульсов от

рецепторов сердца и сосудов. Усиление этого потока вызывает снижение тонуса симпатических сосудосуживающих нервов и расширение сосудов, ослабление афферентного потока ведет к повышению тонуса вазоконстрикторов и к сужению сосудов. На функциональное состояние сосудодвигательных центров также влияют импульсы из бульбарного дыхательного центра, высших отделов ЦНС и различные потоки неспецифической афферентации. На уровне ствола мозга расположен и *сердечный центр*. Через симпатические нервы из данного центра на сердце передается стимулирующее влияние, а через парасимпатические – угнетающее.

*Гипоталамические центры.* Даже в состоянии физиологического покоя гипоталамус оказывает постоянное влияние на тоническую и рефлекторную деятельность стволовых центров. Эти влияния опосредованы стволовыми центрами.

Центры, расположенные в различных отделах гипоталамуса, могут оказывать на сердечно-сосудистую систему как стимулирующее, так и тормозное действие. В каудальных отделах гипоталамуса обнаружены “эрготропные зоны”, вызывающие повышение активности симпатической нервной системы. При этом возникает повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также расширение сосудов скелетных мышц и сужение сосудов в большинстве других органов. Физиологическая стимуляция “эрготропных зон”, в частности, происходит в состоянии тревоги, при котором организм готовится к таким поведенческим актам, как нападение, защита или бегство. В ростральных отделах гипоталамуса находятся “трофотропные зоны”, оказывающие тормозное действие на сердечно-сосудистую систему и вызывающие реакции, способствующие восстановлению резервов организма, в том числе потребление и переваривание пищи.

*Кора головного мозга.* В эксперименте раздражение многих участков коры сопровождается гемодинамическими реакциями. Наиболее выраженные влияния на кровообращение оказывают *моторные и премоторные зоны неокортекса*, а также структуры *палеокортекса, расположенные в области медиальной поверхности полушарий и базальных поверхностей лобных и теменных долей*.

Раздражение неокортекса вызывает преимущественно прессорные реакции, обычно сочетающиеся с тахикардией. Реже

наблюдаются депрессорные реакции, сопровождающиеся брадикардией. При раздражении двигательных зон коры, вызывающих сокращение определенных мышц, наступает увеличение кровотока именно в этих мышцах. Таким образом, кора мозга осуществляет сопряженную регуляцию двигательных реакций и соответствующих вегетативных изменений. Команды от коры к сердечно-сосудистой системе частично передаются через гипоталамус. Другая часть импульсов (вызывающих сужение сосудов) может проходить через средний мозг к стволовым центрам регуляции гемодинамики. Наконец, третий поток сосудосуживающих импульсов направляется по соседству с пирамидным трактом непосредственно в спинной мозг. Кроме этого, у многих видов животных от коры головного мозга начинаются нисходящие сосудорасширяющие пути. Они синаптически переключаются на уровне гипоталамуса и среднего мозга, откуда следуют в боковые рога спинного мозга.

Реакции, наблюдаемые при раздражении палеокортекса, отличаются большим разнообразием. Так, стимуляция передней части поясной извилины оказывает преимущественно депрессорный эффект, а воздействие на островок височной коры может сопровождаться как прессорными, так и депрессорными реакциями. Известно, что области палеокортекса, влияющие на функции сердечно-сосудистой системы, одновременно оказывают влияние на функции других систем, в частности, пищеварительной.

## *1.2. Регуляция регионального кровообращения*

Интенсивность локального кровотока имеет огромное значение для деятельности органов, так как она определяющим образом влияет на скорость поступления в них кислорода и питательных веществ. Регуляция регионального кровообращения осуществляется в соответствии со следующим главным принципом: чем интенсивнее метаболизм в данном органе, тем выше должна быть интенсивность кровотока в его сосудах.

Поскольку изменения площади просвета сосудов значительно сильнее влияют на кровоток, чем изменения давления, местный кровоток приспособляется к функциональным потребностям органов главным образом благодаря изменениям просвета сосудов. Эти изменения приводят к соответствующим изменениям сопротивления кровотоку.

Приспособительные изменения кровотока в периферических сосудах регулируются тремя группами механизмов: местными механизмами [18], нервными механизмами [13], гуморальными механизмами [13].

Соотношение этих групп механизмов значительно варьирует в различных органах, при этом, кроме их синергического действия, порой обнаруживается антагонистическое влияние на сосудистый тонус.

Местные регуляторные механизмы кровотока главным образом осуществляют *метаболическую* регуляцию периферического кровообращения. К факторам местной регуляции, вызывающим расширение сосудов, относятся недостаток кислорода, локальное повышение напряжения углекислого газа и концентрации водородных ионов, лактат, пируват и другие продукты метаболизма. Вазодилатация под влиянием метаболитов особенно выражена в интенсивно работающих мышцах. Особым механизмом местной регуляции, направленным на поддержание постоянства объемной скорости кровотока, независимо от уровня артериального давления, является *миогенная ауторегуляция*. Существование данного механизма описано в сосудах почек, головного мозга, сердца, печени, кишечника. Миогенная ауторегуляция заключается в сокращении гладких мышц сосудистой стенки при гипертензии и в их расслаблении – при гипотензии [11].

Нервная регуляция регионального кровообращения осуществляется вегетативной нервной системой. Вегетативные нервные волокна иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров. Сосудодвигательные нервы преимущественно относятся к симпатическому отделу вегетативной нервной системы; лишь в реализации отдельных сосудистых реакций принимают участие парасимпатические волокна.

Большинство симпатических волокон является адренергическими, они вызывают сужение сосудов. Эти волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, скелетных мышц, почек, брюшной полости. Согласно классическим представлениям, медиатором сосудосуживающих симпатических волокон является норадреналин, хотя недавно была доказана колокализация норадреналина в этих волокнах с нейропептидом Y и АТФ [10]. У некоторых видов животных (в частности, у кошек и собак) существуют особые холинергические симпатические волокна,

иннервирующие прекапиллярные сосуды скелетных мышц. Возбуждение этих волокон при сильных эмоциональных реакциях – ярости, страхе, защите - вызывает расширение артериовенозных анастомозов, метартериол или более крупных артерий. У человека существование подобных сосудорасширяющих симпатических волокон не доказано.

В гуморальной регуляции регионального кровообращения принимают участие многочисленные химические и гормональные факторы (брадикинин, каллидин, гистамин, ангиотензин II, вазопрессин и др.). К гормональным факторам, в частности, относятся гормоны мозгового вещества надпочечников - адреналин и норадреналин. Эти гормоны, циркулирующие в крови, обладают генерализованным действием на сосуды. В то время как норадреналин обладает мощным сосудосуживающим действием, адреналин способен оказывать на уровне сосудов разных областей как вазоконстрикторный, так и вазодилататорный эффект.

## § 2. Дыхание

Основным функциональным назначением системы дыхания является поддержание газового гомеостаза организма. Деятельность дыхательной системы направлена на поддержание оптимального уровня напряжения кислорода и углекислого газа, а также концентрации водородных ионов (рН) в крови и тканях в соответствии с интенсивностью окислительного метаболизма. Физиологические механизмы управления дыхательной системой обеспечивают надежное удовлетворение потребности организма в кислороде в различных условиях; при этом одновременно достигается максимальная экономичность энергозатрат.

В состав дыхательной системы входят:

- специфические хемо- и механорецепторы;
- афферентные волокна, осуществляющие передачу информации от этих рецепторов в центральную нервную систему;
- дыхательный центр;
- эфферентные волокна, передающие импульсы от дыхательного центра к мотонейронам дыхательных мышц и далее к самим дыхательным мышцам;
- дыхательные мышцы.

Перечисленные звенья дыхательной системы специфически взаимодействуют между собой (рис. 5.2). При этом разработка

функциональной схемы системы дыхания позволяет выделить в ее составе управляющую и управляемую части, а также два контура обратной связи: хеморецепторный и механорецепторный [7].

Основу управляющей части, анатомически локализованной на уровне продолговатого мозга, составляет дыхательный центр – нейронная сеть продолговатого мозга, осуществляющая генерацию и автоматическую регуляцию дыхательного ритма (автогенератор и механорегулятор). Кроме этого, в составе управляющей части различают хеморегулятор, получающий афферентацию от артериальных и центральных хеморецепторов и посылающий выходной сигнал к генератору дыхательного ритма. Для осуществления адекватных компенсаторно-приспособительных реакций управляющая часть использует информацию, поступающую к ней из супрабульбарных отделов центральной нервной системы: коры больших полушарий, варолиева моста, мозжечка, базальных ганглиев и др. [5]. С большинством этих структур дыхательный центр имеет двусторонние анатомические связи.

Сигналы, исходящие из дыхательного центра, поступают в управляемую часть дыхательной системы. Здесь они регулируют функцию вентиляторного аппарата. Работа дыхательных мышц определяет объем легочной вентиляции, газообмен в альвеолах и, следовательно, газовый состав артериальной крови.

Механорецепторный контур обратной связи предназначен для получения и передачи в дыхательный центр информации о степени растяжения легких и степени сокращения дыхательных мышц в каждый момент дыхательного цикла. Эта информация используется для управления работой дыхательных мышц и поддержания адекватного паттерна внешнего дыхания.

Хеморецепторный контур передает в управляющую часть информацию о напряжении кислорода и углекислого газа и концентрации водородных ионов в артериальной крови и внеклеточной жидкости мозга. Этот контур обратной связи начинается от периферических (артериальных) и центральных хеморецепторов. Сигналы от периферических хеморецепторов передаются в продолговатый мозг по волокнам блуждающих и языкоглоточных нервов. Центральные хеморецепторы дыхательной системы расположены в вентролатеральной области продолговатого мозга, ядрах срединного шва, голубом пятне и некоторых других структурах ствола мозга [18, 8, 15]. Особенности передачи информации в дыхательный центр от центральных хеморецепторов находятся в стадии изучения.

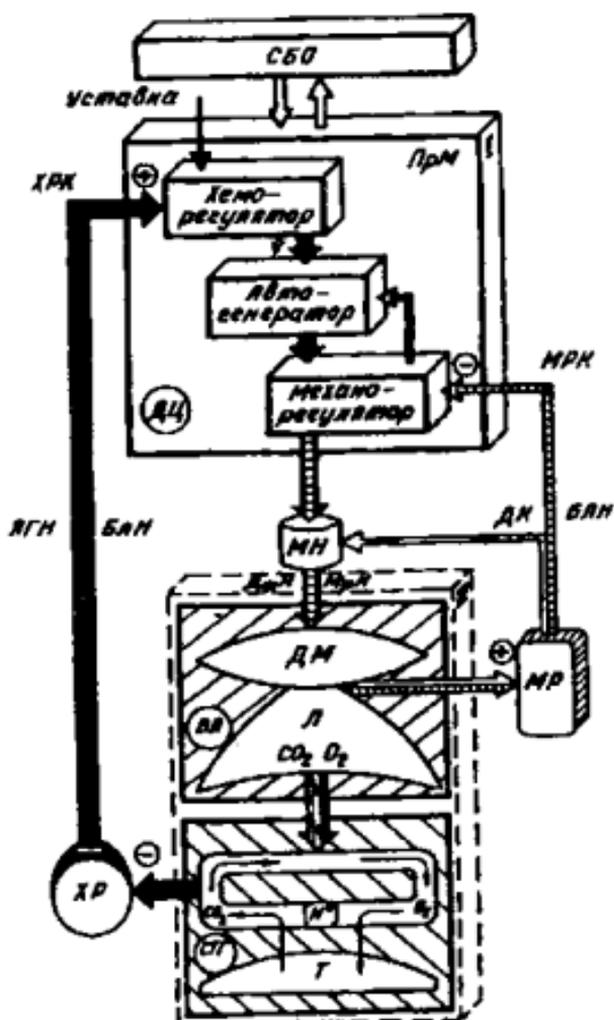


Рис. 5.2. Функциональная схема дыхательной системы [7]: I – управляющая часть; II – управляемая часть; БЛН – блуждающий нерв; ВА – вентиляционный аппарат; ДК – дорсальные корешки спинного мозга; ДМ – дыхательные мышцы; ДФН – диафрагмальный нерв; ДЦ – дыхательный центр; Л – легкие; МН – спинномозговые мотонейроны; МР – механорецепторы; МРК – механорецепторный контур; МрН – межреберные нервы; ГрМ – продолговатый мозг; СВО – супрабульбарные отделы ЦНС; СТГ – система транспорта газов кровью; Т – ткани организма; ХР – хеморецепторы; ХРК – хеморецепторный контур; ЯГН – языкоглоточный нерв; + и – знаки воздействия (усиление или угнетение)

Таким образом, дыхательная система является открытой, адаптивной системой автоматического регулирования по отклонению. В этой системе управление дыханием и стабилизация газовых показателей крови осуществляется по принципу отрицательной обратной связи: отклонения регулируемых переменных (напряжение кислорода, напряжение углекислого газа и pH) от требуемых значений приводят к таким изменениям активности дыхательного центра, в результате которых происходят изменения легочной вентиляции, приводящие к компенсаторному уменьшению возникших отклонений.

### § 3. Движения

Система регуляции управления движениями у высших животных и человека построена по иерархическому принципу. Сущность этого принципа заключается в существовании нескольких уровней регуляции, при этом вышележащие уровни регулируют деятельность нижележащих. Эти регуляторные влияния могут носить как возбуждающий, так и тормозный характер. В случае выключения (экспериментального или патологического) вышележащего уровня нижележащий освобождается от управления сверху.

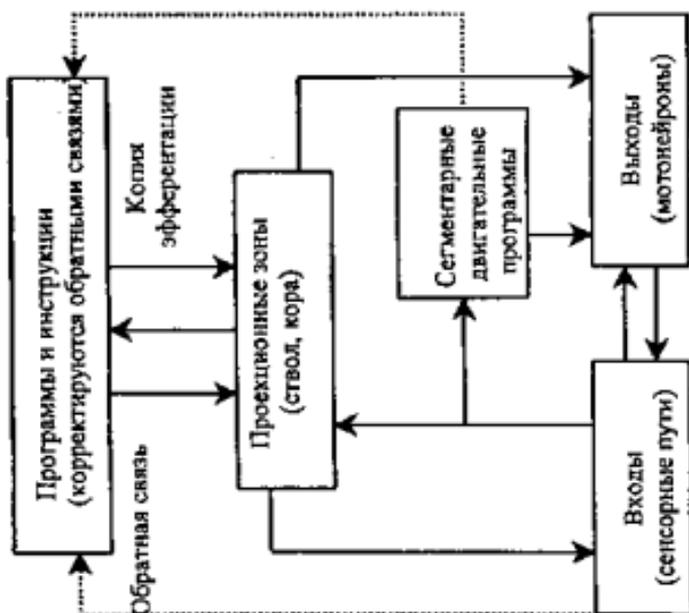
Современные представления об иерархической организации систем управления движениями у беспозвоночных и позвоночных представлены на рис. 5.3.

Из приводимой на данном рисунке схемы следует, что на **низшем уровне** системы управления движениями у позвоночных располагаются нейроны спинного мозга. Их роль в рамках данной системы хорошо изучена и подробно рассматривается в общем курсе физиологии человека и животных. По сути дела, все разнообразие двигательных актов, на которое оказываются способными мотонейроны и вставочные нейроны спинного мозга, сводится к довольно простым рефлекторным реакциям. Осуществление более сложных и координированных двигательных актов требует участия головного мозга.

Важнейшую роль в регуляции движений играют проекционные зоны **среднего уровня** регуляции, являющиеся источником нисходящих проекций к спинному мозгу. К ним, в частности, относятся ретикулярные и вестибулярные ядра ствола мозга и красные ядра.

Млекопитающие

Беспозвоночные



Прекомандные нейроны

Высший уровень  
(распределенные  
системы)

Командные нейроны

Средний уровень  
(двигательные  
зоны коры,  
стволовые ядра)

Сегментарный ганглий

Нижний уровень  
(спинного мозга)

Мотонейроны

Мотонейроны

Рис. 5.3. Иерархическая организация систем управления движениями [16]

*Ретикулярные ядра.* У рыб и амфибий некоторые клетки диффузной ретикулярной формации продолговатого мозга дифференцировались в гигантские нейроны, посылающие аксоны в спинной мозг к мотонейронам и вставочным нейронам. К гигантским нейронам относятся маутнеровские и мюллеровские клетки. Считается, что филогенетическая дифференцировка этих нейронов была связана с регуляцией движений хвоста – важного двигательного органа локомоции и поддержания равновесия при плавании и беге. Нисходящие ретикулоспинальные проекции, начинающиеся из продолговатого мозга и моста, имеются и у высших позвоночных. Эта система проекций является главной стволовой системой быстрого управления сегментарным аппаратом спинного мозга при ходьбе и стоянии.

*Вестибулярные ядра.* Эти ядра получают афферентный вход от вестибулярного аппарата и из мозжечка. У млекопитающих в состав вестибулярного комплекса входят четыре пары ядер, однако источником вестибулоспинальных проекций главным образом служат латеральные вестибулярные ядра (ядра Дейтерса). Вестибулоспинальный тракт направляется к различным сегментам спинного мозга, при этом ядру Дейтерса свойственна соматотопическая организация.

Через вестибулоспинальные волокна реализуется большое количество двигательных реакций, возникающих при раздражении рецепторов вестибулярного аппарата, а также облегчающее влияние мозжечка на тонус мышц-разгибателей конечностей. От медиальных вестибулярных ядер к верхним сегментам спинного мозга направляются волокна продольного медиального пучка, играющие важную роль в регуляции движений глаз. Кроме того, от нижних и медиальных вестибулярных ядер идут волокна к мозжечку. Таким образом, создаются условия для широкой иррадиации сигналов от вестибулярного аппарата в стволе мозга и спинном мозге.

*Красные ядра.* Нейроны красных ядер являются источником нисходящих проекций, образующих руброспинальный тракт. Через волокна этого тракта передается облегчающее влияние красных ядер на мотонейроны сгибателей конечностей; данное влияние противоположно нисходящему влиянию ядер Дейтерса, выражающемуся в облегчении разгибания. Нисходящее возбуждающее влияние красных ядер может передаваться через

спинальные сегментарные интернейроны или путем активации гамма-мотонейронов и гамма-петли.

**Мозжечок.** Данный отдел головного мозга является основным центром сенсомоторного управления стволового уровня. Мозжечок, не имеющий прямых связей со спинным мозгом, стоит в иерархии систем управления движениями выше других структур среднего уровня. Участие мозжечка в управлении движениями сводится к трем основным функциям:

- регуляции мышечного тонуса,
- поддержанию равновесия,
- сенсомоторной координации.

Мозжечок участвует в регуляции мышечного тонуса через посредство связей с красным ядром и ретикулярной формацией, от которых, в свою очередь, начинаются нисходящие проекции в спинной мозг. Благодаря наличию связей с латеральным вестибулярным ядром мозжечок участвует в поддержании равновесия. Участие мозжечка в механизмах сенсомоторной координации осуществляется через цепочку полушария мозжечка – зубчатое ядро – вентролатеральное ядро таламуса при участии коры больших полушарий.

**Моторная кора.** Высшим центром среднего уровня в системе регуляции движений является моторная кора. В классических работах Фрича, Гитцига, Ферье, Пенфилда установлено, что область коры, непосредственно связанная с управлением мотонейронами спинного мозга, расположена в прецентральной борозде (цитоархитектоническое поле 4 по Бродману). Это управление осуществляется через кортикоспинальный (или пирамидный) тракт, напрямую соединяющий кору со спинным мозгом. В последнее время стало известно, что лишь у приматов путь от коры к спинальным мотонейронам является моносинаптическим. У кошек, кроликов и большинства других млекопитающих возбуждение на мотонейроны спинного мозга передается через интернейроны, расположенные в тех же или вышележащих сегментах.

Обобщая данные об основных типах двигательных центров среднего уровня и их нисходящих влияний, следует обратить особое внимание на существование параллельных двигательных путей. Стволовые центры регуляции движений (рассмотренные выше ретикулярная формация, вестибулярные и красные ядра, а также другие, например, верхние бугры четверохолмия) в совокупности составляют систему среднего уровня управления.

Волокна от всех этих центров спускаются в спинной мозг, минуя пирамиды продолговатого мозга, поэтому данную систему называют *экстрапирамидной*.

У млекопитающих к структурам среднего уровня добавляется ещё один центр – моторная кора, выполняющая более сложные функции, чем ствол мозга. Кортикоспинальные волокна *пирамидной* системы, начинающиеся в моторной коре, отдают множественные коллатерали к стволовым центрам. Здесь же, в стволе мозга, заканчиваются проекции и от других областей коры. Например, в верхние бугры четверохолмия наряду с клетками моторной коры проецируются нейроны зрительной, слуховой, соматосенсорной коры. В свою очередь нейроны верхних бугров четверохолмия образуют прямые (тектоспинальный тракт) и не прямые (через другие структуры ствола мозга) связи со спинным мозгом. Таким образом, пирамидную и экстрапирамидную системы можно рассматривать как два параллельных канала управления двигательной функцией спинного мозга. На всех важнейших уровнях (кора, ствол мозга, спинной мозг) эти системы образуют горизонтальные взаимные связи, позволяющие им интегрировать нисходящие регуляторные влияния.

**Высший уровень** системы моторной регуляции у млекопитающих представлен *распределенными системами*, содержащими программирующие инструкции движений. Только с участием таких систем становится возможным осуществление сложных поведенческих актов. При этом необходимо согласованное функционирование многих специфических и ассоциативных областей коры, расположенных в различных долях и даже полушариях, а также подкорковых центров.

#### § 4. Пищеварение

Механизмы регуляции пищеварения включают два уровня, взаимодействующие по иерархическому принципу: местный и центральный.

*Местная* регуляция пищеварения осуществляется структурами энтеральной нервной системы и диффузной эндокринной системы пищеварительного тракта. *Центральная* регуляция пищеварения осуществляется структурами ЦНС, входящими в состав пищевого центра. Иногда дополнительно выделяют третий,

*промежуточный уровень* регуляции, который обеспечивается симпатическими ганглиями, расположенными между ЦНС и желудочно-кишечным трактом.

#### *4.1. Местная регуляция пищеварения*

Энтеральная нервная система состоит из нервных сплетений, которые располагаются непосредственно в стенках пищеварительного канала. Наиболее важную роль в регуляции пищеварения играют ауэрбахово и мейснерово сплетения, расположенные, соответственно, в мышечном и подслизистом слоях. В состав этих сплетений входит около 100 млн. чувствительных, вставочных и эффекторных нейронов, являющихся частью метасимпатической нервной системы. Чувствительные нейроны энтеральной нервной системы получают полимодальную афферентацию от рецепторов желудочно-кишечного тракта и передают её вставочным нейронам интрамуральных ганглиев. После обработки информации интернейронами командные стимулы поступают к эффекторным нейронам. Объекты, регулируемые энтеральной нервной системой, отличаются разнообразием; к ним относятся гладкомышечные элементы, энтероциты и glanduloциты пищеварительного тракта, а также кровеносные сосуды, эндокринные и иммунные клетки. Таким образом, с участием энтеральной нервной системы реализуются местные рефлексy, дуги которых замыкаются на уровне интрамуральных ганглиев.

Местные механизмы регуляции пищеварения находятся под контролем экстрамуральной симпатической и парасимпатической иннервации. Холинергическая парасимпатическая иннервация поступает по волокнам блуждающего и тазового нервов, которые являются аксонами преганглионарных нейронов, расположенных в дорсальном моторном ядре продолговатого мозга и в крестцовых сегментах спинного мозга. Симпатическая адренергическая иннервация осуществляется нейронами экстрамуральных паравертебральных и превертебральных ганглиев.

Клетки энтеральной нервной системы содержат широкий набор нейромедиаторов и нейромодуляторов, многие из которых локализованы в одних и тех же нейронах. Здесь обнаружены нервные клетки, содержащие ацетилхолин, норадреналин, серотонин, ГАМК, гистамин, холецистокинин, опиоидные пептиды, такинины, бомбезин, нейропептид Y, соматостатин, галанин,

вазоактивный интестинальный пептид. По функциональному принципу клетки энтеральной нервной системы можно подразделить на возбуждающие и тормозные. Основными возбуждающими нейронами считаются холинергические. Механизмы торможения в энтеральной нервной системе выглядят более разнообразными. Торможение может возникать при ингибирующем адренергическом воздействии на холинергический нейрон, активирующий эффекторную клетку. Кроме этого, различают так называемое неадренергическое нехолинергическое торможение, возникающее при высвобождении из окончаний энтеральных нейронов NO, вазоактивного интестинального пептида и АТФ.

К местному уровню также относятся регуляторные механизмы диффузной эндокринной системы (APUD-системы). Эндокринные клетки, продуцирующие моноамины и гастроинтестинальные гормоны, располагаются в эпителиальном слое слизистой оболочки, а также в поджелудочной железе. При воздействии на эти клетки ацетилхолина, катехоламинов, некоторых пептидов, а также при механических и химических воздействиях происходит высвобождение из них гастроинтестинальных гормонов.

#### *4.2. Центральная регуляция пищеварения*

Основной интегративный центр регуляции пищеварения располагается в гипоталамусе. В латеральных отделах гипоталамуса находятся участки, локальное раздражение которых вызывает появление чувства голода, а разрушение – отказ от пищи даже голодных животных. Эти участки получили название *центра голода*. В вентромедиальных отделах гипоталамуса расположены структуры, раздражение которых вызывает чувство насыщения, а разрушение – неукротимое чувство голода. Это *центр насыщения*. Совокупность описанных здесь структур гипоталамуса составляет основу *пищевого центра*.

Гипоталамические центры голода и насыщения, отличающиеся высокой чувствительностью к специфическим нейрогуморальным раздражителям, являются источником пищевого возбуждения, которое затем распространяется на другие отделы ЦНС, в частности, на лимбическую систему, ретикулярную формацию и кору больших полушарий.

В центральной регуляции пищеварения также участвуют структуры продолговатого и спинного мозга. В частности, в

результате облегчающих влияний со стороны супраспинальных центров происходит активация спинальных парасимпатических моторных рефлексов толстого кишечника. На уровне продолговатого мозга замыкаются дуги моторных и секреторных вагосвагальных возбуждающих рефлексов [3].

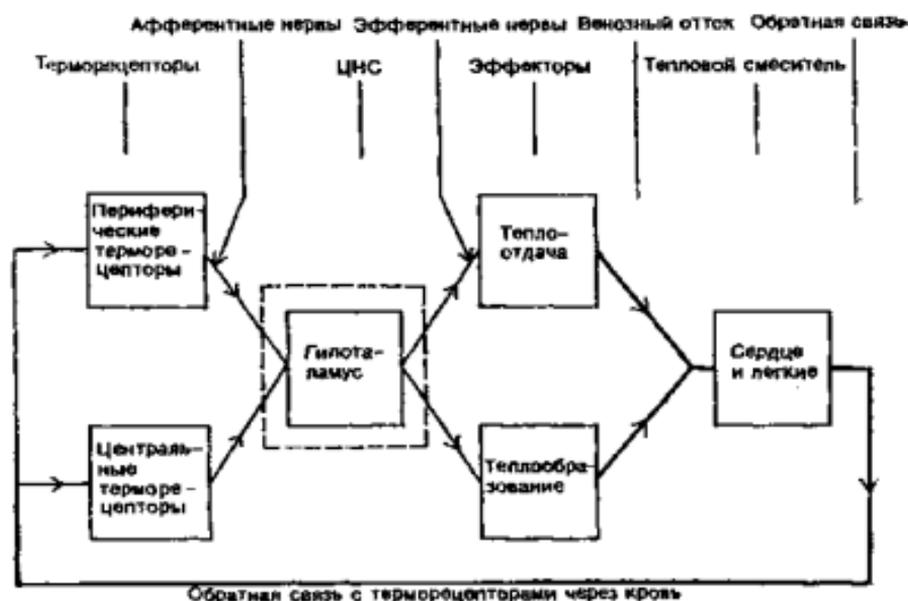
Таким образом, пищевой центр представляет собой комплекс функционально взаимосвязанных структур ЦНС, регулирующих деятельность пищеварительного тракта и пищевое поведение.

## § 5. Терморегуляция

Система терморегуляции включает ряд функционально взаимосвязанных элементов. Специфические периферические и центральные тепловые и холодовые рецепторы являются источником термической информации. Импульсы от этих рецепторов поступают в центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Здесь осуществляется интеграция специфической афферентации, в результате которой активируются различные механизмы теплопродукции или теплоотдачи. Так же, как в других системах, в системе терморегуляции имеются механизмы обратной связи. Благодаря этим механизмам, при участии нервной системы и кровотока изменяется чувствительность температурных рецепторов (рис. 5.4).

Центр терморегуляции включает две области гипоталамуса, функционально находящиеся в реципрокных взаимоотношениях. Нейроны *преоптической области переднего гипоталамуса* образуют центр теплопродукции, нейроны *задней области гипоталамуса* – центр теплоотдачи. Регуляция механизмов теплопродукции и теплоотдачи строится в соответствии с соотношением между реальной температурой тела и так называемой *установочной точкой (set point)*, информация о которой постоянно хранится в центре терморегуляции. Даже минимальные отклонения температуры гипоталамуса от установочной точки приводят к рефлекторной активации механизмов теплопродукции или теплоотдачи.

Доказано, что установочная точка гипоталамического термостата не является абсолютно стабильной; она претерпевает периодические циркадианные изменения. Значение установочной точки у взрослого человека в 2-5 часов ночи минимально, оно примерно на 1° ниже, чем в середине дня.



**Рис. 5.4.** Система терморегуляции млекопитающих.

Тонкие линии – нервные пути, толстые – кровеносные сосуды [9]

В функции центра терморегуляции важнейшую роль играют нейрохимические механизмы. Недаром структуры гипоталамического центра терморегуляции отличаются исключительным разнообразием нейромедиаторного и нейромодуляторного обеспечения. Особая роль в терморегуляции принадлежит гипоталамическим нейропептидам [2, 19]. В частности, трипептид *тиролиберин* принимает непосредственное участие в активации центральных механизмов теплопродукции. Гастрин-рилизинг пептид,  $\alpha$ -меланотропин и вазопрессин, напротив, участвуют в активации центральных механизмов теплоотдачи. К регуляторным пептидам, одновременно активирующим и теплопродукцию и теплоотдачу, относятся тахикинины, опиоидные пептиды, нейротензин.

## § 6. Способы целенаправленного воздействия на физиологические функции

Глубокое знание структурно-функциональной организации физиологических систем создает предпосылки для целенаправленного воздействия на их функции. Существует большое количество способов такого воздействия. Рассмотрим некоторые из них.

**Фармакологическое воздействие.** Данный способ является одним из наиболее распространённых в биологической и медицинской практике. Современное состояние фармакологии позволяет в подавляющем большинстве случаев целенаправленно подобрать препарат для необходимого воздействия на любую физиологическую систему. Это позволяет рассматривать фармакологические препараты в качестве эффективного и доступного средства целенаправленного воздействия на функции организма.

В частности, в экспериментальной физиологии и медицине используется широкий набор фармакологических средств, способных оказывать разнообразные влияния на показатели кровообращения. При этом наиболее эффективные результаты достигаются при комплексном использовании препаратов с различным механизмом действия.

Предположим, задачей воздействия на систему кровообращения является снижение системного артериального давления. К решению данной задачи имеется несколько подходов, соответственно, можно использовать препараты, входящие в состав нескольких групп:

1. *Миотропные гипотензивные препараты* (дибазол, сульфат магния, diazoxid, нитропруссид натрия). Эти препараты вызывают снижение артериального давления за счет непосредственного действия на гладкие мышцы кровеносных сосудов и расширения последних.

2. *Симпатолитики* (октадин, резерпин) блокируют эфферентные импульсы на уровне периферических адренергических окончаний, что приводит к снижению интенсивности работы сердца и тонуса периферических сосудов.

3.  *$\beta$ -адреноблокаторы* (анаприлин, пропранолол). Понижают сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшают выброс ренина из почек.

4. *Гипотензивные центрального действия* (клофелин, гемитон, клонидин) оказывают угнетающее влияние на тонус вазомоторного центра ствола мозга, что приводит к снижению спонтанной эфферентной импульсации в симпатических волокнах. При этом возникает брадикардия и снижение общего периферического сопротивления сосудов.

5. *Мочегонные препараты* (гипотиазид, фуросемид, лазикс) вызывают снижение артериального давления за счет усиленного выведения жидкости из организма с мочой; при этом, соответственно, снижается объем циркулирующей крови.

В клинической практике наилучшие результаты дает комплексная фармакологическая терапия артериальной гипертензии, которая дополняется соответствующей диетой, физиотерапевтическими и другими методами лечения.

**Рефлекторное воздействие.** Для регуляции функций организма можно использовать различные по характеру рефлекторные воздействия. При этом целенаправленное раздражение определенных рецепторов вызывает соответствующую реакцию со стороны физиологической системы, являющейся объектом воздействия. Поскольку рефлекторные механизмы участвуют в регуляции деятельности любой физиологической системы, данный вид воздействия находит широкое практическое применение наряду с фармакологическим. Так, в медицине активно используются разнообразные методы физиотерапевтического лечения: электролечение, светолечение, механотерапия (в том числе массаж), водолечение, тепловое лечение. Действие физиотерапевтических факторов на системы организма имеет сложную природу, однако среди других важнейшую роль играет рефлекторный механизм.

На рефлекторном принципе основан метод иглорефлексотерапии, который в наши дни становится все более популярным методом лечения большой группы заболеваний. Данный метод заключается в раздражении (с помощью игл, прижигания, электрического тока) особых точечных участков на поверхности тела – *точек акупунктуры*. Физиологические механизмы иглорефлексотерапии сложны и нуждаются в дальнейшем изучении, однако в настоящее время не вызывает сомнения, что в их основе лежат нейрофизиологические и нейрохимические компоненты рефлекторных реакций на раздражение рецепторов в точках акупунктуры.

К рефлекторному воздействию на организм можно также отнести эффекты дыхательной гимнастики. При выполнении ее привносятся произвольные возмущения в исполнительное звено механорецепторного контура дыхательной системы. Это запускает последовательную цепочку отклонений в работе самого механорецепторного, а затем – хеморецепторного контуров регуляции. Такие отклонения, осуществляемые в пределах физиологических значений напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови, способствуют переходу дыхательного автогенератора на более редкий и экономичный ритм. При этом понижается воздействие на другие системы иррадиирующих из дыхательного центра импульсов. В частности, в результате дыхательной гимнастики производится опосредованное воздействие на сердечно-сосудистую, пищеварительную систему, обмен веществ и энергообразование путем влияния на один из начальных элементов обмена (поставку кислорода) и один из конечных элементов (удаление углекислого газа) [6].

Особый интерес представляет выраженное, но ещё недостаточно изученное влияние дыхательной гимнастики на функции и тонус центральной нервной системы. Особенно показательны в этом отношении некоторые разновидности восточных направлений гимнастики, например, пранаяма. По сути дела пранаяма - это система произвольных дыхательных движений с максимальным использованием дыхательных объемов. Она применяется с целью улучшения работы дыхательного аппарата, но не только. Используя пранаяму, йоги стремятся, заряжаясь энергией (праной), воздействовать на психику и многие другие функции организма.

**Психологическое воздействие.** Одной из наиболее значительных особенностей высшей нервной деятельности человека является наличие второй сигнальной системы. Слова, которые являются в соответствии с известным определением И.П.Павлова "сигналами сигналов", могут служить не только средством общения, но и средством воздействия. При умелом использовании слово может быть мощным физиологическим и лечебным фактором. Хорошо известно, что слово является одним из самых главных орудий основных разновидностей психотерапевтической техники – гипноза, самовнушения и аутогенной тренировки. Механизм психологического воздействия заключается в целенаправленном влиянии на функциональное состояние структур коры головного мозга и некоторых подкорковых

образований центральной нервной системы с помощью словесного внушения. Благодаря наличию тесных кортико-висцеральных взаимоотношений, подробно изученных в лаборатории К.М. Быкова, психологическое воздействие может сказаться не только на состоянии высших отделов центральной нервной системы, но и, опосредованно, на функциях большинства физиологических систем. В качестве примера можно привести исследование Талан и соавт. (1979), в котором удалось обучить испытуемых навыкам произвольного контроля частоты сердечных сокращений с помощью тренировок в условиях гипноза.

### **§ 7. Возможности произвольного управления вегетативными функциями**

Согласно традиционному представлению, истинно произвольными являются двигательные акты. Однако и висцеральные функции в известной степени подчинены влиянию коры больших полушарий. В классических работах К.М. Быкова (1947) доказано принципиальное единство центральных механизмов регуляции двигательной и висцеральных функций корой и подкорковыми образованиями. Несмотря на это, не теряет актуальности вопрос о возможности прямого произвольного вмешательства в регуляцию вегетативных функций.

В последние годы интерес к этой проблеме значительно возрос. В определенной степени этому способствовали исследования психофизиолога Миллера, разработавшего новый инструментальный метод обучения крыс управлению функциями внутренних органов [14]. Сущностью данного метода является искусственное образование обратной связи: положительной (с помощью электростимуляции "центра удовольствия") или отрицательной (удар электрическим током). С помощью таких обратных связей оказалось возможным обучить обездвиженных животных изменять многие параметры кровообращения, пищеварения, выделения (частоту сердечных сокращений, артериальное давление, перистальтику кишечника, мочеобразование и др.).

Инструментальные исследования возможности произвольного целенаправленного управления вегетативными функциями у человека пока не дали однозначных результатов. В процессе экспериментального обучения испытуемых навыкам такого

управления используют особые методические приемы. Основная проблема заключается в том, что информация, приходящая с рецепторов внутренних органов, не осознается человеком. Поэтому испытуемые получают данную информацию по показаниям приборов, по световым или звуковым сигналам и пр. Такой прием позволяет обучить человека произвольно изменять некоторые параметры висцеральных функций (частоту сердечных сокращений, артериальное давление, интенсивность потоотделения и др.). Однако обучение произвольному управлению вегетативными функциями идет с большим трудом, а выработанные навыки, как правило, являются нестойкими.

Таким образом, проблема волевого управления висцеральными функциями требует дальнейшей разработки.

## ГЛАВА ШЕСТАЯ

---

### УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССАМИ ВОСПРОИЗВОДСТВА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

#### § 1. Особенности управления воспроизводством животных

Воспроизводство организмов является необходимым условием их длительного существования. Репродуктивная система у животных, особенно позвоночных, достаточно сложна как по строению, так и по функционированию. В процессе эволюции повышалась эффективность и надежность работы этой системы, что в наибольшей мере проявилось у млекопитающих. Типичный процесс размножения у них осуществляется с участием мужских и женских особей и включает выработку гамет, внутреннее оплодотворение и внутриутробное развитие зародышей. С момента оплодотворения, знаменующего появление нового, хотя еще и в одноклеточной форме, организма, начинается самый сложный процесс его индивидуального развития.

Онтогенез животных (и растительных) организмов, несмотря на успехи молекулярной биологии, генетики, биохимии, цитологии, по-прежнему остается самым загадочным явлением биологии. Ученых интересуют вопросы происхождения и эволюции онтогенеза [1], его философские аспекты [2], связь со здоровьем [3]. История исследования онтогенеза сама стала объектом изучения и анализа [4], равно как и история исследования связанной с онтогенезом эволюции тканей [5].

Хотя своеобразный половой процесс известен уже у микроорганизмов, исключительно половое размножение имеется лишь у хордовых животных. Оно осуществляется с участием специализированных половых клеток – гамет (яйцеклеток и сперматозоидов). В простейшем случае половые клетки беспозвоночных внешне ничем не отличаются от соматических клеток и сохраняют все главные черты строения и физиологические функции последних. Так, у губок и кишечнополостных яйцо, подобно амебе,

способно к активному передвижению при помощи псевдоподий, а также к активному заглатыванию пищевых веществ и к внутриклеточному пищеварению [6]. Гаметы млекопитающих, включая человека, приобрели четко выраженные черты специализации, хотя в онтогенезе даже в случае раннего обособления они образуются из соматических клеток, ибо уже первые бластомеры дробления являются соматическими клетками [7]. Гаметы формируются в специализированных органах – гонадах, а после слияния образуют зиготу, которая дает начало новому организму, развивающемуся, опять же, в специализированном органе – матке. Таким образом, половое размножение связано с формированием в организмах родителей сложных репродуктивных систем; особой сложностью отличается репродуктивная система самки.

В процессе эмбрионального развития реализуется наследственная программа, однако уже на ранних стадиях его начинает проявляться регулирующее влияние гормонов эмбриона. Так, в ранних эмбрионах млекопитающих животных осуществляется синтез эстрадиола и прогестерона, которые, как полагают, необходимы для превращения морулы в бластоцисту и для имплантации зародыша, поскольку после имплантации стероидогенез не обнаруживается. В пренатальный период в формировании зародыша принимают участие гормоны практически всех его эндокринных желез, включая половые железы, гормоны которых имеют значение для развития скелета плода [8]. На ход эмбриогенеза непосредственное влияние оказывает и материнский организм, а через него, опосредованно, условия внешней среды. Последние могут действовать на работу репродуктивной системы и эмбриогенез непосредственно. Все это открывает большие возможности для управления процессами воспроизводства животных и человека.

В природных условиях управляющее влияние внешней среды на репродуктивную функцию животных в наибольшей мере проявляется через сезонный ритм как оседло проживающих, так и совершающих регулярные миграции видов. Среди биотических факторов, влияющих на половое поведение животных, можно назвать половые феромоны, брачный наряд особей, пение птиц. У людей действие абиотических и биотических факторов на половое поведение сказывается главным образом через центральную нервную систему.

В связи с тем, что управление репродуктивной функцией представляет практический интерес преимущественно по отношению к сельскохозяйственным животным и человеку, в дальнейшем данный вопрос будет рассматриваться на примере этих организмов.

## § 2. Управление гаметогенезом

Предшественники зрелых яйцеклеток – оогонии – образуются в эмбриогенезе в яичнике. Путем пролиферации гоноцитов и формирующихся из них оогоний число последних стремительно растет и у 5-месячного плода человека достигает почти 7 миллионов, потом их число начинает быстро снижаться [9]. В яичнике новорожденной девочки насчитывается от 30 000 до 400 000 половых клеток, созревает же в течение жизни женщины 400-500 яйцеклеток [10].

При созревании половых клеток в результате редукционного деления (мейоза) образуются яйцеклетки и сперматозоиды, содержащие гаплоидные наборы хромосом. Число вариантов как мужских, так и женских гамет, различающихся между собой по составу хромосом, заимствованных у родителей, без учета кроссинговера равно  $2^n$ , где  $n$  – число хромосом в гаплоидном наборе. Для человека это число равно  $2^{23} = 8\,388\,608$ . Оно соизмерно с приведенным выше числом половых клеток у 5-месячного плода человека (около 7 млн.), и если это не простое совпадение, то можно говорить о том, что в процессе оогенеза реализуются всевозможные сочетания родительских хромосом в половых клетках. Далее можно предположить, что неизвестный нам механизм по каким-то критериям оставляет пригодными для оплодотворения ничтожную долю половых клеток (для женщины – 400-500 яйцеклеток), причем реализуется из них приблизительно лишь сотая часть (число родившихся детей).

После наступления половой зрелости и до угасания половой функции в яичниках наблюдаются циклически повторяющиеся морфологические и функциональные изменения, которые получили название половых циклов; у человека и приматов они называются менструальными, а у остальных млекопитающих – течковыми (эстральными). В основе течения половых циклов лежит периодическое созревание яйцевых фолликулов, которое заканчивае-

тся их разрывом и выходом яйцеклетки в брюшную полость. Этот процесс называется овуляцией. Из брюшной полости яйцеклетка попадает в яйцевод, где, как правило, и происходит ее оплодотворение. Яйцеклетка человека остается способной к оплодотворению в течение 12-24 часов после ее высвобождения из яичника.

Менструальный цикл, продолжительность которого у женщины обычно составляет 28 дней, является саморегулирующимся процессом. Ведущая роль в поддержании автоматического повторения его принадлежит гормональной системе и наличию чередующихся положительных и отрицательных обратных связей между продуцентами половых гормонов [11]. На протекание менструального цикла оказывает влияние и центральная нервная система. Известны многочисленные случаи нарушения менструального цикла у женщин под влиянием психических переживаний.

В отличие от женщин, циклический характер репродуктивных процессов которых определяется половой дифференцировкой гипоталамуса по женскому типу, выработка мужских гамет происходит непрерывно в течение длительного возрастного интервала (от 15-17 до 60-70 лет). Мужская репродуктивная система находится в постоянной функциональной готовности, что многократно повышает возможность оплодотворения яйцеклетки, ибо отпадает необходимость синхронизации женского и мужского полового циклов (если бы последний реально существовал). Сперматозоиды, подобно яйцеклеткам, берут начало от гоноцитов (мужских) и до своего созревания проходят сложный путь превращений, во многом противоположный таковому у женских гамет. Сперматозоиды, в отличие от яйцеклеток, практически лишены цитоплазмы и обладают подвижностью. Регуляция сперматогенеза осуществляется при посредстве гипофизарных гормонов.

Количество сперматозоидов, образующихся в семеннике, на много порядков превышает количество яйцеклеток, образующихся в яичнике. У человека при одном совокуплении выбрасывается свыше 200 миллионов сперматозоидов, из которых лишь один участвует в оплодотворении яйца. В одной такой порции сперматозоидов имеются все возможные комбинации хромосомных наборов родителей мужчины, представленные десятками копий.

Как мужские, так и женские гаметы несут генетическую информацию, необходимую для формирования нового организма.

Факторы, вызывающие геномные (изменение числа хромосом), хромосомные (абберации) и генные (точковые) мутации в гаметах, относятся к числу неблагоприятных, способных привести к появлению уродств у потомков или к их гибели. В связи с этим необходимо ограждать будущих родителей от воздействия физических (например, ионизирующая радиация) и химических факторов, способных вызвать мутации, которые, как правило, являются вредными для организма. Кроме того, ионизирующая радиация влияет и на выработку гамет половыми железами. Так, локальное облучение гонад мужчины дозой 250 рентген вызывает временное, а 500-600 рентген – постоянное бесплодие. Для женщин эти дозы равны соответственно 170 и 300-320 рентген.

С другой стороны, для выведения новых пород животных и сортов растений с улучшенными полезными свойствами необходимо получать мутантные формы, из числа которых отбираются немногие особи, несущие нужные мутации. Количество мутантных организмов можно многократно увеличить с помощью мутагенов, вызывающих мутации в гаметах. Мутации в половых клетках можно получить путем воздействия ионизирующей радиации на целый организм, локально на гонады или только на гаметы или семена растений.

Полностью сформировавшиеся женские половые клетки (яйца) некоторых животных содержат большой запас питательных веществ и используются человеком не только по своему прямому назначению, но и как высококачественный продукт питания. К их числу относятся прежде всего икра рыб и яйца птиц. В наибольших количествах производятся куриные яйца. Основными показателями, по которым ведется управление при производстве яиц, являются их химический состав, масса и яйценоскость кур-несушек. К числу управляющих факторов, которые позволяют получить высокие значения этих показателей, относятся селекция, состав кормов, режим кормления, условия содержания птицы. Так, под влиянием одомашнивания банкивской (дикой) курицы, начавшемся более 3000 лет назад, вес яйца увеличился на 70% (с 40 до 68 г). Обязательным условием содержания кур на птицефабриках является наличие искусственного света, который позволяет получать свыше 250 яиц от одной несушки в год. Продукцию от кур-несушек на птицефабриках получают в течение одного года, начиная с 22-недельного возраста, после чего всю птицу отбраковывают и заменяют новой, молодой. Одним из

способов продления срока эксплуатации кур в промышленном птицеводстве является использование их биологической особенности – восстанавливать после линьки продуктивность. Искусственная линька, которой подвергаются куры в возрасте старше 15 мес., вызывается с помощью химических веществ, гонадотропных гормонов, а также путем воздействия ряда факторов окружающей среды.

### § 3. Управление оплодотворением

В большинстве случаев началу эмбриогенеза предшествует оплодотворение яйца сперматозоидом. У млекопитающих оплодотворение происходит в половых путях самки в результате активного контакта мужской и женской гамет. Совокупность явлений, благодаря которым происходит этот контакт, называется осеменением. В процессе эволюции выработался механизм естественного осеменения, который осуществляется путем совокупления при непосредственном участии копулятивного органа. В этом случае имеет место внутреннее осеменение. Мужские и женские половые железы вырабатывают избыточное число гамет, которые родительские организмы не в состоянии полностью реализовать для целей воспроизводства. Это обстоятельство используется в животноводстве для ускоренного увеличения поголовья высокопродуктивных животных. Издавна во всем мире в широком масштабе применяется искусственное осеменение, которое является хорошо отработанным биотехнологическим методом разведения сельскохозяйственных животных. При этом методе с помощью специального приспособления у лучших производителей (быков, жеребцов, баранов, хряков и др.) отбирается сперма, экономно расходуемая затем для осеменения искусственным путем (с помощью специальных инструментов) породистых женских особей, в результате чего получают высокопродуктивное потомство. Оплодотворение яйцеклетки при искусственном осеменении происходит в половых путях самки.

Наряду с искусственным осеменением применяют и суперовуляцию, которая позволяет более полно реализовать репродуктивный потенциал женских особей сельскохозяйственных животных. Суперовуляцией (множественной овуляцией) называют состояние, вызываемое гормонами, когда в яичниках животных развивается

и овулирует (выходит в брюшную полость в результате разрыва фолликула) одновременно большое количество зрелых яйцеклеток. В зависимости от вида животного число овулирующих яйцеклеток может быть увеличено в 3-8 и даже в 50 раз. Наиболее часто используемым гонадотропином является сыворотка жеребых кобыл (СЖК), а также простагландин  $F_{2\alpha}$  или его аналоги в сочетании с гонадотропином [12]. Суперовуляцию обычно сочетают с искусственным осеменением при трансплантации эмбрионов – новом биотехнологическом методе воспроизводства сельскохозяйственных животных. В этом методе эмбрионы из матки племенной особи (донора) пересаживают в матки беспородных особей, называемых реципиентами, где они развиваются до рождения.

Для того чтобы успешно произвести пересадку эмбрионов, желательно осуществить синхронизацию (совпадение во времени) охоты доноров и реципиентов, для чего опять же применяются гормональные препараты. Допустимы отклонения синхронности не более чем на один день. В отсутствие синхронизации используется временное замораживание (консервация) эмбрионов, извлеченных из матки донора. Извлечение эмбрионов из матки коровы осуществляют на 7-8 день от начала охоты хирургическими методами или путем вымывания с помощью двухканального катетера из резины. После извлечения эмбриона производят оценку его качества. Эмбрионы в возрасте 6 дней находятся в стадии морулы, 7 дней – ранней или поздней бластоцисты. Возможно хранение полученных эмбрионов до пересадки или глубокого замораживания в течение 24-48 часов в стерильных условиях при температуре  $37^{\circ}$  с использованием специальных питательных сред и соответствующих инструментов и приспособлений. Замораживание осуществляют после насыщения клеток эмбриона глицерином (криопротектор) с использованием хладоагента (обычно жидкого азота) в специальном программном замораживателе. Хранят замороженные эмбрионы в сосуде Дьюара с жидким азотом. Перед использованием их оттаивают и готовят к пересадке по определенной схеме [13].

Для временного хранения и перевозки на большие расстояния эмбрионы можно помещать в яйцеводы мелких животных (кроликов). Кроме того, половые пути, куда трансплантируется эмбрион, способны разрушать вирус ящура в зараженных эмбрионах и таким образом оздоравливать их [12].

Возможность транспортировки эмбрионов в замороженном состоянии или в половых путях крольчихи исключает необходимость перевозки крупных сельскохозяйственных животных, особенно из далеко расположенных государств.

Наряду с трансплантацией эмбрионов ученые работают над выделением яйцеклеток у доноров, их оплодотворением в лабораторных условиях и трансплантацией зигот в матку реципиента [12].

Практически важной проблемой при разведении сельскохозяйственных животных является получение потомства преимущественно одного пола. Дело в том, что существует специализация пород по целевому продукту. Например, для получения мяса с наименьшими затратами лучше выращивать скот мясной породы, желательны бычков, которые при употреблении одного и того же количества корма дают на 10% больше говядины, чем телки. Для получения молока, напротив, лучше выращивать коров молочной породы, а не мясной. Это же можно сказать и о специализации птицы на мясные и яичные породы. Поэтому при производстве мяса в потомстве должны преобладать особи мужского пола, а при производстве молока (или яиц – в птицеводстве) – женского пола. На уровне гамет исследования направлены на разделение спермиев на содержащие X и Y хромосомы. На уровне пересаживаемых эмбрионов пол устанавливают посредством изучения под микроскопом хромосомного набора взятых у них клеток. Существуют и другие методы определения пола потомков и его регулирования; они в настоящее время находятся на стадии исследования и по мере готовности будут внедряться в производство.

Современные технологии, применяемые при разведении сельскохозяйственных животных, используются и при воспроизводстве населения. По данным статистики, до 15% семей страдают бесплодием, на бездетных падает половина разводов. Наиболее распространенная причина женского бесплодия – трубная непроходимость и некоторые нарушения функции яичников. Они поддаются лечению. Бесплодие мужчин, возникшее в результате нарушения функций эндокринной системы, также поддается лечению. Однако если в сперме отсутствуют сперматозоиды, бесплодие неизлечимо. В этом случае по обоюдному согласию супругов в семье может родиться ребенок в результате искусственного осеменения (инсеминации) яйцеклетки матери спермой донора.

Искусственное оплодотворение может быть внутренним, когда сперма, полученная от всесторонне проверенного донора, вводится в половые пути женщины, и внешним, производимым вне организма. В последнем случае с помощью лапароскопии извлекают зрелую яйцеклетку, которую оплодотворяют в приборе половыми клетками донора или мужа (если женщина страдает трубной непроходимостью). Через некоторое время (например, через два с половиной дня на стадии 8 бластомеров) зародыш пересаживают в матку матери или другой женщины, которая будет вынашивать его до рождения ребенка. Применяют также замораживание оплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов. В частности, во Франции после имплантации эмбрионов, находившихся до этого в замороженном состоянии, впервые родились близнецы. В нашей стране в 1986 году после экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки и пересадки ее в матку родились однайцевые близнецы [14].

В результате применения этих технологий возникают различного рода нетрадиционные ситуации и юридические коллизии, к правовому решению которых еще не всегда готово общество.

Как в животноводстве, так и в житейской практике людей нередко возникает необходимость в получении противоположного результата – недопущения появления потомства. В животноводстве при выращивании мужских особей на мясо производят их кастрацию. Возможна временная или постоянная стерилизация животных обоего пола путем облучения гонад ионизирующей радиацией. Для домашних животных (кошек, собак) помимо кастрации используют различные химические и гормональные препараты, временно подавляющие половое возбуждение. Чтобы исключить нежелательную беременность, люди используют различные приемы, к числу которых относятся учет отрезков времени в менструальном цикле, когда невозможно оплодотворение яйцеклетки, и большой набор контрацептивных (противозачаточных) средств: механических (презервативы, шеечные колпачки и др.), химических и гормональных, в отдельных случаях – хирургических (перевязка маточных труб) и др. Они играют существенную роль в планировании семьи и регуляции рождаемости. Ограничение рождаемости стало насущной проблемой в ряде стран с быстрым ростом численности населения.

Совокуплению особей в природе предшествует половое влечение и выбор партнеров. Усилению половых инстинктов у людей способствуют соответствующее поведение, речь, музыка, применение возбуждающих пахучих веществ и др. Однако в определенных ситуациях и у людей возникает необходимость в использовании средств, временно способных затормозить проявление половых инстинктов.

Своеобразной формой полового размножения организмов является партеногенез, при котором яйцеклетка развивается без оплодотворения. Полный естественный партеногенез, завершающийся развитием половозрелых особей, в той или иной мере встречается у всех типов беспозвоночных и позвоночных, кроме млекопитающих. Ученым удалось вызвать партеногенез искусственным путем с помощью химических, механических, различных физических воздействий, включая температуру. Так, Б.Л. Астауров с сотрудниками путем 18-минутной обработки неоплодотворенных яиц тутового шелкопряда температурой  $46^{\circ}$  индуцировал их партеногенетическое развитие с образованием нормальных диплоидных личинок исключительно женского пола. Позднее В.А. Струнников стимулировал партеногенез с помощью низких температур, получив потомство из одних диплоидных самцов, которые продуцируют больше шелка, чем самки. Искусственный партеногенез (его разновидность – гиногенез) удалось вызвать у мыши, причем потомство было диплоидным и женского пола. Не исключено, что искусственный партеногенез со временем войдет в арсенал методов, используемых для разведения сельскохозяйственных животных.

#### § 4. Управление эмбриогенезом

Эмбриональное развитие, начинающееся с дробления зиготы и завершающееся формированием сложного многоклеточного организма, перед исследователями поставило массу вопросов, главными из которых являются два тесно связанных между собой: каковы движущие силы, определяющие ход цитодифференцировки и морфогенеза. На вопрос о цитодифференцировке появилось, по сути, два противоположных ответа. Первый из них дал А. Вейсман, предложивший теорию, основанную на предположении о неравно-наследственности делений дробления. Основанием для

второго ответа, сформулированного в гипотезе о дифференциальной активности, послужили опыты Г. Шлемана, Т. Кинга, Р. Бриггса, Дж. Гердона и др., которые показали генетическую эквивалентность и тотипотентность ядер соматических клеток. Нами был предложен вариант ответа, способный примирить между собой две предыдущих точки зрения [15, 16]. Однако ни одна из большого числа опубликованных в научной литературе моделей цитодифференцировки четко не ответила на основной вопрос: каким образом при формировании организма из бесчисленного множества потенциально возможных типов клеток осуществляется выбор тех, которые реально входят в его (организма) состав?

При решении проблемы морфогенеза в плане его связи с цитодифференцировкой возникают два альтернативных вопроса: набор специализированных клеток морфогенезу "предлагает" цитодифференцировка или морфогенез сам "заказывает" последней определенный набор типов клеток? Или иначе: кто кем управляет – цитодифференцировка морфогенезом или морфогенез цитодифференцировкой? Предложено множество моделей морфогенеза; богатый фактический материал для них дали опыты В. Фогта, Г. Шлемана, Ж. Гольтфретера и В. Гамбургера, Г. Экмана, К. Уоддингтона и др. Были предложены концепции эпигенетического ландшафта (К. Уоддингтон), позиционной информации (Л. Вольперт с сотр.), математические модели развития [17, 18]. Однако, несмотря на это обилие экспериментов, концепций, моделей, ясности в вопросе о механизмах морфогенеза практически не прибавилось, и он по-прежнему остается "белым пятном" биологии. В связи с этим при управлении эмбриогенезом прежде всего приходится довольствоваться правилом: не мешай нормальному его прохождению. Косвенным подтверждением этому является эволюционная тенденция максимально возможной защиты эмбриогенеза от воздействия неблагоприятных факторов, которая нашла свое высшее выражение во внутриутробном развитии зародышей млекопитающих. В этом случае при анализе механизмов и последствий различных воздействий на развивающийся организм необходимо его рассматривать в неразрывной связи с материнским организмом, как единую функциональную систему мать-плод [19].

В настоящее время в мире ежегодно более 10% детей рождаются с какими-нибудь дефектами, из них пятая часть имеет

генетическую природу, остальные обусловлены прямым или косвенным (через мать) воздействием неблагоприятных факторов среды на развивающийся организм. Трудно перечислить список уродств, вызванных этими причинами. Они могут быть как внешними, которые легко выявляются при визуальном осмотре, так и внутренними, которые проявляются через разные сроки после рождения. К такого рода аномалиям в развитии внутренних органов относятся многочисленные пороки сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, иммунной, центральной нервной системы.

Не менее многочисленны и конкретные факторы, вызывающие уродства. Большая доля из них приходится на бытовые воздействия, к числу которых в первую очередь относятся курение и прием алкоголя.

У детей, рожденных курящими матерями, меньший вес при рождении, велик риск возникновения таких смертельно опасных для младенца заболеваний, как легочная недостаточность и кровоизлияние в мозг, более медленное развитие, в том числе психическое, на руках детей может появиться особый признак – обезьянья складка кожи. Немецкие ученые установили, что у курящих женщин гораздо чаще бывают преждевременные роды, а из 100 новорожденных, матери которых выкуривали в день более пяти сигарет, четверо умирают в первые сутки после рождения. Также часто умирают дети курящих отцов, даже если матери не курят. В этом случае проявляется вред “пассивного курения”. Главная опасность курения, как сейчас считают врачи, заключается в радиоактивности табачного дыма [14].

Не менее серьезные последствия вызывает употребление алкоголя родителями. У женщин, часто употребляющих спиртное, примерно в одном из четырех случаев наблюдается токсическая беременность, роды протекают очень тяжело и часто бывают патологическими, а каждый четвертый ребенок рождается мертвым. У новорожденных наблюдается задержка физического и умственного развития, уменьшение объема мозга, пороки развития сердца, многочисленные уродства внешности (алкогольный синдром плода). Последствия усугубляются, если мать еще и курит. Ученым не удалось установить безвредного для плода уровня алкоголя в крови матери. Этиловый спирт вызывает патологию как женских, так и мужских желез. У мужчин-алкоголиков происходит жировое перерождение семенных

канальцев половых желез и их рубцевание, со временем прекращается сперматогенез. В семенной жидкости алкоголиков до 70% неполноценных и неподвижных сперматозоидов. Не менее страшны последствия для детей, зачатых в состоянии алкогольного опьянения. Сейчас доказано, что в 100% случаев опьянение в момент зачатия приводит к рождению неполноценных детей, среди которых большая доля приходится на умственно отсталых детей (олигофренов) [14].

Еще более серьезные последствия вызывает употребление матерями наркотиков, дети при этом рождаются с пристрастием к наркотикам.

У беременных женщин, употребляющих в больших количествах кофе, часто прекращается развитие плода и прерывается беременность. Кофеин мгновенно достигает клеток плода, проникая в амниотическую жидкость, окружающую плод. В высоких дозах он обладает тератогенным действием, вызывая уродства конечностей, расщепление неба.

Аналогичным негативным действием обладает и большинство лекарств, даже, казалось бы, самых безобидных (например, аспирин). Они вызывают эмбриотоксический эффект, так как затрагивают структуры развивающегося эмбриона. Более того, тератогенным действием обладают и витамины. Так, избыток витамина А (ретинола) в организме беременных животных вызывает большой набор уродств у эмбрионов. При избытке витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина) и пантотеновой кислоты задерживается развитие зародыша. Если в организме беременной не хватает витамина В<sub>2</sub> (рибофлавина), у плода может развиться водянка мозга.

Естественно, подавляющее число химических веществ, с которыми соприкасается беременная женщина, воздействуя через дыхательную систему или кожу, может оказать вредное воздействие на зародыш.

Еще одна серьезная причина нарушения эмбриогенеза – недостаток кислорода (гипоксия), которая может возникнуть при нахождении беременной в душном помещении, на вредном производстве с запахами нитролаков, бензина, ацетона и др.

Из физических факторов, способных осложнить протекание беременности и вызвать аномалии развития зародыша, можно назвать резкие отклонения температуры среды от оптимальных значений, вибрации и сильный шум (свыше 90 децибелов), воздействие ионизирующей радиации, которая вызывает мутации

в разных клетках плода, включая половые клетки. При облучении беременной уродства возникают преимущественно в тех органах эмбриона, которые в силу гетерохронности развития наиболее интенсивно формируются в момент действия радиации. Для того чтобы какой-нибудь фактор вызвал тератогенный эффект, он должен подействовать на организм прежде, чем завершится образование соответствующего органа.

Не исключено, что на эмбриональное развитие человека негативно сказывается электромагнитное излучение, генерируемое бензольными кольцами молекул материалов, которые используются в быту и на производстве. В наших экспериментах это так называемое неконтактное действие бензоидных соединений на эмбриогенез дафний в последующем приводило к существенному сокращению продолжительности жизни и плодовитости развившихся из облученных эмбрионов взрослых особей [19].

Небезразличен для формирования зародыша режим питания будущей матери, которая не нуждается в значительном увеличении количества пищи. Ее рацион должен содержать достаточное количество полноценного белка, углеводов. Не следует увеличивать в рационе беременной содержание жира сверх обычной нормы. Потребность в витаминах должна удовлетворяться за счет естественных продуктов (фруктов, овощей, соков).

Психическое состояние беременной также сказывается на развитии и здоровье будущего ребенка, равно как и ее собственное физическое здоровье. Состояние плода меняется у беременных, больных гельминтозами. Заражение плода может происходить микроорганизмами. При различных патологических состояниях проявляется функциональная интеграция гомологичных органов плода и матери. Например, при патологии печени у матери печень плода берет на себя компенсацию нарушенных материнских функций и раньше обычного начинает интенсивно функционировать. Свойственная этому органу плода гемопозитическая функция в этих условиях рано передается костному мозгу и селезенке, которые также испытывают преждевременную дифференцировку. В результате печень и система крови плода и новорожденного по своим морфофункциональным показателям соответствуют более старшему возрасту, а в других органах (почках, кишечнике) выявляются признаки отставания в росте и развитии [20].

Приблизительно в одном случае из нескольких сотен беременностей среди белых женщин новорожденный ребенок

страдает тяжелой анемией, сопровождающейся желтухой, которая в худших случаях может быть смертельной, если своевременно не сделать переливания крови. Причиной такой болезни новорожденных является следствие иммунологического конфликта резус-отрицательной женщины с резус-положительным плодом. Для предупреждения гемолитической болезни новорожденных используются инъекции антирезус-гамма-глобулина.

Внутриутробное развитие человека завершается родами. Роды являются сложным и малоизученным физиологическим актом. Собственно родовой акт состоит из периодов раскрытия, изгнания и послеродового периода. Первый период заканчивается вхождением головки плода в таз, второй – рождением ребенка. Третий период наступает обычно через 20-30 минут после рождения ребенка, он состоит в сокращении матки и изгнании плаценты и децидуальных оболочек. Родовой акт регулируется нервной и эндокринной системами, тканевыми медиаторами, вырабатываемыми в матке биологически активными веществами. Несомненно, большое значение имеют еще мало изученные воздействия, исходящие со стороны плода.

Характерной тенденцией последнего времени является ослабление родовой деятельности. Полагают, что оно связано с акселерацией внутриутробного плода и матери [21]. На появление акселерации (ускорения) развития обратили внимание еще в 30-х годах XIX века. За последние 50 лет средний рост мужчин в некоторых районах нашей страны увеличился на 5-6 см, а за 100 лет 15-летние мальчики стали выше на 12-13 см, девочки – на 4-5 см.

Развитие ускоряется даже до рождения. За последние 20 лет длина новорожденных в среднем увеличилась на 2 см, а масса – почти на 300 г. Ускоряются многие биологические процессы организма. Например, половое созревание девочек по сравнению с концом XIX столетия сдвинулось в сторону более молодого возраста на 3-4 года [14]. Таким образом, ослабление родовой деятельности обусловлено увеличением массы внутриутробного плода при неизменных размерах таза матери, которые остаются стабильными на протяжении последних пятидесяти лет. Рождение ребенка массой более 4 кг (а таковым является каждый пятый из числа новорожденных) вызывает во многих случаях утомление матки при родах. С другой стороны, увеличившийся период между началом менструации у девочек (10-12 лет) и беременностью (23-25 лет), по-видимому, приводит к клинически незаметному

истощению эндокринного аппарата женщин и в первую очередь функции половых желез. В настоящее время значительно чаще, чем раньше, наблюдаются случаи нарушений овариально-менструального цикла по принципу ановуляторных маточных кровотечений. При этом матка способна воспринять оплодотворенную яйцеклетку, обеспечить зародыш пластическим и энергетическим материалом. Однако нервно-мышечный аппарат матки у таких беременных не достигает полноценного биологического созревания к родам в связи с недостаточным синтезом эстрогенных гормонов фетоплацентарным комплексом, что приводит к развитию слабости родовой деятельности. Последняя является причиной существенного увеличения числа мертворождений, а также материнского и детского травматизма, маточных кровотечений и послеродовых септических осложнений [21].

Для беременных с повышенным риском развития слабой родовой деятельности разработан комплекс методов дородовой подготовки, который включает ежедневные назначения до родов гормональных и лекарственных препаратов, оксигенации на протяжении 7-8 дней. Кроме того, был разработан метод синтеза эндогенного простагландина (ПГ)  $F_{2\alpha}$ , существенно повышающего сократительную активность миометрия и применяемого в клинике для родовозбуждения и родостимуляции. Предшественником и источником синтеза ПГ является арахидоновая кислота, связанная в организме с фосфолипидами. Биосинтез ПГ осуществляется при помощи фермента ПГ-синтетазы с участием глутатиона. При слабой родовой деятельности снижено содержание арахидоновой кислоты в фосфолипидах и лецитине клеточных мембран миометрия. Стимуляция эндогенного ПГ осуществляется одновременным введением в организм беременной полиненасыщенных жирных кислот, глутатиона и гепарина с одновременной ингаляцией кислорода и облучением кварцем поясничной области. Для регуляции функционального состояния коры головного мозга, усиления родовой деятельности за 2 недели до родов применяется электроанальгезия импульсными токами. Родовозбуждение и родостимуляцию осуществляют также путем введения окситоцина, серотонина (по отдельности и сочетанно), простагландина  $F_{2\alpha}$ , с помощью электроакупунктуры и другими методами [21].

Немаловажное значение имеет психологическая подготовка беременных к предстоящим родам, а также обстановка при родах.

В частности, благотворно влияет на роженицу присутствие при родах мужа или родственников.

В акушерской практике при невозможности родов через естественные родовые пути достаточно широко применяется кесарево сечение, при котором плод изымается через разрез брюшной стенки и матки. После такой операции следующая беременность возможна лишь через некоторый срок.

В последнее время СМИ сообщают о родах в воде. В частности, в изолированных районах Крымского побережья беременные на последнем месяце проводят время на пляже и рожают детей в соленых водах Черного моря. Статистические данные Центра акушерства в Одессе свидетельствуют, что с мая 1992 года, когда прошли первые роды в соленой воде Черного моря, не умер ни один из почти тысячи младенцев, родившихся за последующие пять лет. Случаи инфекции среди женщин, рожавших новым способом, составили всего 2 процента (в больницах это число равно без малого 50%). Тем не менее руководителей здравоохранения беспокоит, что последствия такого способа родов могут сказаться на матерях и их детях впоследствии.

С вопросами оптимизации процессов воспроизводства и родовспомогательной деятельности приходится иметь дело и работникам животноводства. Важными факторами воздействия на эмбриогенез сельскохозяйственных животных являются условия их содержания и рацион, учитывающий потребности беременного организма (функциональной системы мать-плод).

Наряду с этим важное значение с экономической и ветеринарной точек зрения имеет регулирование времени родов, особенно на крупных животноводческих предприятиях. Синхронизация родов, то есть обеспечение родов у определенной группы животных в единые, удобные для обслуживающего персонала сроки, позволяет организовать присутствие его при родах, своевременное оказание помощи новорожденным, проконтролировать начало их кормления. Синхронизация родов у животных достигается путем инъекции самкам в последние дни беременности простагландинов, их синтетических аналогов или кортикостероидов (глюкокортикоидов), а также совместно тех и других. В этом случае наступление отелов происходит в течение двух суток, а опоросов – в течение суток после стимуляции родов [12]. Естественно, организации одновременного рождения

приплода должна предшествовать стимуляция и синхронизация охоты у группы самок перед естественным или искусственным их оплодотворением.

Определенные сложности возникают при трансплантации эмбрионов, поскольку эмбрион организма-донора является для организма-реципиента чужеродным биологическим объектом и действует как антиген. При этом он вызывает более сильный иммунный ответ, чем зародыш собственного организма. Тем не менее большая часть эмбрионов (у коров-реципиентов – до 60-70%) приживается, поскольку в организме реципиента образуются иммуносупрессорные факторы, которые его оберегают.

Чтобы снизить последствия иммунологического конфликта между зародышем и материнским организмом, имевшего место в период беременности, для крупного рогатого скота разработаны специальные методы стимуляции иммунной системы телят-трансплантатов: облучение ультрафиолетовыми лучами молочной железы коров-реципиентов, введение в организм новорожденных телят-трансплантатов левамизола, Т- и В-активинов [22].

В птицеводстве наряду с насиживанием яиц самками широко используется искусственная инкубация в специальных устройствах – инкубаторах. В промышленном птицеводстве инкубацию яиц проводят круглый год. Инкубируют яйца кур, индюшек, уток, гусынь и др.

В отличие от внутриутробного развития зародышей млекопитающих, поддержание условий, необходимых для развития птиц, в оптимальных пределах при естественной инкубации оказывается более сложной задачей. Одним из существеннейших параметров инкубации является температура. При изучении температурного режима естественной инкубации было установлено, что температура тела наседок разных видов сельскохозяйственных птиц (кур, уток, индеек и гусынь) очень сходна: в начале насиживания она равна  $40,5-40,8^{\circ}$ , а в конце –  $40,1-40,3^{\circ}$ . Температура тела насиживающей птицы – это максимальная температура, которая может быть передана ею гнезду. Температура же в гнезде, в разных его точках по вертикали и горизонтали, значительно ниже, за исключением редких случаев, когда температура окружающего воздуха бывает выше температуры тела птицы. Наиболее характерной чертой температурного режима гнезда птиц является различие в температуре на верхнем и нижнем уровне яиц, а также в центре и на периферии гнезда. В гнезде курицы

оно может достигать  $10^{\circ}$ . Температура в гнезде зависит от температуры воздуха вокруг гнезда, она различна также в разные дни и в разное время суток. Наиболее частые колебания температуры в гнезде происходят при пересаживании наседки. При этом имеют место как повороты яиц вокруг оси, так и перемещения их из центра на периферию гнезда и обратно, что способствует выравниванию температурного режима яиц в кладке. Температура на поверхности яйца и внутри него различается. Это различие может доходить до нескольких градусов, причем в центре гнезда температура поверхности яйца выше, чем внутри яйца, а на периферии гнезда – наоборот. По наблюдениям за этим процессом было установлено, что с 1-го по 11-й день инкубации наблюдалось 35 перемещений курицы-наседки за сутки, с 12-го по 20-й день – по 48, а на 21-й день – непрерывное движение ее в гнезде. Домашние птицы сходят с гнезда для кормления и дефекации, а уткам и гусыням рекомендуется, кроме того, дать возможность иногда выкупаться. Одна и та же наседка уходит в разные дни с гнезда на 10-60 мин. Температура в гнезде изменяется также и в течение периода насиживания. На верхнем уровне яйца в гнезде курицы в 1-й день насиживания температура равна  $37,9^{\circ}$ , со 2-го по 20-й –  $38,9-39,3^{\circ}$ , а на 21-й –  $39,6^{\circ}$  [23].

Исследованиями различных авторов было установлено, что нижний порог эмбрионального развития составляет  $28-29^{\circ}$ , при более низких температурах эмбриогенез до конца не доходит. При температуре  $43-45^{\circ}$  куриный эмбрион способен жить лишь в течение небольшого промежутка времени. Температурная чувствительность зависит от стадии эмбрионального развития.

Увеличение температуры инкубации в определенном диапазоне повышает темпы эмбрионального развития и, соответственно, сокращает длительность инкубации. Однако при выборе оптимальной температуры инкубации необходимо учитывать ее тератогенное действие и относительный вес эмбриона (по отношению к массе яйца). Оптимальное значение температуры зависит от породы птицы и изменяется в процессе инкубации.

Важную роль в процессе инкубации играют влажность окружающего яйца воздуха, а также содержание в нем кислорода и углекислого газа.

Все сказанное выше о режиме естественной инкубации было учтено при организации процесса искусственной инкубации и

создании конструкций инкубаторов (секционных – с естественной вентиляцией, шкафных – с искусственной вентиляцией). Так, в шкафу одного из отечественных инкубаторов (“Универсал-45”) поддерживается следующий режим инкубации куриных яиц: с 1-го по 11-й день температура составляет 37,7- 37,8°, относительная влажность – 58-60%; с 12-го по 19-й день соответственно 37,1-37,2° и 55%, с 20-го по 21-й день – 36,9-37,1° и 64-70% [24].

Эмбриогенез холоднокровных животных (с непостоянной температурой тела), среди которых наибольшее хозяйственное значение имеют рыбы, в подавляющем числе случаев происходит в воде, температура которой родительскими особями активно регулироваться не может. Вместе с тем, темпы эмбриогенеза существенно зависят от температуры. Так, время между первыми делениями дробления (продолжительность митотического цикла) у костистых рыб, по данным Г.М. Игнатъевой [25], при возрастании температуры с 1-2° до 22° уменьшилось в среднем на порядок, при этом сокращение этого времени происходило приблизительно по экспоненциальному закону.

Каждый вид рыб предъявляет свои требования к оптимальным температурам и другим параметрам водоемов, в которых осуществляет нерест. Это обстоятельство приходится учитывать при искусственном разведении рыбы, особенно на индустриальной основе в условиях рыбозаводных заводов. Прежде всего, здесь используется “сухой” способ искусственного оплодотворения икры, предложенный более века назад русским рыбоводом В.П. Врасским. При этом методе икру выпускают в таз, а затем туда же отцеживают молоки самцов. Содержимое таза осторожно перемешивают, после чего в таз наливают воду. Этот метод позволяет получить при разведении кеты 98-99%-ное оплодотворение икринок. С целью ускорения созревания половых продуктов производителям делают гипофизарные внутримышечные инъекции.

Оплодотворенную икру инкубируют в различных аппаратах, обеспечивающих благоприятные кислородные и температурные условия для развития зародышей.

Рассмотренный краткий обзор возможностей влиять на процесс воспроизводства человека и животных и, в частности, на эмбриональное развитие свидетельствует о том, что, хотя эмбриогенез по-прежнему является “белым пятном” биологии, а

с позиции кибернетики – “черным ящиком”, практический опыт в сочетании с научным анализом опытных данных позволяет в ряде случаев контролировать этот процесс и вносить в него необходимые коррективы. Более того, в эмбриологии за последние годы получены поистине сенсационные результаты. Например, путем комбинации клеток эмбрионов овцы и козы, когда эти эмбрионы находились на стадии 4-8 клеток, получены химерные животные “коза-овца”, одно из которых имело облик козы с мощным волосяным покровом овцы. Это был стерильный при скрещивании самец [12]. Другой пример – клонирование животных организмов (включая человека), которое вызвало широкую дискуссию и инициировало законодательную деятельность парламентов крупнейших стран мира.

## § 5. Клонирование животных организмов

С недавнего 1997 года не новое слово “клонирование”, ранее не привлекавшее к себе внимание, вдруг приобрело ореол сенсационности, не требующей каких-либо других дополнительных терминов, конкретизирующих его смысл. Сенсационность возникла оттого, что люди, даже не связанные по роду своей деятельности с биологией, прочно ассоциировали его со словом “человек”. Все это вызвало многочисленные дискуссии, столкновение мнений людей, имеющих разные суждения о смысле жизни, предназначении человека, границах дозволенного ему и недозволенного. Противостояние закончилось опросами общественного мнения, отрицательными высказываниями президентов Б. Клинтона, Ж. Ширака, сенаторов, рекомендациями комиссии по биоэтике запретить или, как минимум, ввести мораторий на эксперименты по клонированию путем пересадки ядер соматических клеток человека, декларацией известных ученых всего мира в защиту клонирования и неприкосновенности научных исследований [26]. Так чем же это слово, пришедшее 23 февраля 1997 года из Шотландии с новостью о появлении на свет симпатичного ягненка Долли, вызвало такой противоречивый интерес у людей?

Термин “клон” греческого происхождения, дословно – ветвь, отпрыск, в биологическом смысле означает ряд следующих друг за другом поколений генетически однородных потомков одной

исходной особи (растения, животного, микроорганизма), образующихся в результате бесполого размножения. Следовательно, клонирование – это получение путем бесполого размножения генетически однородных потомков. Клонирование растений черенками, почками или клубнями в сельском хозяйстве, в частности в садоводстве, известно более четырех тысяч лет, а начиная с 70-х годов XX столетия при клонировании растений для этой цели стали широко использовать небольшие группы и даже отдельные соматические клетки. Возможность вегетативного размножения растений обусловлена тотипотентностью их соматических клеток, которые сохраняют способность реализовывать всю генетическую информацию, заложенную в своем ядре. Соматические клетки животных в большинстве случаев содержат в своем ядре ту же информацию, что и исходная зигота, однако реализовать ее долгое время считали невозможным. Полагали, что соматические клетки животного, будучи потомками оплодотворенной половой клетки, в процессе дифференцировки необратимо теряют свойство тотипотентности. Тем не менее попытки репрограммировать геном соматической клетки, заставить его вновь из одной клетки создать нормальный многоклеточный организм делались.

Первые опыты проводились на лягушке – хорошо изученном модельном объекте с крупными яйцеклетками, что обеспечивает определенные удобства в работе. Чтобы реанимировать генетическую программу развития, заключенную в соматической клетке, американские ученые Р. Бриггс и Т. Кинг в начале 50-х годов путем микрохирургической операции заменяли собственное ядро яйцеклетки на ядро из клетки зародыша на ранней стадии его развития – бластуле. Такие яйцеклетки с ядром из соматической клетки в 80% случаев давали нормальных головастика. При пересадке в яйцеклетку ядра из клетки со стадии гаструлы головастики получались лишь в 20% случаях. Английский биолог Дж. Гердон усложнил опыт: он пересаживал в яйцеклетку лягушки с разрушенным с помощью ультрафиолетового луча ядром ядро из вполне специализировавшейся клетки эпителия кишечника плавающего головастика. В 2,5% случаев из таких реконструированных яйцеклеток развивались головастики. Поскольку большинство таких реконструированных яйцеклеток погибало до завершения стадии гаструлы, он осуществил повторную, так называемую серийную пересадку путем извлечения ядра из

бластомера клонируемого зародыша и пересадил его в новую энуклеированную яйцеклетку. Выход головастиков увеличился, а при шестикратно повторенных серийных ядерных пересадках он получил даже взрослых животных. Затем Дж. Гердон вместе с Р. Ласки (1970) стали культивировать *in vitro* клетки почки, легкого и кожи взрослых животных и использовать уже эти клетки в качестве доноров ядер при реконструировании яйцеклеток. При серийных пересадках удалось получить плавающих головастиков. В случае же использования ядер из предварительно культивируемых клеток эпидермиса головастика были получены нормальные взрослые лягушки [27]. В свою очередь М. Ди Берардино и М. Хофнер использовали для трансплантации ядра неделящихся и полностью дифференцированных клеток – эритроцитов лягушки. После серийной пересадки таких ядер 10% реконструированных яйцеклеток достигали стадии плавающего головастика. Таким образом, в экспериментах с бесхвостыми амфибиями удалось разблокировать программу развития, заключенную в соматических клетках, и осуществить клонирование лягушек, доведя их развитие до стадии головастика, а в ряде случаев и до взрослого животного.

Опыты с модельными объектами из класса млекопитающих – мышами – были менее удачными, что частично объясняется трудностями работы с мелкими яйцеклетками, которые, к тому же, развиваются внутриутробно. Напротив, опыты по пересадке ядер из 8-клеточных эмбрионов в энуклеированную яйцеклетку, выполненные на кроликах, завершились успешно, хотя выход нормальных животных оказался низок (3,7%). Были сообщения о рождении телят, полученных из реконструированной яйцеклетки, в которую пересадили ядро бластомера 32-клеточного зародыша. В опытах на крупных животных обычно используют двух реципиентов: вначале реконструированную яйцеклетку помещают в перевязанный яйцевод промежуточного реципиента, а затем – в матку окончательного реципиента, где происходит развитие зародыша до рождения.

Наиболее успешными были эксперименты с овцами. В 1989 году Л. Смит и Я. Уилмут трансплантировали ядра клеток 16-клеточного эмбриона в энуклеированные яйцеклетки овец. Были получены живые ягнята. Затем Я. Уилмут с сотрудниками для пересадки использовали ядра из культуры эмбриональных клеток. Завершился же их эксперимент рождением ягненка по кличке

Долли из реконструированной яйцеклетки с ядром клетки молочной железы овцы породы финн дорсет. Клетки молочной железы получали от 6-летней овцы, находящейся на последнем триместре беременности. Реконструированные яйцеклетки вначале культивировали в перевязанном яйцевом промежуточного реципиента (овцы), а затем перемещали в матку окончательного реципиента – овцы породы шотландская черномордая. Обращает на себя внимание крайне низкий выход экспериментов с клонированием млекопитающих. Так, в серии опытов с клетками молочной железы из 277 реконструированных яйцеклеток был получен один ягненок (Долли), то есть выход составил всего 0,36% [28].

По сообщениям СМИ, в текущем 2001 году австралийские ученые осуществили успешное клонирование свиньи.

Половое размножение животных и растений обладает тем преимуществом, что обеспечивает появление разнообразного потомства, способного успешно приспосабливаться к меняющимся условиям среды. Однако при промышленном разведении растений и особенно животных человек создает искусственно условия, близкие к оптимальным, и необходимость приспосабливаться к ним отпадает. Напротив, возникает крайняя необходимость в сохранении генотипа элитных организмов в неизменном состоянии. Идеальным в этом отношении является широко применяемое в растениеводстве вегетативное размножение, которое осуществляет тиражирование генетически идентичных особей. В животноводстве искусственным путем осуществить вегетативное размножение до опытов с клонированием не удалось. Получение однойяйцевых близнецов или искусственных близнецов путем расщепления раннего эмбриона на 2 или 4 части с последующим выращиванием из них 2 или 4 генетически идентичных животных также не является клонированием, так как не обеспечивает полного воспроизведения генотипа одного из родителей. Такая задача может быть решена только путем клонирования с использованием донорского ядра соматической клетки. Поэтому метод клонирования представляет большой интерес для животноводства. В ближайшие годы главной задачей исследователей, работающих в данной области, по-видимому, будет создание культивируемых *in vitro* линий малодифференцированных стволовых клеток, характеризующихся высокой скоростью деления. Ядра таких клеток способны обеспечить нормальное

развитие реконструированных яйцеклеток и появление нормального потомства, а также его высокий выход [28].

Что касается применения технологии клонирования непосредственно к человеку, то здесь необходим взвешенный подход, освобожденный от налета неуместной сенсационности. Получение двойников человека только для того, чтобы вызвать очередную сенсацию, – дело, не стоящее затраченных на него усилий и практически не нужное людям. Двойниками людей не удивишь: однойцевые близнецы регулярно появляются на свет, создавая своим родителям специфические сложности в воспитании. Создавать себе двойника в качестве живого “комплекта запчастей” – затея антигуманная, крайне дорогая и, по-видимому, малозффективная. Другое дело – выращивание с помощью данной технологии отдельных иммунологически толерантных органов для пересадки, чем собираются заняться английские исследователи. Однако на этом пути предстоит решить не меньше задач, чем при создании технологии клонирования целых жизнеспособных организмов.

## § 6. Управление регенерацией

Регенерация не имеет прямого отношения к воспроизводству численности животных. Она обеспечивает постоянное воспроизводство изнашивающихся структур в пределах организма и восстановление (не всегда полное) поврежденных частей тела. Без регенерации в широком смысле этого понятия невозможны были бы не только длительное существование организма, но и само эмбриональное развитие его. Кроме того, она имеет ряд общих с эмбриогенезом механизмов и рассматривается обычно в вузовском курсе эмбриологии. По этой причине вопрос об управлении регенерацией был включен нами в главу об управлении процессами воспроизводства организмов.

Латинское слово регенерация на русский язык переводится как возобновление, восстановление. Применительно к биологическим объектам под регенерацией понимают восстановление их утраченных или поврежденных частей. Выделяют два принципиально различающихся между собой вида регенерации: физиологическую и репаративную. Физиологическая регенерация объединя-

ет восстановительные процессы, связанные с разрушением внутриклеточных структур и гибелью клеток в ходе **нормальной** жизнедеятельности организма. И в нормально функционирующем организме существуют повреждающие факторы, которые ведут к потере биологической активности молекулами, отдельными внутриклеточными структурами, клетками. Эти поврежденные части организма подвергаются деградации и заменяются новыми, жизнеспособными. Такое самообновление осуществляется с участием специальных систем. Кроме того, в процессе приспособления биосистем к изменяющимся условиям может осуществляться "умышленное" разрушение их отдельных неповрежденных элементов, например части молекул ферментов, концентрация которых оказывается избыточной, чтобы затем, когда потребность в них возникнет вновь, осуществить дополнительный их синтез. Регенерация на молекулярно-субклеточном уровне особенно важна для тканей, клетки которых утратили способность к делению. Примером физиологической регенерации на клеточном уровне (пролиферативной регенерации) является обновление клеток крови, эпителия тонкой кишки, кожи, сперматогенной ткани семенника и др. за счет деления и последующей дифференциации специальных камбиальных клеток [29]. Своеобразную категорию процессов физиологической регенерации составляют периодически повторяющиеся (например, сезонные) изменения, сопровождающиеся отторжением и последующим восстановлением целых органов (линька перьев, волос, сбрасывание и отрастание рогов у оленей, постоянное обновление зубов у пресмыкающихся, отторжение и последующее восстановление элементов слизистой в половых органах матки млекопитающих и т.д.) [30].

Репаративной регенерацией называют восстановление части организма взамен поврежденной или удаленной в результате несчастного случая, а также искусственно. Характер повреждений и их место при репаративной регенерации мало предсказуемы, а сами процессы восстановления утраченных или поврежденных частей организма отличаются сложностью и разнообразием.

Регенерация имеет сходство с эмбриональным развитием, отличаясь от последнего прежде всего тем, что происходит у взрослого, уже сформировавшегося организма. Отсюда и акцент, который делает Л.Д. Лиознер, рассматривая регенерацию как процесс **повторного** развития, вызываемый повреждением,

наносимым организму, и приводящий к образованию заново недостающей его части [31].

Существенным отличием регенерации от эмбриогенеза является то обстоятельство, что последний начинается с одной тотипотентной клетки (зиготы), а регенерация осуществляется с участием специализированных клеток взрослого организма. Поскольку регенерация имеет исторически общие корни с эмбриогенезом, первоначально полагали, что материалом для регенерации служили особые резервные эмбриональные клетки, а когда это предположение не подтвердилось, стали считать, что дифференцированные клетки взрослого организма способны путем дедифференцирования превращаться в эмбриональные. Последние путем повторного дифференцирования (редифференцирования) дают начало тканям, необходимым для построения недостающей части организма. Однако последнее предположение полностью не подтвердилось, поскольку хотя дедифференцирование специализированных клеток и имеет место при регенерации, эмбриональными, способными превратиться в любой тип клеток, они не становятся. Как справедливо замечает Б.П. Токин, "клетка в связи с делением неизбежно в той или иной мере дедифференцируется, теряет ряд структур, свойственных ей как клетке данной ткани, омолаживается и на этом этапе становится более лабильной в отношении формообразования" [32]. Л.Д. Лиознер полагает, что повреждающее воздействие вызывает активацию клеток и тканей, выход их из дефинитивного состояния, проявляющийся в их дедифференциации. Разные ткани при регенерации дедифференцируются в разной степени. Так, при дедифференцировании мышц происходит разрушение их специализированных структур – миофибрилл мышечных волокон. От мышечного волокна могут отделиться обособленные мышечные клетки – миобласты, содержащие ядро, но лишенные специфических мышечных образований. Миобласты способны делиться, объединяться друг с другом и затем, дифференцируясь, давать новые мышечные волокна. Напротив, эпителиальные и некоторые соединительнотканые клетки при регенерации дедифференцируются слабо. Обычно при регенерации происходит лишь частичное изменение клеток без утраты их свойств. Чаще всего клетки одной тканевой принадлежности не превращаются в клетки другой, а дают себе подобные или клетки сходного типа.

С репаративной регенерацией человеку в той или иной мере приходится иметь дело достаточно часто, поэтому для него небезразлично, как быстро и полно протекает этот процесс. В одних случаях человека больше интересует сохранность прежней формы поврежденной части тела, в других – полнота восстановления прежней функции, в третьих – оба эти показателя одновременно. Качество репаративной регенерации зависит от типа поврежденных тканей, тяжести повреждения и режима ее проведения.

На протяжении всей эволюции животного мира прослеживается тенденция снижения возможности репаративной регенерации органов. У млекопитающих, в отличие от более просто организованных животных, отсутствует способность в естественных условиях не только к регенерации целого организма из его частей, но и к регенерации сложных органов – конечностей, глаз и др. Тем не менее многие известные отечественные специалисты в области регенерации (А.Н. Студитский, Л.Д. Лиознер, М.А. Воронцова, Л.В. Полежаев и др.) довольно высоко оценили регенерационные возможности млекопитающих, в том числе в плане регенерации их органов. Более того, были предложены способы, позволившие стимулировать репарационный процесс.

У человека, как и большинства других организмов, наиболее подвержена повреждению кожа, а при более грубых воздействиях – расположенные под ней мышцы, кости и внутренние органы.

Регенерацию кожи легко наблюдать, и она описана в литературе, включая вузовские учебники. Заживление кожной раны является примером атипичной, неполной регенерации органа – кожи, потому что на месте раны образуется рубец – разросшаяся соединительная ткань со структурой, отличающейся от таковой, существующей в норме. В зоне рубца отсутствуют и такие типичные для кожи структуры, как волосы и железы. Однако сверху рубец покрыт эпителием; кроме того, при заживлении раны наблюдаются усиленное образование и рост сосудов и нервов.

Поскольку движущие силы морфогенеза, сопровождающего регенерацию органов, как и в случае с эмбриогенезом, неизвестны, то управление процессом репаративной регенерации основывается преимущественно на эмпирических находках врачей, ученых. Так, уже много веков известна пересадка в пластических целях кожных лоскутов с одних участков тела в другие, например при регенерации существенно поврежденных носа, губ.

Серьезная проблема возникает с регенерацией кожи в ожоговой терапии. Она может быть решена путем использования "искусственной кожи", работы по созданию которой были начаты в середине 70-х годов в США и продолжены в 80-х годах в лаборатории роста клеток и тканей Института биологической физики АН СССР (г. Пущино). В этих работах использовались методы тканевой инженерии (одно из направлений биотехнологии) с целью получения управляемого культивирования основных клеточных элементов кожи. Идея создания аналога кожи состоит в том, что суспензию одиночных клеток (эпидермоцитов) наносят на коллагеновый гель, в котором иммобилизованы фибробласты. Эпидермоциты образуют аналог эпидермальной ткани, а матрикс, состоящий из коллагена и фибробластов, – аналог дермы. Такая "искусственная" кожа должна воспроизводить основные структурные и функциональные характеристики кожи [33]. Были сообщения об использовании аналогов кожи, полученных при помощи культуры клеток, для восстановления кожных покровов. Полагают, что кожа будет первым органом, реконструированным при помощи культуры клеток.

Млекопитающие не способны к регенерации конечностей подобно ставшему классическим примеру повторного формирования конечности на месте удаленной у хвостатых амфибий (тритонов, аксолотлей). Конечность – сложный орган, включающий, помимо кожи, скелетную мускулатуру, скелет, связки, кровеносные сосуды, нервные волокна и др. Однако все ткани, входящие в состав конечности млекопитающего, по отдельности способны к регенерации.

А.Н. Студитский измельчал мышечную ткань крысы и оставлял эту массу на месте удаленной мышцы, что приводило к полной регенерации последней. Г.М. Литвер с сотр. считал, что в опытах А.Н. Студитского остались неудаленными небольшие культив, которые и обусловили регенерацию мышцы, как это нередко имело место в экспериментах Г.М. Литвера.

Кости также способны к регенерации, скорость и полноту которой можно стимулировать искусственно. Это особенно важно для костей свода черепа многих млекопитающих и человека, которые после ранения не регенерируют. В этом отношении интересны и перспективны опыты Л.В. Полежаева с сотр. по пересадке в дефект черепа собаки или крысы измельченной кости (опилок) оперированного или другого животного и даже животного

другого вида. Опилки, по-видимому, играют роль стимулятора (индуктора) регенерации, которая завершается полным зарастанием отверстия в черепе новой костной тканью. Регенерация костей в форме заживления после переломов известна с незапамятных времен. В этом случае обычно образуется небольшой участок кости. Более показательны случаи регенерации, когда у человека удаляли поврежденную кость и на ее место помещали кость, взятую от трупа (гомотрансплантация) или от животного (гетеротрансплантация). Впоследствии она постепенно рассасывалась и замещалась новой костью, возникшей за счет местных тканей. Пересаженная кость выполняла роль своеобразного "каркаса", по которому шла регенерация новой кости. Другой способ регенерации значительного по длине участка кости – растяжение, постепенное отодвигание друг от друга костных обломков, примыкающих к месту перелома. В опытах на собаках А.Н. Студитский показал, что образование новой целой кости происходит и без "каркаса", если вылущить кость целиком, но оставить надкостницу в виде футляра. Новая кость строится за счет остеобластов надкостницы. Опыт с вылущиванием кости можно повторять много раз, получая каждый раз ее восстановление.

Большой интерес для восстановления исходной формы поврежденной кости представляет изучение ее электрических свойств. Еще в 1892 г. немецкий анатом Ю. Вольф выявил закон, который в современном виде можно сформулировать так: "При данной форме кости ее элементы перестраиваются в зависимости от направления функциональной нагрузки, а увеличение или уменьшение их массы отражает величину этой нагрузки" [34]. Анализ механизмов, которые могли бы быть положены в основу закона Вольфа, привел исследователей к мысли, что в процессе приспособления формы кости к характеру действующей на нее нагрузки управляющая роль принадлежит пьезоэлектричеству, возникающему на границе минерального (кристаллы гидроксиапатита) и органического (кристаллы коллагена) компонентов кости при ее деформации, а также наличию полупроводникового перехода на этой границе. Молекулы, несущие электрический заряд (в том числе ионы, входящие в состав неорганического компонента кости) могут перемещаться в поле пьезоэлектрических потенциалов из участков, где они становятся излишними, в места, где необходимо уравновесить

возросшую на кость нагрузку. Этот механизм открывает возможность управлять процессом регенерации кости с помощью постоянного или импульсного электрического поля [34,35].

При регенерации кровеносных сосудов оказалось успешным применение пористых пластмассовых трубок, соединяющих перерезанные концы. Постепенно эндотелиальные клетки выстилают пластмассовую поверхность изнутри, образуя сплошной слой. Регенерирующие ткани обычно прорастают через поры пластмассы, которая не отторгается, так как является иммунологически толерантной.

Регенерация свойственна абсолютно всем тканям млекопитающих и человека, включая и ткани нервной системы. Нервы, вероятно, всегда регенерируют путем отрастания конца перерезанного нерва. Все это дает основание надеяться, что со временем удастся найти способы регенерации целой конечности, как это происходит в естественных условиях у хвостатых амфибий. В настоящее же время операционным путем, используя способность тканей к регенерации, удастся осуществлять реплантацию (пересадку) оторванных верхних и нижних конечностей пострадавшего.

В отличие от рассмотренных примеров с регенерацией мышц и костей конечностей, многие внутренние органы, обычно называемые паренхиматозными (печень, почки, легкие, поджелудочная и слюнная железы, селезенка, половые железы, железы внутренней секреции и др.), не требуют после повреждения точного восстановления своей первоначальной формы. Их функция слабо связана с их формой, важна определенная масса органа, его величина. Отсюда и вытекает своеобразие регенерации паренхиматозных органов. При регенерации печени, например, не наблюдается рост ткани от раневой поверхности, не происходит восстановление отрезанной части ее. Вместо этого усиленно растет оставшаяся после операции часть печени. Как только масса печени сравняется с ее величиной до операции, процесс регенерации прекращается. М.А. Воронцова назвала такой вид регенерации регенерационной гипертрофией. Реакция разных парных органов на повреждение не всегда одинакова. Почки, яичники реагируют на удаление части органа увеличением массы второго неповрежденного органа (компенсаторная гипертрофия). В то же время удаление части надпочечника, легкого, доли щитовидной железы приводит к

одновременной компенсаторной гипертрофии противоположного целого органа и регенерационной гипертрофии (увеличению массы) поврежденного органа. В "чистом" виде компенсаторная гипертрофия проявляется при полном удалении одного из парных органов, например почки, и сохранении неповрежденным второго.

Представляет интерес то обстоятельство, что регенерация подавляющего большинства органов млекопитающих протекает быстрее, чем у низкоорганизованных животных, например амфибий. В частности, после удаления 2/3 печени у крыс исходный вес ее восстанавливается через 2 недели, а у тритонов и лягушек на это требуется 1-2 месяца. Регенерация после удаления половины селезенки продолжается у мышей и крыс около недели, а у амфибий этот процесс длится несколько месяцев. Аналогичным образом обстоит дело с регенерацией других органов [30].

В плане воздействия на процесс регенерации с целью достижения более полного восстановления органов и сокращения его сроков могут быть использованы результаты наблюдений и экспериментов по выявлению факторов, влияющих на регенерацию. Было установлено, что протекание регенерации у животных зависит от условий их содержания (температуры окружающей среды, освещенности, диеты); возраста, с увеличением которого скорость восстановления паренхиматозных органов уменьшается. Стимулируют регенерацию устранение возможности проникновения инфекции, ослабление воспалительных процессов, изменение состояния регенерирующего органа (например, усиление его функции), использование различных фармакологических препаратов, тканевых экстрактов; гормональных препаратов и т.д. А.А. Межмуляну удалось получить регенерацию селезенки у кроликов, которая в норме не восстанавливается после ампутации части органа, путем введения животным этаноламина. Полагают, что регенерация регулируется с участием системы стимуляторов и ингибиторов роста тканей. При повреждении органа нарушается баланс этих веществ в пользу стимуляции роста, что ведет к регенерации органа. О важной роли гормонов свидетельствуют, в частности, опыты по удалению части ткани щитовидной железы. Следствием этой операции является уменьшение концентрации тироксина в крови и тормозящее действие его на гипофиз. Последний усиливает выделение тиреотропного гормона, который вызывает рост

щитовидной железы и восстановление ее массы. Представляют интерес исследования смены рогов у оленей, выполненные американским ученым Р. Госсом. Отпадение рогов и последующая их регенерация управляются путем изменения концентрации гормона тестостерона в крови оленей. В свою очередь гормональная активность зависит от температуры среды и светового режима. Изменяя искусственно по определенным схемам эти показатели (температуру и освещенность), удалось вызвать потерю рогов по нескольку раз в год и, наоборот, один раз в два года [35].

Отечественными учеными была выявлена роль гормонов щитовидной железы и надпочечников, тиреокальцитонина и лактина в регенерации кожи, гипофиза – в регенерации печени и компенсаторной гипертрофии легкого, кортизона и АКТГ – в регенерации надпочечников. Значительное внимание было уделено изучению различных воздействий, изменяющих регенерационный эффект: неизвестным гуморальным факторам крови, появляющимся при регенерации, экзогенно введенным ДНК, РНП, ДНП, кейлонам и т.д. [36]. Была обнаружена существенная роль иммунной системы в регенерации поврежденных органов, вытекающая хотя бы из того факта, что их повреждение сопровождается гибелью клеток и появлением ставших "чужими" для организма клеточных структур и макромолекул.

Определенный оптимизм в решение практических задач регенерации вносит то обстоятельство, что до недавнего времени считалось невозможным клонирование животного организма, а в плане научной фантастики известному американскому ученому М. Зуссману хотелось бы представить себе фабрики, занятые выращиванием печени, селезенки, сердец, желудков, чтобы можно было в любой момент заменить ими больные или неполноценные органы человека [37]. В конце XX века клонирование млекопитающего удалось осуществить, и именно это достижение английские ученые намереваются использовать для выращивания "запасных" органов человека, для создания банков органов.

Таким образом, скромные познания в области управления процессами регенерации позволили человеку не только оптимизировать процесс восстановления поврежденных органов, но и осуществить регенерацию таких органов, которые в естественных условиях к ней неспособны.

Физиологическая регенерация молекул и субклеточных структур осуществляется внутри каждой клетки. Обновление клеток, входящих в состав органов, обычно происходит в этих же органах путем замены погибших клеток новыми. Однако для клеток крови, циркулирующих по всему организму, существуют специальные органы кроветворения (костный мозг, лимфатические узлы, мальпигиевы тельца селезенки) и разрушения (печень, ретикуло-эндотелиальная ткань селезенки). Таким образом, обновление клеток крови включает их физиологическую регенерацию и происходит на органном уровне. Важная роль в регуляции этого процесса принадлежит центральной нервной системе.

В заключении главы следует кратко остановиться на вопросе о возможной корреляции между регенерацией и опухолеобразованием. В отличие от репаративной регенерации, включающей формообразовательные процессы, опухолевый рост для организма является процессом деструктивным. Б.П. Токин с сотр. и некоторые другие авторы считают, что процессы регенерации и бластоматозного роста находятся в антагонистическом взаимоотношении. Бластоматозный рост может возникнуть только при резком изменении нормальных процессов формообразования. "Все, способствующее нормальному формообразованию, должно противодействовать опухолевому росту, и наоборот" [7, с.414]. Если это предположение, которое авторы подкрепляют данными экспериментов, верно, то успехи в области репаративной регенерации органов одновременно будут способствовать снижению вероятности возникновения раковых заболеваний.

## ГЛАВА СЕДЬМАЯ

---

### УПРАВЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

#### § 1. Продолжительность жизни

Продолжительность жизни (ПЖ) - важный временной показатель, который для человека и животных, в принципе, может быть достаточно точно определен, так как момент рождения и смерти организма обычно легко фиксируемы. Существуют и другие временные показатели, например, возраст полового созревания, линьки перьевого покрова, окукливания личинки и другие. В некоторые признаки время входит как один из составляющих параметров (частота пульса, дыхания, скорость ферментативной реакции или движения организма и т.д.). Характерной особенностью ПЖ является то, что в отличие от артериального давления, веса тела, его температуры и других показателей, которые можно измерять многократно, она определяется лишь один раз в жизни, да и то в тот момент, когда жизнь уже покинула тело, подобно тому, как присутствие "меченого" атома в пробе обнаруживается в тот момент, когда его ядро в результате радиоактивного распада превратилось в ядро другого химического элемента (или изотопа).

Несмотря на кажущиеся простоту и легкость измерения ПЖ, при исследовании ее возникает немало сложностей. Наиболее доступной для понимания является индивидуальная ПЖ, то есть длительность промежутка времени от рождения до смерти конкретного индивидуума. Для их совокупности может быть вычислено среднее арифметическое значение индивидуальных ПЖ, которые, в отличие от большинства биологических признаков, изменяются в предельно широком диапазоне - от 0 (смерть младенца при родах) до максимальной ПЖ (смерть в глубокой старости). Более того, распределение значений индивидуальных ПЖ не подчиняется нормальному закону, что создает проблему при статистической обработке результатов наблюдений или экспериментов.

Еще большие трудности возникают при установлении значений максимальной и так называемой видовой ПЖ человека и животных.

Под максимальной ПЖ понимается самое большое значение индивидуальной ПЖ, которое имело место в истории существования вида. Установить его не представляется возможным ни для человека, ни для какого-либо вида животных. Это обстоятельство присуще не только продолжительности жизни. Для любого показателя, будь-то масса тела, геометрические размеры и т.д., неизвестны максимальные значения, имевшие место в истории вида. Во всех этих случаях в качестве максимального принималось самое большое значение показателя, которое было достоверно зафиксировано. Да и вряд ли можно говорить об абсолютных максимальных значениях показателей для особей вида, который не прекратил еще своего существования. Если в будущем появятся значения, превышающие ныне зафиксированные, они будут приняты за максимальные. Так обстоит дело в спорте, в некотором роде сходным образом решался вопрос со значениями констант в физике (например, постепенное уточнение значения скорости света). Кроме того, человека обычно интересуют максимальные значения для современных условий существования и современного состояния вида, особи которого продолжают изменяться.

Практическое значение установления точной величины максимальной ПЖ человека в принципе могло бы заключаться в знании того предела, который в состоянии он достичь в случае идеального сочетания образа жизни, жизненных обстоятельств и наследственных качеств. Однако только безответственный оптимист может говорить о том, что любой человек при большом старании может достигнуть этого предела, равно как стать гениальным композитором, художником, олимпийским чемпионом или, "на худой конец", генеральным конструктором, подобным С.П. Королеву. Поэтому уточнение значения максимальной ПЖ представляет большой интерес для составителей книги рекордов Гиннеса, чем для науки и тем более - практики.

Для человека, даты рождения и смерти которого с некоторых пор подлежат обязательной регистрации, документально установленная максимальная ПЖ, по данным разных источников [1,2], не превышает 120 лет. Для животных, обитающих в естественных условиях, индивидуальный учет всех особей нереален, сведения об их возрасте выборочны. Определение возраста производится обычно по косвенным признакам (истертости зубов у тюленей, ушным пробкам у китов и китовому усу, срезам отолитов и

ростовым кольцам на раковинах моллюсков, срезам плавникового луча, кольцам на чешуе и жаберных крышках рыб, костям, рогам, отолитам, меховому покрову млекопитающих, числу яйцеклеток у приматов и т.д. [2] ) и часто недостаточно точно. Некоторую информацию о возрасте дает кольцевание животных. Достаточно точными оказываются сведения о животных, содержащихся в неволе (включая лабораторных и домашних животных). Все это вносит определенный разброс в данные о максимальной ПЖ животных, с которыми можно ознакомиться по сводным таблицам, помещенным во многих монографиях [1-4 и др.].

Еще более сложно обстоит вопрос о видовой продолжительности жизни (ВПЖ), которой посвятили отдельную главу Л.А. Гаврилов и Н.С. Гаврилова в своей обстоятельной монографии по биологии продолжительности жизни [5]. К понятию ВПЖ ученых подводят реально существующие, характерные для каждого вида возрастные границы, за пределы которых не выходят даже его самые старые особи. В понятие ВПЖ порою вкладывается разный смысл в зависимости от предполагаемой цели использования этого термина, понимания причин, обуславливающих индивидуальную ПЖ особей. С другой стороны, при одинаковом понимании смысла этого показателя ему дают разные названия. Так, Ф. Боденгеймер [6] предлагает два значения, характеризующих видовую ПЖ, – “экологическую” и “биологическую” долговечность. Под “экологической” долговечностью он понимает **среднюю** величину ПЖ, наблюдаемую эмпирически в конкретных условиях существования, а под “биологической” долговечностью такой же показатель, но достигаемый при оптимальных условиях в генетически однородной популяции и приближающийся к наибольшей зарегистрированной у данного вида ПЖ. А. Комфорт [2] “физиологическое” долголетие называет видовым возрастом. Б.Ц. Урланис ВПЖ называет биологической ПЖ [7], наиболее четкую характеристику которой применительно к человеку дает в послесловии к книге Э. Россета [8]: “Биологической продолжительностью жизни мы считаем такую ее продолжительность (*по-видимому, среднее значение* - Ю. Ф.), которую проживает человек, генетически ничем не отягощенный, находящийся на протяжении всего своего существования в благоприятных социальных и природно-климатических условиях, и жизнь которого обрывается только в результате исчерпания генетических потенций, заложенных в его организме”. Устанавливая биологическую ПЖ, автор

исключает влияние социальных и природных условий и исходит из того, что детерминантами ПЖ будут только генетические факторы.

Полагают, что в качестве характеристики ВПЖ можно было бы принять максимальную ПЖ [5].

Сложности возникают не только в трактовке ВПЖ, но и способах ее определения. В частности, нет ясности в понимании благоприятных, не укорачивающих жизнь условий, не только для диких животных, но и для человека; во многих случаях (в том числе и применительно к человеку) практически нереально в течение всей жизни отобранной для наблюдения достаточно многочисленной группы организмов поддерживать такие условия с целью установления значения ВПЖ и т.д. Б.Ц. Урланис [7] предлагает из общей совокупности умерших выделить ту "часть людей, которая на протяжении своей жизни почти не испытала влияния "социальных трений", людей, у которых в преклонные годы инволюционные процессы действовали, так сказать, в чистом виде, не затемненные неблагоприятными событиями на протяжении всей их жизни". Среднее значение ПЖ, найденное для этой субсовкупности людей, по мнению Б.Ц. Урланиса, и есть биологическая (видовая) ПЖ. Для женщин она равна 88 годам, для мужчин - 86. В.В. Фролькис [9] предлагает определять типично видовую ПЖ (до которой доживает 20% представителей данного вида), а отношение максимальной ПЖ к типично видовой считать диапазоном долголетия. Л.А. Гаврилов [10], используя математическую модель (уравнение Гомпертца-Мейкхема) и статистические данные для большого числа стран, находит параметр, который, по его мнению, может быть назван ВПЖ. Согласно расчетам, значение ВПЖ оказывается равным 95,2 года и не зависит от национальности людей и пола.

Для некоторых видов животных могут возникнуть сложности в трактовании ВПЖ. Например, в пределах одной семьи пчел, муравьев, термитов ПЖ жизни особей разного пола может различаться в 20-30 раз [11].

В работах, посвященных влиянию различных факторов на ПЖ лабораторных животных, используется сравнительный подход к проблеме и за показатель, характеризующий длительность жизни, принимается среднее значение ПЖ (СПЖ). Оно вычисляется как ВПЖ (по Б.Ц. Урланису), но только не для идеальных, а стандартных условий содержания (контроль) и усложненным воздействием

исследуемого фактора (опыт). При этом с большой долей условности считают распределение значений индивидуальной ПЖ особей подчиняющимся нормальному закону, что позволяет производить оценку достоверности воздействия фактора по Стьюденту; эффект воздействия обычно выражают в процентах по отношению к контролю.

Таким образом, проблема адекватной оценки казалось бы такого простого показателя, как ПЖ, является достаточно сложной как в теоретическом, так и в практическом плане. Это в большой мере связано с тем, что ПЖ является интегральной временной характеристикой работы всех систем организма в реальных условиях существования, когда в зависимости от конкретных обстоятельств "слабым звеном", определяющим ПЖ, может стать практически любая из них.

## **§ 2. Факторы, определяющие видовую продолжительность жизни**

В литературе по биологии старения приводится, казалось бы, большое количество данных по ПЖ животных различных видов. Однако далеко не всегда они достоверны, получены для разных условий существования животных, обычно имеют фрагментарный характер, поскольку не во всех случаях целью исследования было получение сведений о ВПЖ. Кроме того, методы, применяемые для установления возраста умерших животных, прежде всего обитавших в естественных условиях, как правило, обладают низкой точностью. Если еще учесть, что число известных науке видов животных очень велико (превышает 2 млн. [12]), то имеющиеся данные по ПЖ не позволяют установить ее связь с видовой принадлежностью животного и различными его параметрами. По этим данным можно сделать лишь некоторые предварительные заключения. В частности, широкий диапазон варьирования значений индивидуальной ПЖ существует не только внутри вида, большие различия наблюдаются и между видами внутри каждого класса животных. Если учитывать грубо усредненные значения ПЖ для различных таксономических групп, то прослеживается некоторая тенденция увеличения этого показателя с усложнением внутренней организации животного, прежде всего с повышением совершенства нервных корреляций в организме [4].

При анализе факторов, определяющих характерную для каждого вида ПЖ, прежде всего необходимо установить причины, ведущие к смерти особей, и установить вклад каждой из них в сокращение ПЖ. Определенную роль в этом анализе играют таблицы смертности и графики выживания, построенные по результатам регистрации возрастной динамики (убывания) численности представительной выборки особей конкретного вида. Численность исследуемой выборки в начале интервала  $x$  обычно обозначают через  $l_x$ . Число умерших особей за интервал времени  $a$  между соседними регистрациями

$$d_x = l_x - l_{x+1},$$

а вероятность гибели за этот отрезок времени

$$q_x = d_x / l_x.$$

Соответственно, вероятность дожития до возраста  $x+a$  с момента  $x$

$$p_x = l_{x+1} / l_x = 1 - q_x.$$

Часто в таблицах смертности (их называют также таблицами выживания) приводятся значения ожидаемой продолжительности жизни (ожидаемой ПЖ)  $e_x$  для начала каждого возрастного интервала  $x$ . Они вычисляются путем деления суммарного числа "органомо-лет" (или "органомо-дней")  $T_x a$ , прожитых особями выборки с момента  $x$  до полного их вымирания, на численность  $l_x$ . Для нахождения  $T_x$  необходимо последовательно просуммировать площади всех прямоугольников с высотой  $L_x = (l_x + l_{x+1})/2$  с момента полного вымирания особей до возраста  $x$ . Ожидаемая ПЖ для особей возраста  $x$

$$e_x = T_x a / l_x.$$

В качестве примера в табл. 7.1 представлены значения рассмотренных выше величин для самцов дрозофилы, а на рис. 7.1 - графики, построенные по данным этой таблицы.

Сходный вид имеют графики для представителей других видов, а также для человека. Они свидетельствуют о том, что в начале жизни (в рассматриваемом примере - за первые 30 дней) абсолютная смертность  $d_x$  сравнительно невысока, однако затем она резко возрастает до максимального значения при 40 днях, после чего снижается до нуля. Возраст, которому соответствует максимальное значение  $d_x$ , называют **модальной ПЖ**. Невысокие значения  $d_x$  в начале жизни связаны с гибелью особей преимущественно от различных случайных причин. Последующее быстрое нарастание  $d_x$  связано с прогрессивным воздействием фактора, зависящего от возраста.

Таблица 7.1  
Таблица выживания взрослых самцов *Drosophila melanogaster* [3]

х, дни	$l_x$	$d_x$	$q_x$	$l_{x+1}$	$T_x$	$e_x$
0-4	1000	0	0	1000.0	11864.0	47.5
4-8	1000	1	0.001	999.5	10864.0	43.5
8-12	999	4	0.004	997.0	9864.5	39.5
12-16	995	7	0.007	991.5	8867.5	35.6
16-20	988	5	0.005	985.5	7876.0	31.9
20-24	983	7	0.007	979.5	6890.5	28.0
24-28	976	17	0.017	967.5	5911.0	24.2
28-32	959	23	0.024	947.5	4943.5	20.6
32-36	936	72	0.077	900.0	3996.0	17.1
36-40	864	116	0.134	806.0	3096.0	14.3
40-44	748	178	0.238	659.0	2290.0	12.2
44-48	570	125	0.219	507.5	1631.0	11.4
48-52	445	107	0.240	391.5	1123.5	10.1
52-56	338	111	0.328	282.5	732.0	8.7
56-60	227	83	0.366	185.5	449.5	7.9
60-64	144	39	0.271	124.5	264.0	7.3
64-68	105	51	0.486	79.5	139.5	5.3
68-72	54	29	0.537	39.5	60.0	4.4
72-76	25	17	0.680	16.5	20.5	3.3
76-80	8	8	1.000	4.0	4.0	2.0
80-84	0	-	-	-	-	-

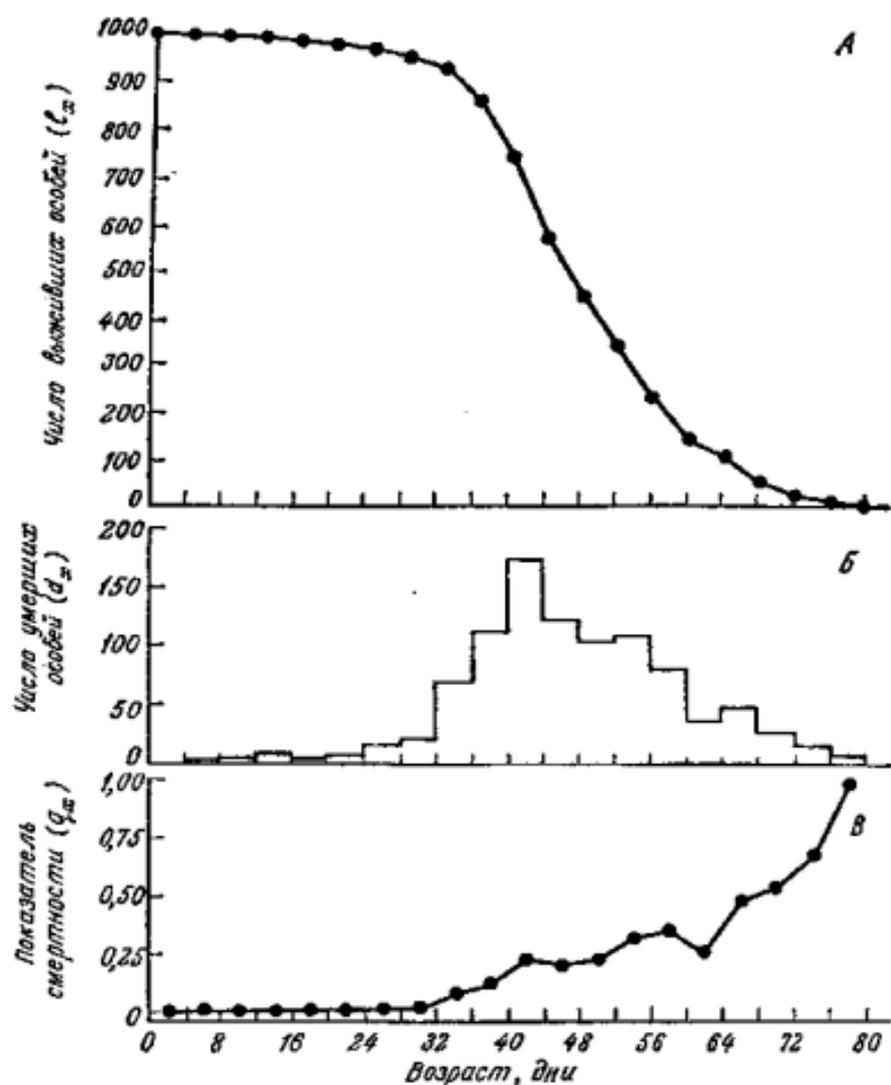


Рис. 7.1. Графики выживания (A) и распределения числа умерших  $d_x$  (B) по возрастам для популяции самцов *Drosophila melanogaster* [3]

Таким фактором, как показали исследования, является старение особей, которое, несмотря на повышение жизненного опыта, позволяющего им более эффективно противостоять неблагоприятным факторам (включая встречу с хищником), ведет к повышению смертности. Снижение  $d_x$  после достижения модальной ПЖ связано с уменьшением численности исследуемой выборки, а не с ослаблением влияния старения, которое по-прежнему ведет к увеличению вероятности смерти особей  $q_x$ .

Наряду с кривыми выживания, характеризующимися увеличением значения  $d_x$  с возрастом, у некоторых животных, прежде всего обитающих в природных условиях, графики выживания представляют экспоненту (рис. 7.2).

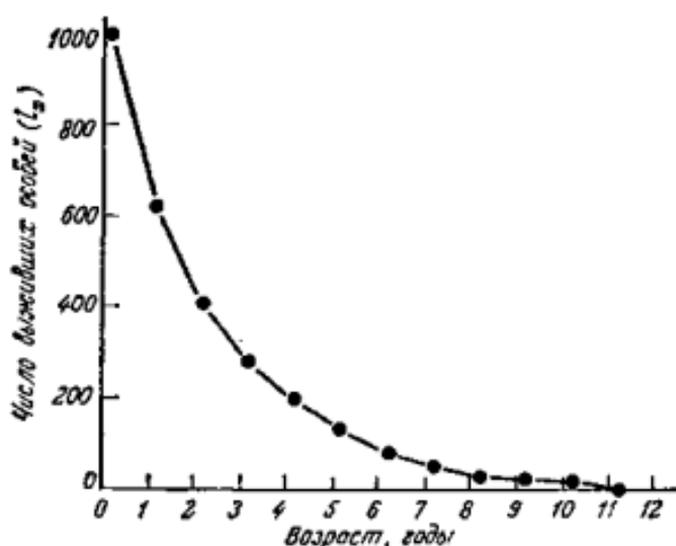


Рис. 7.2. Кривая выживания для 460 окольцованных чибисов

В этих случаях с возрастом происходит не увеличение  $d_x$ , а напротив, снижение, что указывает как бы на отсутствие старения у таких животных. Однако анализ реальной ситуации свидетельствует о том, что у них смертность от нападения хищников и других причин настолько велика, что они не успевают дожить до существенного проявления старения.

Таким образом, в природных популяциях индивидуальная ПЖ животных и ВПЖ определяются как действием внешних факторов, так и влиянием процессов старения. Сами же темпы старения у представителей разных видов сильно различаются, и они в определенной мере детерминируют значение ВПЖ.

Возникают вопросы: почему даже в пределах одного класса животные различаются по ВПЖ в десятки раз, и вообще, почему при всей своей изобретательности Природа не избавила их от старости? На второй вопрос ответы даются разные, от признания полезности старения для повышения темпов биологической эволюции до принципиальной невозможности последней создать не старящийся организм. К сожалению, аналогичный общебиологический подход для поиска ответа на первый вопрос не был использован. По-видимому нельзя объяснить различия в ПЖ исходя из внутренних особенностей сравниваемых видов, эффективности работы их антигеронных (противостарческих) систем. Все это следствия стратегии биосферы, в которой ПЖ и скорость размножения особей являются важными параметрами видов, составляющих единое сообщество. Вопрос о различиях ВПЖ можно решить только рассматривая в совокупности все виды, учитывая сложный характер воздействий внешней среды на биосферу, условия существования организмов. Среди последних следует выделить два фактора, способных сказаться на ВПЖ, - это особенности пищевых связей между организмами и циклический характер изменения абиотических параметров среды. С этих позиций мощность антигеронных систем организма оказывается подчиненной внешним условиям, которые через нее определяют ВПЖ. Рассмотренными ниже двумя факторами, определяющими ВПЖ, не исчерпывается их перечень, но они, по нашему мнению, являются ведущими в становлении ВПЖ.

Биологический прогресс на нашей планете шел по пути последовательного усложнения организмов, при котором появление современных форм было невозможно без прохождения стадии более простых. Поэтому в процессе эволюции непрерывно нарастала "цена", которую биосфера платила за все более совершенные организмы. Аналогичная ситуация имеет место и в трофических пирамидах. Каждое звено трофической цепи по мере удаления от исходного (растительного) источника питания становится все более "дорогим" для биосферы в отношении затрат энергии и питательных веществ. Это связано с тем, что на

образование единицы биомассы организмов конкретного звена им необходимо употребить в пищу ориентировочно на порядок большую массу организмов предшествующего звена. Таким образом, по мере продвижения по трофической цепи (к верху пирамиды) происходит непрерывное ослабление потока веществ и энергии. Отсюда следует, что существование более продвинутых по трофической цепи и, как правило, более сложных и более приспособленных к существованию организмов (хищников) требует наличия мощной пищевой базы, представленной менее сложными организмами (жертвами). Это возможно только благодаря высокой плодовитости и скорости роста организмов-жертв. Быстрое половое созревание их ведет к исчерпанию программы развития, а высокая скорость роста (и связанных с ним метаболических процессов) к интенсивному старению. Отсюда обычно и меньшая ВПЖ, чем у организма-хищника.

Биосфера как единый планетарный организм, тонким слоем покрывающий Землю, в разных частях своих испытывает большой набор воздействий, адекватно на них отвечает, сохраняя при этом свою целостность и восполняя разрушенные структуры.

Особенностью внешних воздействий является их колебательный характер, обусловленный сложением целого ряда циклических процессов с разной длительностью периодов. Это, прежде всего, суточное вращение Земли вокруг своей оси. В связи с тем, что последняя по отношению к плоскости эклиптики наклонена на постоянный угол, приблизительно равный  $66,5^\circ$ , циклическое изменение угла падения солнечных лучей происходит не только в течение суток, но и в течение года. Благодаря этому осуществляется смена сезонов. Как показали специальные исследования, ось вращения Земли совершает очень сложное движение в пространстве. Прежде всего, она медленно описывает вокруг оси эклиптики конус, оставаясь все время наклоненной к плоскости движения Земли под углом  $66,5^\circ$ . Это движение земной оси называют прецессионным, период его около 26 000 лет. Оно кардинальным образом влияет на климат планеты, вызывает серьезные геологические катаклизмы. Существуют также другие, как с более длительными, так и с более короткими периодами циклические изменения, обусловленные неравномерным движением Земли. Кроме них, существенное влияние на природные процессы оказывают циклические изменения

солнечной активности с периодами 11, 22, 33, 44, 80 и сотни лет. Отмечают существование планетарных циклов изменения климата продолжительностью от 1,5 до 3 лет. Периодические влияния на природную среду оказывает движение Луны, планет Солнечной системы, вращение Солнца вокруг своей оси. Небезразличны и процессы, происходящие в дальнем космосе: ведь Солнце со своими планетами вращается по спирали вокруг оси Млечного пути, совершая полный оборот за 225 млн. лет.

Все перечисленные периодические процессы существенно различаются по длительности. Чем продолжительнее цикл, тем меньше скорость изменения зависимых от него факторов среды. С другой стороны, поскольку эти процессы протекают одновременно, то результаты их воздействия на биоту суммируются. В определенные моменты времени происходит сложение максимальных или минимальных значений конкретного параметра для составляющих циклов, в результате чего общая амплитуда изменения параметра в течение самого длительного цикла  $A=A_1+A_2+A_3+\dots$ , где  $A_1, A_2, A_3, \dots$  - амплитуды составляющих более коротких по длительности циклов. Следовательно, чем в больший по длительности цикл "вписывается" какой-либо отрезок биоты, тем большую амплитуду колебаний факторов среды пришлось испытать на себе организмам. Не все из них, в частности, смогли пережить периодически повторяющиеся эпохи потепления и похолодания климата.

Эволюция биосферы подобно эволюции отдельных организмов пошла по пути специализации, включив в себя виды, реагирующие по своему на циклические изменения факторов среды с разной длительностью. На короткие (суточные) циклы реагируют наиболее просто устроенные организмы с малой ПЖ, позволяющей им после очередного наступления благоприятных условий быстро размножиться и восстановить прежнюю численность. Как правило, они идут в пищу более сложно организованным видам, требующим для своего формирования большего времени и обладающим, соответственно, большей ПЖ. Последняя предполагает лучшую приспособленность к факторам внешней среды, изменяющимся в более широком диапазоне. Для достижения такой ПЖ организм должен иметь высокоэффективную систему, противостоящую самопроизвольно протекающим энтропийным процессам старения, которая требует дополнительных затрат энергии.

Таким образом, значение ВПЖ определяется тем местом, которое занимает конкретный вид в реагировании биосферы на воздействия внешней среды, теми циклическими процессами, воздействию которых он должен активно противостоять.

Поскольку все виды биосферы прямо или косвенно связаны между собой, циклические процессы извне "раскачивают" трофическую пирамиду в целом, наиболее существенно влияя на "резонансные" виды, предназначенные для преимущественного реагирования на колебания факторов среды соответствующей частоты. Изменения внешних факторов возбуждают внутренние колебательные системы типа "хищник-жертва", имеющие собственные частоты.

В неблагоприятные периоды изменения факторов внешней среды СПЖ вида может определяться без участия процессов старения, в другие, благоприятные отрезки времени, СПЖ может приближаться к ВПЖ, значение которой является предельным для вида и определяется скоростью старения его особей. Для этих случаев кривые выживания вида будут существенно различаться между собой.

Более подробно взгляды автора на факторы, определяющие ВПЖ, изложены в [13].

### § 3. Механизмы старения

Термину "старение" различные авторы дают свои определения. Так, А. Комфорт под старением понимает "группу явлений, которые приводят к уменьшению продолжительности предстоящей жизни с возрастом" [2]. В.В. Фролькис дает более развернутое определение: "Старение - неизбежно и закономерно нарастающий во времени, развивающийся задолго до старости многозвеньевой биологический процесс, неизбежно ведущий к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти. Старение - результат ограничения механизмов саморегуляции, снижения их потенциальных возможностей при первичных изменениях в регулировании клеточного генетического аппарата. Старение - внутренне противоречивый процесс, в ходе которого возникают не только нарушения обмена и функций, их деградация, но и мобилизуются важные приспособительные механизмы; старение - результат не только угасания, подавления жизненных процессов, но и включения определенных активных

механизмов, ведущих к нарушению жизнедеятельности организма" [14].

С учетом этих и других, данных Медаваром, Стрелером, Мэйнардом Смитом определений можно отметить несколько характерных особенностей процесса старения. Во-первых, изменения, возникающие при старении, носят неблагоприятный характер и повышают вероятность гибели организма; во-вторых, эти изменения накапливаются вплоть до смерти; в-третьих, процессы старения свойственны всем представителям данного вида и неизбежно происходят при увеличении возраста [3].

Если старение – причина, то старость, как “закономерно и неизбежно наступающий заключительный период возрастного развития” [14], является следствием старения.

Разрушительный, на первый взгляд простой процесс старения в действительности оказался настолько сложным, что для его объяснения было предложено более двухсот гипотез, для систематизации которых часто используют различные классификации. По числу гипотез проблема старения несомненно может быть занесена в книгу рекордов Гиннеса. Тем не менее механизмы старения до сих пор оказались полностью нераскрытыми, а общепризнанная теория старения – еще не созданной.

Классификация и развернутый анализ предложенных гипотез старения и смерти дан в монографии [4], авторы которой называют их теориями. Кратко охарактеризуем эти теории.

*Теории изнашивания.* Первые из них возникли в XIX веке. Они рассматривают организм как своего рода биологическую машину, у которой происходит постепенное изнашивание клеток, тканей и, наконец, всего организма, заканчивающееся его смертью.

*Теории растраты жизненной энергии и материи.* Исходят из предположения, что всякий организм с момента возникновения получает по наследству некий невосполнимый запас особой материи или энергии, который растрачивается на протяжении жизни и определяет ее продолжительность.

Позднее к этой группе добавилась теория, согласно которой старение и смерть организма наступают вследствие завершения работы генетической программы его развития. Неконтролируемый программой организм подвергается саморазрушению. Эта теория основана на признании исчерпания (растраты) информации – третьего (помимо материи и энергии) потока, лежащего в основе жизни.

*Теории аутоинтоксикации (самоотравления) и борьбы тканей.* Авторы этих теорий считают, что в организме постоянно образуются промежуточные или конечные продукты обмена, повреждающие клетки и ведущие их к гибели. И.И. Мечников полагал, что эти ядовитые вещества в первую очередь действуют на "благородные и специфические элементы тканей" (клетки нервной, половой систем, печени, почек), повреждают их и делают жертвами клеток соединительной ткани, которая постепенно замещает эти благородные клетки.

*Теория дисгармонии между целым и его частями.* Предполагается, что в процессе роста и развития целого организма возникает дисгармония между различными специализированными клетками, лишенными самостоятельности и вынужденными подчиняться интересам целого организма, которая в конечном счете ведет к его смерти. Важное место в этих теориях отводится невозможности для многих типов клеток свободно делиться в составе организма.

*Теории дифференцировки и специализации.* Имеют некоторое сходство с предыдущей группой теорий. Старение и смерть организма объясняют далеко зашедшей дифференцировкой клеток, делающей их неспособными к делению и регенерации.

*Теории нарушения регуляции.* Первичной причиной старения и естественной смерти организма считают деградацию клеток нервной и (или) эндокринной систем.

*Теории "внутренних противоречий".* Предполагают (Спенсер, М.С. Мильман), что в процессе роста клетки или органа наступает диспропорция между их объемом и поверхностью. Последняя прогрессивно отстает от объема, а так как питание осуществляется через поверхность, то скорость поступления питательных веществ в расчете на единицу массы клетки или органа уменьшается, особенно для тех частей, которые удалены от поверхности. Это ведет к голоданию клеток и последующей их гибели.

Существуют и другие предположения относительно механизмов, ограничивающих ПЖ человека и животных. В частности, высказывается мысль о существовании генетической программы самоликвидации организма в момент достижения им ВГЖ.

Каждая из предложенных гипотез в большинстве случаев основывается на каком-то одном, частном моменте, порою убедительно обосновывается, однако в полной мере сущность старения и его истинные механизмы раскрыть не может. Не исключено, что ряд предложенных гипотез в будущем войдет в

качестве составных частей в общую теорию старения, которое представляет собой сложный, многоуровневый процесс.

Биомолекулы, входящие в состав живых организмов, постоянно испытывают повреждающие воздействия со стороны факторов различной природы. В связи с этим все биосистемы имеют соответствующие механизмы устранения таких повреждений как на молекулярном, так и на клеточном уровнях.

Одним из универсальных повреждающих факторов являются неферментативные химические реакции между различными молекулами, входящими в состав биосистем. Метаболизм каждого организма генетически детерминирован набором ферментов и, по-видимому, допускает неограниченное во времени существование его как открытой системы. Параллельно с ферментативными реакциями, которые имеют высокие скорости, в организме протекают неферментативные реакции между многочисленными метаболитами и биомолекулами. Эти реакции разнонаправленные, скорости их в большинстве случаев невелики. Они являются своего рода неферментативным фоном, на котором осуществляется метаболизм организма. Неферментативные фоновые реакции (НФР) изменяют химическое строение как метаболитов, так и биомолекул, нарушают фермент-субстратную комплементарность, вносят помехи в работу генетического аппарата клетки. Эволюция использовала ряд путей, позволивших снизить долю НФР в общем химизме организма. Это прежде всего повышение каталитической активности ферментов, а также компартиментализация клеток, существенно ограничившая качественное разнообразие фоновых реакций. Наиболее агрессивные продукты метаболизма обезвреживаются с помощью ферментных систем или отдельных ферментов. Так, перекись водорода, образующаяся при биологическом окислении, разлагается каталазой; аммиак, выделяющийся в процессе окислительного дезаминирования, выводится из организма в составе мочевины; ядовитые продукты брожения, всосавшиеся в кровь из кишечника (индол, скатол), нейтрализуются в печени и т.д. К числу важных повреждающих агентов относятся свободные радикалы (СР), которые возникают как под действием внешних факторов, так и при нормально протекающих в клетке процессах. От них организм защищается с помощью ингибиторов СР и антиоксидантов. Все это до минимума сокращает вероятность контакта биомолекул с вредными веществами, а следовательно,

и количество полученных повреждений. В клетках имеются также системы, способные устранять уже возникшие молекулярные повреждения. В частности, окисленные сульфгидрильные группы белков восстанавливаются с участием глутатионовой системы; поврежденные цепи ДНК репарируются специальными ферментными системами и т.д. И, наконец, если поврежденный участок молекулы не может быть репарирован, производится ее "разборка" внутриклеточными гидролазами с последующей утилизацией образующихся продуктов. Есть основания полагать, что для цитозольных ферментов в клетке существует механизм регуляции скорости их распада и избирательной элиминации молекул, утративших каталитическую активность [15]. Неутилизируемые молекулы и их фрагменты ("шлаки") частично выводятся из организма, частично остаются в клетке или межклеточном пространстве. Одним из сложных по химическому составу продуктов, образующихся в клетках различных органов в процессе перекисного окисления липидов и белков с последующим участием лизосом, является "пигмент старения" - липофусцин, который в форме гранул накапливается в клетках и, как полагают, затрудняет их функционирование [16]. Так, в миокарде людей количество липофусцина увеличивается с возрастом линейно, и к 90 годам 6-7% объема клеток оказывается заполненным пигментом [17]. В исследованиях на чистопородных курах с использованием модифицированного нами гистохимического метода определения концентрации липофусцина биохимическим путем было выявлено непрерывное повышение содержания его в органах с возрастом. У кур 420-дневного возраста по сравнению с 10-дневными цыплятами концентрация липофусцина выше в головном мозге в 2,6, печени - в 3,0, почках - в 8,2, сердце - в 8,7, легких - в 9,4, селезенке - в 14,6, мышцах - в 16,1 раза [18].

Скорость образования и накопления в клетках липофусцина и других "шлаков" прямо пропорциональна интенсивности обменных процессов. Путем анализа опубликованных в научной литературе данных нами было показано, что в ряду млекопитающих от слона до мыши имеет место снижение ГЖ с повышением интенсивности обмена веществ. Одновременно с этим увеличивается и скорость обновления белковых молекул (на примере альбумина крови), что, вероятно, объясняется повышением их повреждаемости [19]. В эксперименте на чистопородных курах нами было показано, что скорость аутолитической инактивации ряда ферментов

(аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, натрий, калий-активируемой, магний-зависимой АТФ-азы) в гомогенатах селезенки, печени, почек, сердца и головного мозга понижается с возрастом в диапазоне 120–420 суток. Скорость инактивации ацетилхолинэстеразы в этом диапазоне вначале уменьшается и затем во всех исследованных органах, за исключением головного мозга, увеличивается, но не достигает уровня 120 суток [20]. Это свидетельствует о том, что и в возрастном аспекте с понижением интенсивности обменных процессов скорость обновления белков (о которой можно судить по скорости аутолитической инактивации ферментов) уменьшается.

Скорость накопления “шлаков” в клетке связана с относительной скоростью роста органов и тканей. По-видимому, в геноме имеется программа развития организма, управляющая процессами дифференциации клеток и формирования из них организма. Однако скорость роста в постэмбриональный период, по нашему мнению, определяется диспропорциями между значениями частных относительных весов (ЧОВ) органов (ЧОВ - отношение массы органа в данный момент к максимальному, достигаемому им в онтогенезе). Максимальные значения большинством органов достигаются приблизительно одновременно в зрелом возрасте, когда организм обладает наиболее высокими функциональными возможностями. Степень диспропорции между органами выражали с помощью коэффициента вариации

$$CV = (\sigma/x) \times 100 \%,$$

где  $\sigma$  - среднее квадратическое отклонение значений ЧОВ органов в рассматриваемый момент времени,  $x$  - средняя арифметическая для ЧОВ в этот момент. Было установлено, что в начале постэмбрионального развития человека CV имеет наибольшее значение, которое снижается до минимума в зрелом возрасте, после чего начинает вновь увеличиваться. Значение относительной скорости роста

$$W = [(dx/dt) / x] \times 100\%$$

с начала постэмбрионального развития непрерывно снижается до зрелого возраста, после чего численно вновь начинает возрастать, но в другую сторону (масса органов снижается). Характеры изменения значений W и CV с возрастом сходны между собой [21]. Аналогичная картина имела место для крыс и кур (обоих полов) [22, 23]. Наличие корреляции между значениями коэффициентов вариации и относительной скорости роста наводит

на мысль с ростстимулирующим влиянии весовых (и функциональных) диспропорций между органами. Причиной возникновения диспропорций, по нашему мнению, является резкая смена условий существования при переходе от эмбрионального периода к постэмбриональному. Весовые соотношения, сложившиеся при эмбриональном развитии, после рождения или выклева перестают соответствовать изменившимся условиям существования. Постэмбриональный период в этом отношении является периодом функциональной и морфологической адаптации организма к новым условиям среды, в результате чего складываются новые, оптимальные весовые соотношения между органами. Таким образом, наличие диспропорций является одним из факторов, стимулирующих ускоренный рост отстающих органов. Суть ростстимулирующего влияния диспропорций состоит в том, что в процессе их устранения создаются лучшие условия для функционирования организма. Информация о позитивных сдвигах в условиях функционирования по цепи обратной связи поступит в нейрогормональную систему, которая осуществляет оптимальное управление организмом. После устранения диспропорций сигнал о необходимости стимулировать рост отстающих органов в нейрогормональную систему не поступает, и рост организма прекращается. Весовые соотношения, сложившиеся между органами в данный период, вероятно, обеспечивают оптимальные условия для его функционирования. Всякое отклонение от этого соотношения, включая самопроизвольный рост любого из органов, подавляются системой нейрогормональной регуляции, так как оно переводит организм в режим неоптимального функционирования. Однако длительно в таком устойчивом состоянии организм находиться не может, так как "запретом" на рост органов система нейрогормональной регуляции лишает клетки, из которых состоят эти органы, возможности расти и делиться, то есть реализовать одно из важных свойств живой материи. Это в свою очередь ведет к нарушению нормального функционирования клеток, через них целых органов, то есть к появлению и нарастанию процесса старческой дегенерации организма. Дегенерация различных органов происходит с разной скоростью, поэтому между ними вновь возникают диспропорции, свидетельствующие о том, что организм вышел из режима оптимального функционирования. Нейрогормональная система за счет различного рода резервов может вернуть

утраченное равновесие, однако "запрет" на рост органов по-прежнему сохраняется, и процессы старческой деградации продолжаются. Функциональные возможности организма при этом непрерывно понижаются, так как последствия старения накапливаются. Сама нейрогормональная система, являющаяся частью организма, также претерпевает старческие изменения, ее регулирующая функция ослабевает. В этой ситуации, по-видимому, растет вероятность возникновения неуправляемого размножения клеток, то есть рака, частота заболевания которым, как известно, в пожилом возрасте увеличивается.

Следует отметить, что у организма имеется принципиальная возможность в определенной мере реализовать ростовые способности клеток без увеличения своих размеров. Клеточное и внутриклеточное самообновление - вот тот "предохранительный клапан", через который находят выход ростовые потенции клеток прекратившего рост организма. Это обновление является неадекватной заменой свободного роста клеток и не в состоянии полностью устранить процессы старческой деградации. Очищая ткани от поврежденных молекул, оно "рафинирует" повреждения, оставляет необновленным лишь то, что не поддается ферментативному расщеплению. Самообновление лишь замедляет старение и увеличивает продолжительность жизни организма [24]. Анализ кинетики накопления в клетке "шлаков" показывает, что остановить повышение их концентрации, а следовательно, старческой деградации организма может только экспоненциальное увеличение массы организма [25], которое имеет место у многих органов лишь на ранних стадиях развития. Подавляющая часть организмов имеет ограниченные размеры, а их рост происходит с замедлением. Непрерывное снижение значения  $W$  ведет к прогрессивному накоплению "шлаков" в организме и понижению его функциональных возможностей. Следствием этого является также прогрессивное повышение показателя смертности.

Описанная схема старения находится в согласии с предположениями многих авторов, что процессы старения организма появляются уже в начальный момент его развития. Она объясняет, почему, несмотря на это, функциональные возможности организма в первой половине жизни повышаются и лишь затем начинают снижаться. Путем анализа математической модели описанной схемы старения легко показать, что метаболически активная масса организма (общая масса минус масса "шлаков")

с возрастом вначале увеличивается, достигает максимума, после чего быстро уменьшается.

На фоне стохастического снижения с возрастом жизнеспособности организма под действием различных повреждающих факторов у некоторых видов животных проявляется запрограммированная гибель, прекращающая жизнь до существенного проявления признаков старения. В качестве примера запрограммированной смерти часто рассматривают массовую гибель лососевых после нереста, которая в данном конкретном случае, способствуя лучшему выживанию молодежи, оказывается в целом полезной для вида. Однако запрограммированная гибель взрослых особей не заменяет стохастическое старение. Удаление гонад делает невозможным включение программы гибели лососей, но это не спасает их от протекающего обычным путем старения и лишь отодвигает на более поздний срок момент наступления смерти [26]. Вероятно, стохастическое старение как наиболее надежный способ ограничения ПЖ особей получило подавляющее распространение, а запрограммированная гибель является дополнительным эволюционным приобретением отдельных видов.

Легко заметить, что предложенная модель старения в той или иной форме включает и по-своему объясняет основные положения практически всех упомянутых выше теорий старения и гибели организмов.

#### **§ 4. Управление продолжительностью жизни человека и животных**

В общем смысле управление ПЖ предполагает как ее увеличение, так и сокращение. С последним человек сталкивается обычно при борьбе с различного рода вредителями полезных растений и животных, болезнетворными организмами, причем обычно задача стоит не просто в уменьшении их ПЖ, а в уничтожении, по возможности в кратчайшие сроки, вредоносных популяций. Для этой цели используется богатый арсенал физических, химических и биологических методов.

Увеличение ПЖ сельскохозяйственных животных имеет определенный смысл, когда речь идет о продолжении их продуктивного периода, а не общего срока существования. В действительности продолжительность содержания сельскохозяй-

ственных животных ограничивается критериями рентабельности, и по достижении определенного возраста их забивают. Этим объясняется, в частности, то обстоятельство, что, несмотря на длительное разведение сельскохозяйственных животных, практически отсутствуют данные по динамике их вымирания с возрастом, о значениях средней и максимальной ПЖ. Последние могут оказаться более достоверными для некоторых видов диких животных, которые не подвергаются планомерному уничтожению в определенном возрасте.

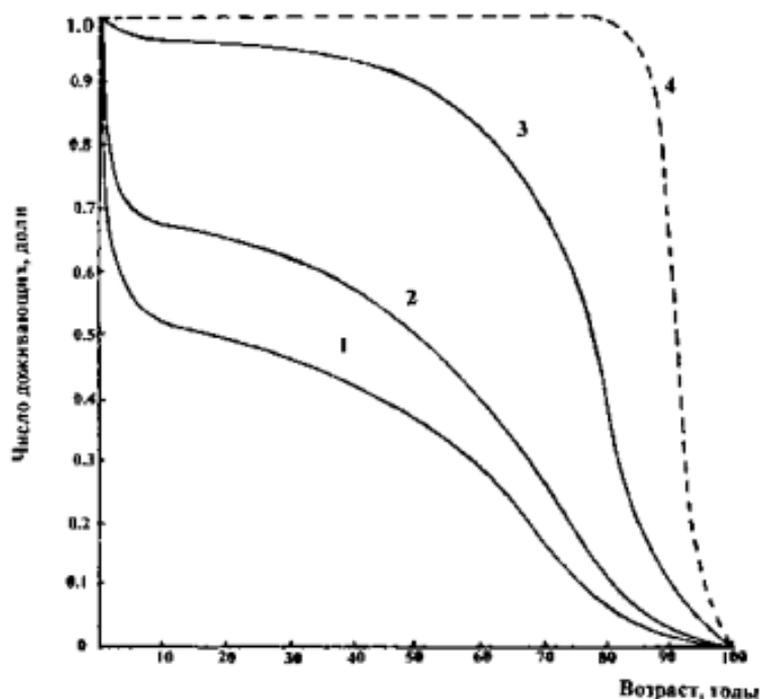
Таким образом, реально речь может идти о продлении жизни только человека, как отдельно взятого, так и всей человеческой популяции.

Для того, чтобы наметить стратегию действий по увеличению ПЖ человека, необходимо выявить причины, сокращающие ее. Существенную помощь в этом вопросе оказывает анализ графиков выживания или функций дожития (в последних исходная численность исследуемой популяции принята за 1).

В конце XIX и начале XX веков как в России (рис. 7.3), так и в других странах наблюдалась высокая смертность в детском, особенно младенческом (до 1 года) возрасте. Основной причиной смертности в детском возрасте (0-4 года) были эпидемические, паразитарные и инфекционные (брюшной тиф, дизентерия, сыпной тиф, малярия, дифтерия, скарлатина, корь, коклюш и др.) болезни, а также болезни органов дыхания и пищеварения [28]. В развивающихся странах (Латинской Америке, Африке, Индии и др.) в 70-е годы в качестве основной причины высокой смертности в раннем детском возрасте назывались голод и недостаточность питания. Смерть в первые месяцы жизни связана с недостаточным количеством и неудовлетворительным качеством материнского молока из-за недостаточного питания матери, а после отнятия от груди - неудовлетворительным питанием ребенка.

Огромное количество детей в возрасте от 1 до 4 лет умирало от пеллагры, цинги, бери-бери, квашиоркора и других заболеваний, являющихся результатом голодания или недоедания. Велик процент детей, умирающих от инфекционных болезней [7]. Тем не менее вероятность смерти с возрастом понижается. Согласно таблицам дожития европейской части России 1896-1897 гг., она у мужчин и женщин достигала минимума в 14 лет, а для населения СССР в 1958-1959 гг. соответственно у мужчин - в 12 лет, у женщин - в 11 лет. На этом основании демографы со своей точки зрения

указанные значения возраста связывают с началом старения организма.



**Рис. 7.3.** Функции дожития мужского населения европейской части России в 1896-1897 гг. (по данным С.А. Новосельского [4]) -1; то же в европейской части СССР в 1926-1927 гг. по его данным [29] -2; женщин в СССР в 1968-1971 гг. [27] -3; идеальная функция дожития - 4

После этого происходит вначале медленное, а затем все ускоряющееся нарастание вероятности смерти. Одновременно изменяется характер болезней, ведущих к смерти. На первый план выступают хронические болезни, связанные с нарушением функций различных систем и органов и обусловленные возрастными изменениями организма. В.М. Дильман считает, что в среднем и пожилом возрасте 85% людей умирают от 10 главных, взаимосвязанных болезней: ожирения, сахарного диабета тучных, атеросклероза, гипертонической болезни, метаболической (обменной) иммунодепрессии (подавление активности клеточного

иммунитета и функции макрофагов, вызываемое определенными сдвигами метаболизма), аутоиммунных болезней, психической депрессии, рака, климакса и гиперадаптоза (избыточный ответ адаптационной системы на стресс) [30]. Структура причин смерти закономерно изменяется при переходе развивающихся стран в разряд экономически развитых (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Структура причин смерти, % [7]

Причина смерти	Экономически развитые страны	КНР	Развивающиеся страны
Болезни младенчества и раннего детства	6.5	17	46
Сердечные заболевания	35	22	10
Злокачественные новообразования	16	9	4
Заболевания центральной нервной системы	15	9	4
Заболевания органов дыхания	3	6	6
Аллергические и эндокринные заболевания	3	1	1
Заболевания органов пищеварения	4	2	2
Туберкулез	1	7	5
Острые инфекционные заболевания	0.8	7	5
Материнская смертность	0	1	1
Насильственная смерть (несчастные случаи, убийства, самоубийства)	7	5	5
Прочие	8.7	14	11
Итого	100.0	100.0	100.0

На первое место по встречаемости выступают сердечные заболевания, за ними следуют рак и заболевания центральной нервной системы. В экономически развитых странах с болезнями младенчества и раннего детства успешно конкурируют несчастные случаи, составляющие основную долю среди насильственных смертей.

Смерть организма является результатом взаимодействия двух групп факторов: эндогенных и экзогенных. Эндогенные факторы находятся под контролем генетической программы, их негативное действие с возрастом усиливается. Воздействие экзогенных факторов исходит из внешней среды. Не все экзогенные воздействия ведут к немедленной смерти. Обычно они вызывают повреждения, которые постепенно накапливаясь в организме, подобно эндогенным факторам с возрастом понижают его жизнеспособность и в конечном итоге ведут к смерти. Однако существуют и такие экзогенные воздействия, сила которых превосходит защитные способности организма в любом возрасте, они всегда вызывают смертельный исход [31]. Эндогенные факторы создают в организме фон, на котором действуют экзогенные факторы. Последние, в свою очередь, могут как усилить негативное действие эндогенных факторов, так и ослабить.

Проблема управления ПЖ человека включает решение трех последовательно усложняющихся задач:

1. Увеличение ПЖ в пределах ВПЖ с длительным сохранением функциональной активности организма.
2. Увеличение самой ВПЖ, то есть преодоление временного барьера, созданного природой в процессе эволюции.
3. Омоложение организма, предполагающее возврат его старого состояния в функционально молодое с одновременным увеличением ПЖ до границ ВПЖ и за ее пределы.

Согласно определению ВПЖ, для человека она равна его максимальной ПЖ, которая достигается при самых благоприятных условиях жизни в их широком смысле. Отсюда следует вывод, что для увеличения ПЖ людей в границах ВПЖ необходимо снизить или полностью устранить негативное влияние экзогенных факторов, которые являются первопричиной сокращения ПЖ.

Идеальная кривая выживания приближается к прямоугольной форме (рис. 7.3) и имеет место в случае устранения негативного влияния экзогенных факторов. Некоторый разброс в значениях индивидуальной ПЖ обусловлен только генетическими

(внутренними) особенностями организмов. Отношение площади под реальной кривой дожития к таковой для идеального графика является показателем использования отпущенного природой времени жизни. Решение первой задачи преследует в конечном счете совмещение реальной кривой дожития с идеальной. Как показывает исторический опыт, человеческие популяции уверенно продвигаются в этом направлении (рис. 7.3, графики 1, 2, 3).

По способу реализации первая задача входит в разряд социальных, предусматривающих использование медицины. Действительно, решение проблемы голода, недоедания, победа над детскими болезнями резко снизили раннюю детскую смертность и тем самым существенно повысили среднюю ПЖ, о чем свидетельствует значительный подъем кривых дожития и приближение их к идеальному графику (рис. 7.3, графики 2, 3). В последующие возрастные периоды смертность во многом определяется условиями жизни и образом жизни человека. Первые включают условия работы, моральный климат в коллективе, уровень материальной обеспеченности, от которого зависит возможность нормально питаться и в достаточной мере пользоваться услугами медицины, и т.д. Образ жизни в значительной мере определяется отношением человека к жизни и пониманием своей роли в ней, характером человека. Он характеризуется жизненной активностью, отношением к окружающим и к своему здоровью, удовлетворенностью работой, семейным положением и др. Неупорядоченный образ жизни, отсутствие жизненных целей, семьи, несоблюдение санитарно-гигиенических правил, пренебрежительное отношение к своему здоровью, вредные привычки (курение, пристрастие к алкоголю), неумеренное питание и еще целый ряд факторов сокращают ПЖ. В пожилом и старом возрасте происходит резкое снижение адаптационных возможностей человека, диктующее необходимость бережного отношения к нему, исключающего резкие стрессы как с отрицательной, так и с положительной окраской. Вследствие гиперадаптоза старый человек отвечает на неблагоприятное воздействие любой природы неадекватной (избыточной) и поэтому повреждающей стрессорной реакцией.

“Старая, человек и вне стресса начинает жить, как бы находясь в состоянии хронического стресса, и поэтому становится все более и более беззащитным, когда реальный стресс предъявляет свои требования к организму” [32].

Исключение из жизни негативных экзогенных воздействий понижает смертность (и наклон графиков дожития) в активный период жизни человека - от подросткового до пожилого возраста. Для достижения этого не требуется решение фундаментальных проблем биологии. О важной роли здорового образа жизни в ее продлении еще в начале XX века говорил И.И. Мечников, создавший учение об ортобиозе [33], возродившееся сейчас в виде науки валеологии. К сожалению, соблюдение здорового образа жизни в полном объеме помимо субъективных причин в большой мере сдерживается реальным состоянием общества.

Решение второй задачи - преодоление порога ВПЖ - связано с вмешательством в характер протекания внутренних процессов организма, так как этот порог определяется действием эндогенных факторов. В литературе по биологии старения эта задача получила название искусственного увеличения видовой продолжительности жизни. В связи с отсутствием научно обоснованной общепроцессуальной теории старения большинство попыток выйти за пределы ВПЖ носят эмпирический характер и теоретически слабо обоснованы. Отсюда и малая результативность предлагаемых способов продления жизни, даже в экспериментах на животных, не говоря уже о человеке, образ жизни которого предъявляет к ним (способам) свои специфические требования. Кратко остановимся на основных экспериментальных путях продления жизни, подробно рассмотренных в монографии с одноименным названием [34].

**Уменьшение температуры тела.** Как известно, между скоростью химической реакции и температурой существует прямая зависимость, выражающаяся уравнением Аррениуса

$$k = k_0 e^{-E_\alpha/RT} = k_0 / e^{E_\alpha/RT},$$

где  $k$  – константа скорости реакции,  $k_0$  – предэкспонента,  $E_\alpha$  – энергия активации (кал/моль),  $R = 1.987$  кал/моль×град – газовая постоянная,  $T$  – температура тела (°К).

С понижением температуры тела скорости химических реакций, протекающих в клетке, уменьшаются, но не в одинаковой степени. Это уменьшение тем больше, чем выше значение  $E_\alpha$ . Диапазон энергий активации для ферментативных реакций ориентировочно составляет от 7 до 12 ккал/моль, химических - от 19 до 29 ккал/моль, процессов денатурации – 48 ккал/моль и более, подавляющего большинства физических процессов (типа диффузии и др.) - до 7 ккал/моль [35], образования свободного

радикала (зарождение цепи) - соизмеримо с  $E_{\alpha}$  процессов денатурации, продолжения и разветвления цепи - соизмеримо с  $E_{\alpha}$  химических, частично ферментативных реакций, обрыва цепи - соизмеримо с  $E_{\alpha}$  ферментативных реакций [36]. Ориентировочно оценим с позиции химической природы старения [37], во сколько раз уменьшатся скорости протекания неферментативных фоновых (химических, свободнорадикальных) и ферментативных реакций, а также процессов денатурации при снижении температуры на 1, 5 и 10 градусов. Примем округленно  $E_{\alpha}$  для ферментативных реакций равной 10 ккал/моль, химических – 25 ккал/моль, образования свободных радикалов и денатурации – 50 ккал/моль, а исходную температуру тела - 37°C (310°K). Согласно уравнению Аррениуса, эти снижения скоростей реакций (соответственно  $Q_1$ ,  $Q_5$  и  $Q_{10}$ ) равны:

для ферментативных реакций

$$Q_1 = 1.05; \quad Q_5 = 1.30; \quad Q_{10} = 1.72;$$

для химических реакций

$$Q_1 = 1.14; \quad Q_5 = 1.95; \quad Q_{10} = 3.87;$$

для реакций образования свободных радикалов и процессов денатурации

$$Q_1 = 1.30; \quad Q_5 = 3.78; \quad Q_{10} = 14.97.$$

Таким образом, при понижении температуры тела скорости повреждения биомолекул за счет денатурации и протекания неупорядоченных химических реакций с участием свободных радикалов и токсичных веществ, образующихся в организме (индол, скатол и др.), уменьшаются опережающими темпами по сравнению с ослаблением метаболизма вследствие снижения скоростей ферментативных реакций. В экспериментах на холоднокровных (дрозофилах, домашних мухах, осах, нематодах, креветках, рыбах и т.д.), организм которых пассивно реагирует на изменение температуры окружающей среды, было установлено многократное увеличение ПЖ при понижении температуры инкубации в диапазоне 4-40°C. Аналогичная картина выявлена у гетеротермных животных: снижение температуры их тела приводит к уменьшению интенсивности не только метаболических процессов, но и старения, следствием чего является увеличение ПЖ. Так, ПЖ обычной мыши не превышает 3-4 лет, а виды этого же надсемейства, впадающие в зимнюю спячку, могут дожить до 8 лет и более. Виды, впадающие в

состояние ежедневного торпора (дневного оцепенения) и в зимнюю спячку, живут еще больше, например летучая мышь - до 18 лет [38]. Теплокровные активно реагируют на изменение температуры окружающей среды, что усложняет использование многообещающей зависимости для практического увеличения ПЖ человека. В ответ на понижение температуры среды организм теплокровного включает в работу механизмы, стремящиеся поддержать температуру тела на постоянном уровне, что при длительном действии может привести организм к гибели. Принципиальные подходы к "переналадке" системы терморегуляции на длительное существование человека при пониженной температуре тела имеются (воздействие на гипоталамус; использование специальных препаратов; тренировка по подавлению рефлекса, вызывающего мышечную дрожь при охлаждении и др.). Не исключено, что будет найден приемлемый способ длительного понижения температуры тела, который позволит радикально (в два раза и более) увеличить ВПЖ человека.

Существуют и другие аспекты использования гипотермии для реального увеличения ПЖ. Так, в ряде случаев при сложных операциях на сердце, мозге применяли охлаждение тела до 30°C и ниже. Перед операцией больному вводили хлорпромазин и барбитураты, чтобы предотвратить мышечную дрожь и помешать вызванному охлаждением ускорению обмена веществ. Затем его накрывали резиновым одеялом, в котором по трубкам циркулировала ледяная вода. Существенное снижение метаболизма при таком охлаждении позволяло производить длительные операции без аппарата сердце легкие, не опасаясь за последствия кислородного голодания для клеток мозга. С появлением указанного аппарата охлаждение используется лишь при некоторых операциях на мозге и в ряде других случаев.

Однако идея использования глубокого охлаждения с целью приостановки жизненных процессов нашла неожиданное применение для случаев, когда человек неизлечимо болен и ему грозит неминуемая смерть. К числу неизлечимых болезненных состояний, неминуемо ведущих к смерти, относится и старость. В начале 1967 года в Америке был заморожен в момент смерти 73-летний больной раком легких. Его тело охладили до -196°C и в специальной капсуле поместили в хранилище, где оно будет находиться вплоть до того времени, когда ученые найдут способ лечения рака последней стадии, а заодно и способ оживления

мертвых тканей. Таким способом были заморожены десятки человек. Проблема "замораживание - хранение - реанимация" чрезвычайно сложна [39]. Характерным для глубокой гипотермии, в отличие от небольшого понижения температуры тела, является полное отключение человека от активной жизни с целью возвращения к ней в далеком будущем. Потребность в таком способе увеличения ПЖ может отпасть ранее, чем будет найден способ реанимации замороженных людей.

**Использование антиоксидантов.** Существенный (если не определяющий) вклад в повреждение структур клетки вносят свободные радикалы. Многие из них возникают в ходе ферментативных реакций дыхательной цепи, синтеза простагландинов, цитохрома P-450, фагоцитоза и др., на скорость которых понижение температуры сказывается в меньшей мере, чем на скорость неферментативных реакций. К тому же последующие этапы цепной реакции, инициируемой свободными радикалами (продолжение и разветвление цепи), имеют относительно низкую энергию активации. Все это свидетельствует о невысокой эффективности небольшого понижения температуры тела в подавлении повреждающего действия такого рода свободных радикалов. Казалось бы, в старости повреждающее действие свободных радикалов должно ослабнуть в связи с понижением интенсивности метаболизма. Однако одновременно снижается и надежность противостоящей свободнорадикальному окислению системы эндогенных антиоксидантов. Поэтому вскоре после выдвижения Д. Харманом свободнорадикальной гипотезы старения начались испытания геропротекторных свойств естественных и синтетических антиоксидантов. В экспериментах на дрозофилах было показано геропротекторное действие  $\alpha$ -токоферола, производных оксипиридина, ионола, центрофеноксина и других антиоксидантов, проявившееся в увеличении ПЖ и снижении содержания липофусцина в различных тканях. Во многих случаях пролонгирование жизни было тем большим, чем в более раннем возрасте начинали давать животному антиоксидант. В наших опытах с пероральным введением и скармливанием с пищей растворенного в подсолнечном масле ионола крысам было показано снижение (по сравнению с контролем - введением или скармливанием масла без ионола) содержания липофусцина и малонового диальдегида (продукта перекисного окисления, принимающего участие в образовании липофусцина) в печени в

период приема ионола и возрастание - после прекращения его приема [40]. Следует отметить, что аналогичные опыты на млекопитающих дают не всегда однозначные результаты [34, 41], в ряде случаев геропротекторное действие антиоксидантов не проявлялось. По-видимому, это связано с большей сложностью антиоксидантных систем млекопитающих по сравнению с беспозвоночными. Кроме того, вводимые в организм антиоксиданты помимо нейтрализации свободных радикалов оказывают влияние и на другие внутриклеточные процессы, которые нейтрализуют эффект антиоксидантного действия.

В целом использование антиоксидантов увеличивает ПЖ прежде всего путем замедления процесса старения за счет уменьшения повреждающего действия свободных радикалов и, соответственно, скорости накопления "шлаков" в организме, а также путем снижения частоты возникновения злокачественных опухолей.

**Влияние диетических факторов.** В экспериментах по пролонгированию жизни лабораторных животных использовали калорийно-ограниченную (КО), белково-ограниченную (БО) диеты, а также их сочетание. В отличие от снижения температуры тела и введения в организм антиоксидантов, использование названных диет с целью увеличения ПЖ не имеет четкого теоретического обоснования.

При содержании животного на КО-диете начиная с определенного возраста снижают количество потребляемой пищи преимущественно за счет ее углеводных и жировых компонентов. Были исследованы различные варианты содержания животных на КО-диетах, которые различаются между собой по степени ограничения калорийности (обычно от 20 до 60%), продолжительности диет, режимов вхождения в них (постепенно или резко) и кормления (через день или постоянно, но с ограниченной калорийностью), возраста животных, находящихся на диете, и др. Этим обуславливается количественная неоднородность полученных значений ПЖ и их отклонений от контроля. В целом было показано пролонгирующее влияние КО-диет на ПЖ, что дает основание считать эти диеты если не единственным, то по крайней мере эффективным способом продления жизни теплокровных животных [34]. С уменьшением калорийности рациона растет максимальная ПЖ, причем "истинная" отрицательная коррелятивная зависимость существует только между калорийностью

рациона и максимальной ПЖ, а для СПЖ, наоборот, подобная зависимость положительная [34].

При использовании БО-диет часть белковых продуктов заменяют на углеводы (обычно казеин на крахмал). Возможно ограничение по отдельным аминокислотам, обычно незаменимым. Во многом общие закономерности пролонгирующего действия БО- и КО-диет совпадают. Интересно, что при кормлении животных диетой с минимальным содержанием белка не наблюдается ожирения, хотя калорийность рациона была высокая. Содержание животных на БО-диетах увеличивает ПЖ, обычно тем больше, чем меньше содержание белка в рационе, хотя эта зависимость далека от монотонности. В целом пролонгирующий эффект БО-диет несколько меньше, чем КО-диет [34].

В организме при полном голодании или ограниченном питании на всех уровнях происходят сложные и многообразные отклонения от исходного состояния. В частности, в наших экспериментах с 4-суточным полным голоданием одномесечных крыс наблюдалось снижение концентрации РНК во всех исследованных органах (печень, почки, селезенка, кишечник, желудок, скелетные мышцы, сердце, легкие, семенники), за исключением головного мозга, где она несколько повысилась. Снижение концентрации РНК в сердце и легких было выражено слабо. У десятимесячных крыс при 5-суточном полном голодании во всех названных органах концентрация РНК также снизилась, за исключением головного мозга, сердца и легких, где она повысилась. Концентрация ДНК почти во всех органах повысилась, в наибольшей степени - в селезенке и печени. Отношение концентраций РНК/ДНК при голодании всюду снижалось, в восстановительный период (после голодания) повышалось до исходного уровня [42]. На организменном уровне нами исследовалась динамика суточного выделения с мочой азота мочевины, общего азота и креатинина, а также определялись значения дыхательного коэффициента и массы тела крыс 2,5, 10 и 18-месячного возраста при полном голодании (4 суток), содержании на безбелковой диете (13 суток) и в восстановительном периоде. Значения названных показателей зависят от вида и продолжительности голодания, а также от возраста животных [43]. Интересно, что при повторном полном голодании 10-месячных крыс отклонения содержания в моче азота мочевины, общего азота и креатинина от исходного уровня были менее выражены, а возвращение их значений к норме

происходило быстрее, чем для случая однократного голодания той же длительности [44]. Сходная ситуация, по-видимому, имеет место при пролонгировании жизни крыс с помощью периодического сдерживающего рост питания [45].

Анализ рациона жителей различных регионов позволяет сделать вывод, что ПЖ, характер и частота заболеваний имеют связь с традиционными продуктами питания и его режимом. Эксперименты с КО- и БО-диетами на человеке в чистом виде не проводились, однако исследование в одном из домов престарелых г.Мадрида показало, что испытуемые, у которых полноценную диету через день заменяли диетой со сниженными калорийностью и содержанием белка, за трехлетний период наблюдения умирали и заболевали в два раза реже, чем те престарелые, которые постоянно питались полноценной пищей [34].

Благотворное влияние периодического ограничения в питании на здоровье и пролонгирование жизни людей было известно задолго до попыток в экспериментах на крысах объяснить причины этого явления. В частности, православный церковный календарь включает многодневные (Великий, Петров, Успенский, Рождественский с ориентировочной длительностью 7, 1.5, 2 и 6 недель соответственно) и однодневные (среда и пятница в течение всего года) посты, а также сырную седмицу (продолжительностью 1 неделю). Из этих постов только один (Рождественский сочельник) предполагает полное голодание в течение суток, остальные преимущественно ограничивают прием отдельных видов белковой пищи (мяса и мясных продуктов, яиц, молока и молочных продуктов: сыра, творога, сметаны, животного масла), то есть представляют собой в большинстве случаев БО-диеты.

Предположительной причиной увеличения ПЖ при КО-диете является усиленное расходование жировых запасов организма, уменьшающее возрастное ожирение, которое, по В.М. Дильману [32], является болезнью регуляции, сопутствующей старению.

При БО-диете, по-видимому, происходит усиленное расходование малоактивных белков организма и очищение его от этого "балласта", который накапливается по той причине, что при полноценном питании легче получить необходимые аминокислоты путем расщепления белков пищи.

Помимо рассмотренных способов увеличения ПЖ исследовались и другие. С помощью ингибиторов биосинтеза белка

осуществлялось снижение темпов реализации генетической информации, ответственной за возрастное развитие организма, что в ряде случаев вело к пролонгированию жизни. Использование энтеросорбции (приема во внутрь сферического активированного угля) обеспечивает детоксикацию организма и как следствие задержку возрастных изменений. Многие биологически активные вещества (гормоны, витамины, микроэлементы и др.) оказывают благотворное влияние на возрастную патологию и ПЖ, благодаря чему могут быть использованы (и уже используются) в качестве геропротекторов. Работы по изысканию новых способов увеличения ПЖ, включая генно-инженерные, продолжаются.

При решении задачи омоложения организма возникает необходимость установления биологического возраста для проверки его соответствия (или несоответствия) паспортному возрасту. Паспортный (календарный, хронологический) возраст равен времени, прожитому индивидуумом от рождения до момента, для которого определяется этот показатель. Биологический возраст (БВ) определяется через шкалу биологических параметров, характеризующих функциональное и морфологическое состояние организма. Задача установления БВ оказалась чрезвычайно сложной и концептуально запутанной, особенно при наличии у индивидуума патологий [46, 47].

С учетом гетерохронности процесса старения, то есть неодинаковой скорости снижения функциональных возможностей различных систем и органов, необходим интегральный показатель степени постарения организма. В противном случае значения БВ, определенные по отдельным антропометрическим тестам, могут сильно различаться между собой. Поскольку надежный критерий БВ еще не выработан, эффективность различных средств, омолаживающих организм, производится отдельно по каждому из параметров, включенных в "батарею тестов" и характеризующих наиболее важные функции его. Так, в частности, поступает врач, когда говорит 30-летнему пациенту, что у него сердце 70-летнего старика, а 50-летнему человеку в обыденной жизни говорят, что он выглядит как 30-летний.

Хотя человеческая жизнь кажется очень короткой, осознание этого факта оказывается менее печальным, чем мысль о том, что лишь половина ее приходится на физически и психически полноценное состояние, после чего начинают прогрессивно проявляться признаки старения. Однако в молодости человек

обычно не задумывается о второй половине своей жизни, а, когда она наступит, начинает искать пути омоложения хотя бы своего внешнего вида или отдельных функций организма. Возможны две стратегии омоложения: постоянное, начиная с молодого возраста, сдерживание процессов старения или возврат уже состарившегося организма в молодое состояние.

Исторически попытки омоложения обычно шли по второму пути. Это – поиски волшебных родников и озер с водой молодости, выпив которую или искупавшись в ней старый человек превращался в молодого и здорового; попытки открыть секрет философского камня, с помощью которого алхимики собирались вернуть старым людям молодость. Применялись и более прозаические способы омоложения: использование дыхания и естественного тепла девушек (сунамитизм); питье свежей крови молодых людей, а позднее ее переливание старому человеку; употребление в пищу вытяжки из семенников и печени различных животных, молока молодых женщин (опотерапия).

Особо следует отметить способы омоложения, связанные с воздействием на половую систему. Все началось с экспериментов выдающегося физиолога и преемника К. Бернара в колледже де Франс 71-летнего Ш.Э. Броун-Секара (1818-1894), который 1 июня 1889 г. на лекции в Парижском научном обществе сообщил о своих опытах по омоложению на животных и на себе. Он сделал себе 6 инъекций вытяжки из свежих семенников собак и кроликов, после чего почувствовал, будто помолодел на 30 лет. Вскоре и другие врачи стали применять “экстракт Броун-Секара”. Австрийский хирург Е. Штейнах (1861-1944) для омоложения человека использовал разрез белочной оболочки яичка, пересадку семенников животных и операцию, заключающуюся в рассечении или перевязывании выводящих канальцев семенников. В Америке его метод был видоизменен Г. Бенджаменом для омоложения женщин. Русский врач С.А. Воронов (1866-1951), который некоторое время был личным медиком египетского правителя Абасса II, в 20-х годах в Париже начал пересаживать мужчинам семенники человекообразных обезьян, завезенных из Африки. Уже к 1927 г. его операциями, каждая из которых стоила 5000 долларов, воспользовались более 1000 состоятельных пожилых мужчин. Поэтому после смерти доход от его врачебной деятельности, как говорили, достиг 10 млн. долларов. К сожалению, обезьяны, которых он разводил с целью пересадки половых

желез, болели сифилисом и заражали омоложенных пациентов. Параллельно с ним американец Д.Р. Бринкли не менее успешно производил пересадку тестикул козлов за более скромную цену (750 долларов). Все эти операции и инъекции давали кратковременный омолаживающий эффект и не увеличивали ПЖ.

Можно назвать способы омоложения, применявшиеся Дупплетом (химическая симпатэктомия), Н.Г. Лебединским (диатермия семенников, частичное сжатие их и др.), А.А. Богомольцем (антиретикуло-эндотелиальная цитотоксическая сыворотка), П. Нихансом (инъекции органов эмбрионов овец), Б. Фрэнком (РНК-терапия), К.И. Пархоном и А. Аспан (инъекции раствора новокаина) и др. [1, 39].

К числу способов, сдерживающих старение и продляющих жизнь при постоянном (периодическом) использовании их, можно отнести широко рекламируемую и применяемую отдельными практикующими врачами преимущественно в негосударственных лечебных учреждениях очистку органов и систем человека от "шлаков". Дважды Нобелевский лауреат Л. Полинг для омоложения и увеличения ПЖ рекомендовал и сам принимал регулярно витамин С в количествах, в десятки раз превышающих официальную дозу, в сочетании с другими витаминами (А, Е, группы В). Омолаживающий эффект оказывает и рассмотренная ранее КО-диета, которая одновременно продляет жизнь.

К числу способов, омолаживающе действующих на отдельные показатели организма, относится применение ряда косметических средств по уходу за кожей, волосами.

## **§ 5. Гуманитарные аспекты увеличения продолжительности жизни человека**

Увеличение ПЖ человека - это, прежде всего, отдаление момента, разделяющего его бытие и небытие, жизнь и смерть. Такое понимание биологической проблемы придает ей гуманитарное звучание. Сознание неизбежности смерти, которого лишены животные, не может оставить безразличным человека, независимо от того, как он относится к своей жизни. Существует широкий спектр мнений по вопросам смерти от старости и увеличения ПЖ.

Люди, спокойно признающие предстоящую смерть, по-разному аргументируют свое отношение к ней. Одни из них считают, что смерть препятствует перенаселению планеты, вторые

- что она избавляет человека от мучений, вызванных старческими недугами, третьи полагают, что у человека с возрастом пропадает интерес к жизни и появляется усталость от нее, четвертые, верящие в бога, принимают смерть как данную свыше необходимость, по мнению пятых она расчищает от старых людей места на служебной лестнице для молодых, освобождает общество от расходов на содержание немощных, нетрудоспособных его членов и т.д., и т.п. Получается такой набор на первый взгляд достаточно весомых аргументов, что впору сочинять хвалебную оду о пользе смерти.

Люди, которые в вопросе о смерти придерживаются противоположного мнения, приводят тоже не менее веские доводы в его защиту. Прежде всего они исходят из признания непреходящей ценности человеческой жизни, которую всеми возможными средствами необходимо сохранять. Для них очевидным является понимание того, что человек рожден, чтобы жить (а смерть обрывает жизнь). Они считают, что жизнь коротка и не позволяет современному человеку полностью реализовать свой творческий потенциал. Первая половина жизни уходит на процесс обучения, приобретения навыков, практического опыта, на реализацию которого остается не лучшая по физическим возможностям и состоянию здоровья ее половина. Чтобы добиться успехов в жизни, человек вынужден ограничить свои интересы какой-то одной ее стороной, тем самым духовно обедняя свое существование. Более того, осознание конечности существования и краткости жизни у большого числа людей порождает чувство бесцельности своего существования и, как следствие, стремление жить "одним днем", "побольше взять от жизни", пренебрежение к нормам и принципам морали, к своей и чужой жизни, природе, подавляет высокие помыслы, заменяя их различными суррогатами, решением мелких текущих дел. Эгоизм, стремление к обогащению любым путем в глобальном масштабе ведет к военным конфликтам, экологическим катастрофам, безжалостному обкрадыванию последующих поколений ("после нас хоть потоп"). Наличие большого числа словесных штампов, оправдывающих бездуховность и ее трагические последствия, в решающей мере обязано тому, что человек смертен, что жизнь его коротка.

Между людьми, которые оправдывают существование смерти, и теми, которые ее принципиально не приемлют, имеется достаточно многочисленная группа населения, предпочитающая не

обременять свою жизнь мыслями о предстоящей смерти, поскольку в настоящее время ее невозможно избежать.

В соответствии с этими взглядами на смерть в основном находится отношение названных выше групп людей и к проблеме увеличения ПЖ человека.

Представителей первой группы устраивает существующая ПЖ, они лишь за то, чтобы продлить период активной деятельности пожилых людей и сделать менее мучительным завершающий период их жизни. Свою позицию они часто защищают слишком конкретно понятым философским обобщением Ф. Энгельса: "Жить - значит умирать" ("Диалектика природы"). Вот типичное высказывание на этот счет профессора-философа И.Д. Панцхавы: "Личное бессмертие - одна из реакционных социальных иллюзий. Стремление к нему, то есть к неограниченному продолжению персонального существования индивида, абсолютно неосуществимо и порочно в своей основе, ибо ничто не может изменить фундаментальный закон существования живого, утверждающий, что смерть есть необходимый момент жизнедеятельности" [48, с. 182].

Люди, не приемлющие смерть, считают конечной целью не ограниченную временными рамками ПЖ при сохранении в течение всей жизни человека высокой работоспособности и здоровья. Свою проблему они называют по-разному: искусственного увеличения ПЖ (Л.В. Комаров и др.), практического бессмертия, радикального продления жизни (И.В. Вишев), бессмертия (В.Ф. Купревич), иногда добавляют - потенциального. Автор этих строк около полувека назад назвал ее проблемой вечной молодости (ПВМ). Для науки, которая должна заниматься решением этой проблемы, было предложено название иммортология (наука о бессмертии). Названия проблемы и науки, может быть, звучат несколько тенденциозно, но это частично связано со стремлением к краткости формулировок. Суть же их, выраженная в более развернутом виде, одна - поиск "решения предотвращения старости, а значит, удержания человеческого организма на пике оптимальных показателей его молодости" (И.В. Вишев).

Среди сторонников идеи достижения практического бессмертия немало крупных ученых. Так, известный английский ученый (иностранец член АН СССР, почетный доктор и профессор МГУ и т.д.) Дж. Бернал писал: "Смерть всегда была и останется личной и общественной трагедией; но сколь бы неизбежной и необходимой она ни была на ранних этапах органической эволюции,

совершенно ясно, что она не выполняет больше полезной роли в человеческом обществе" [49, с.224]. И еще: "Сейчас мы вынуждены принимать смерть, но нет нужды делать это с благочестивой покорностью, воспринимая ее как нечто от века predeterminedное и неизбежное" [49, с.223]. Каким диссонансом с приведенным высказыванием И.Д. Панцхавы звучат эти слова, а тем более яркие, эмоциональные публикации в средствах массовой информации президента Белорусской АН, человека с интересной судьбой, биолога В.Ф. Купревича (1897-1969): "Нет никаких теоретических запретов, мешающих ставить вопрос о принципиальной возможности бессмертия. Я глубоко убежден, что рано или поздно наступит эра долгожительства. Сейчас трудно даже представить себе все, что принесет человечеству завоевание бессмертия. Но чтобы такая эра наступила, необходимо вести в этом направлении интенсивные исследования" ("Техника-молодежи", 1966, №1. См. также его публикации в журнале "Наука и религия", 1965, №9, в "Литературной газете" от 4 декабря 1968 и др.).

В плане разработки проблемы радикального увеличения ПЖ людей, популяризации ее и организации работ в данной области очень многое сделал безгранично преданный этой проблеме биолог Л.В. Комаров (1918-1985). По его инициативе и при его самом активном участии в Москве в 1978 и 1980 годах были проведены симпозиумы по проблеме искусственного увеличения видовой продолжительности жизни. Он был президентом международной ассоциации по искусственному увеличению видовой продолжительности жизни людей, президентом официального журнала этой ассоциации "Rejuvenation" ("Омоложение") (совместно с Ле Контом; почетным президентом журнала был дважды Нобелевский лауреат Лайнус Полинг). В этом журнале в 1973 году было опубликовано обращение к ученым всего мира, в котором, в частности, говорилось: "Сейчас наступил переломный момент в сознании людей и истории человечества, открывающий перспективу радикального, на десятки, а в дальнейшем и сотни лет, увеличения продолжительности жизни людей. Сейчас, наконец, созрело понимание принципиальной возможности и реальности быстрого создания средств искусственного радикального отдаления естественных (видовых) сроков наступления старости и смерти у тех, кто еще не достиг старческого периода жизни, и создания средств омоложения уже состарившихся людей.



*Москва, весна 1979 г.  
Слева – Л.В. Комаров, справа – Ю. П. Фролов*

И сейчас мы должны иметь смелость признать, что только благодаря нашей научной слепоте старение продолжает убивать людей в возрасте 60-80 лет. Мы проглядели возможность своевременно дать людям дополнительные десятки, а может быть, и сотни лет жизни, и это накладывает теперь на нас обязанность удвоить наши усилия в работе, которая и без того должна вестись с напряженностью спасательных работ. Когда возникает эпидемия, убивающая всех подряд, - все и всё мобилизуется на борьбу с этой эпидемией. В такого рода ситуациях и перед учеными неизбежно со всей остротой встает вопрос о возможной доле участия в спасении гибнущих. Сейчас ситуация совершенно такая же: кругом тысячами гибнут люди, умирают все. И неотвратимо встает вопрос, в какой степени допустимо в этих условиях тратить деньги и силы на изучение объектов и явлений, которые не грозят нам гибелью и которыми мы могли бы заняться после того, как будет решена проблема №1 - проблема сохранения человеческих жизней, ныне убиваемых старением? Не пришло ли время переключить ряд статей бюджетов на борьбу с убивающим всех явлением?" Опубликованное на английском языке обращение подписали Л.В. Комаров, Ле Конт и А. Вербист.

Для отечественных ученых был характерен не только биологический, но и нравственный подход к проблемам старения, смерти и продления жизни, который ранее использовал в своих работах И.И. Мечников [33, 50, 51]. Большой вклад в философское обоснование проблемы радикального продления жизни людей внес удивительный человек, профессор-философ И.В. Вишев в своих глубоких по содержанию и эмоциональных по стилю работах [52-54 и др.] (в журнале "Наука и религия", 1972, №11 приводятся его биографические данные). В них И.В. Вишев прежде всего показывает, что традиционную диалектическую формулу "жить - значит умирать" нельзя понимать однозначно. Жизнь любого организма реализуется в противоположных процессах созидания и распада. В период зрелости данные процессы уравниваются с помощью внутренних функциональных механизмов организма. Нарушение равновесия в сторону распада организма и его умирания происходит преимущественно под влиянием побочных факторов. Если их убрать, то гармония между созиданием и распадом в организме может длиться практически бесконечно [55].

Неудивительно, что многоплановые и эмоциональные проблемы смысла жизни, старения, смерти и бессмертия не могли остаться незамеченными писателями. Они нашли отражение в художественных и публицистических произведениях известных писателей: И. Гете ("Фауст"), К. Чапека ("Средство Макропулоса"), Б. Шоу ("Назад к Мафусаилу"), Н. Помяловского ("Мещанское счастье"), в размышлениях Л. Толстого ("Исповедь", "О жизни"), романах Ю. Бондарева ("Выбор", "Игра"), А. Крона ("Бессонница"), Д. Гранина ("Клавдия Вилор"), высказываниях А. Горького (лекция "О знании"; воспоминания Г. Серебряковой о нем - "Странствия по минувшим годам") и многих других, не менее уважаемых мыслителей и мастеров слова. Все это свидетельствует о том, что круг вопросов, связанных с практическим бессмертием, далеко выходит за рамки биологической проблемы, и такая ситуация становится типичной для современной биологии, пытающейся радикально воздействовать на человеческий организм.

# ГЛАВА ВОСЬМАЯ

---

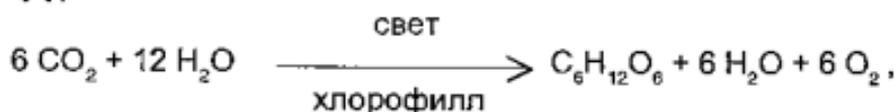
## УПРАВЛЕНИЕ ФУНКЦИЯМИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ

### § 1. Роль растительных организмов в функционировании биосферы

Растительные сообщества являются звеном биосферного кругооборота, у которого, как следует из его названия, не должно быть ни начала, ни конца. Тем не менее можно с полным основанием говорить о том, что растения стоят у истоков современного биосферного кругооборота, в его начале. Если без животных еще можно представить жизнь на нашей планете, то без растений ее существование немыслимо. Механизм преобразования солнечной энергии в энергию химических связей, появившийся впервые у одноклеточных фототрофных организмов, стал основой не только их собственного благополучия, но и будущего процветания всей земной биосферы.

Растения стали главным посредником между набирающей силу биосферой и космосом, питающим ее солнечной энергией. Основным энергетическим субстратом, который растения поставляют в биосферный кругооборот, являются углеводы.

Однако будучи самостоятельными организмами, растения способны не только к фотосинтезу, дающему, согласно суммарному уравнению



гексозу, но и к биосинтезу великого множества веществ, включая белки. Последние являются компонентами питания, необходимыми для обеспечения структурных функций животного организма.

Общеизвестна функция растений в поддержании пригодного для жизни состава атмосферы. Из приведенного выше уравнения следует, что на свету они превращают выделившийся при дыхании углекислый газ в кислород.

Человек, будучи одним из представителей животного царства, в полной мере использует те "услуги", которые оказывают растения. Более того, растения являются сырьем для текстильной, бумажной, деревообрабатывающей, фармацевтической, химической промышленности, удовлетворяют эстетические и некоторые иные сугубо человеческие потребности. Все это предполагает на фоне растущей численности населения Земли необходимость активного воздействия на растительные организмы с целью более эффективного получения полезного результата.

## § 2. Особенности растений как объектов управления

В настоящее время наибольшее практическое значение имеют покрытосеменные (цветковые) растения, насчитывающие около 250 тысяч видов. Такое видовое многообразие создает широкие возможности для дальнейшего использования новых представителей растительного мира в практических целях. В связи с этим в дальнейшем речь будет идти преимущественно о цветковых растениях.

Подобно животным, растениям присуща возрастная периодизация развития. Весь онтогенез, под которым понимают индивидуальное развитие организма от зиготы (или вегетативного зачатка) до естественной смерти [1], условно подразделяют на четыре этапа [2]. Эмбриональный этап, с которого начинается онтогенез, включает в себе развитие зародыша от зиготы до созревания семени включительно. За ним следует ювенильный этап (этап молодости), когда происходит прорастание семян или органов вегетативного размножения (клубней, луковиц и др.). Для этого периода характерны накопление вегетативной массы и, как правило, неспособность к половому размножению. Готовность к зацветанию появляется на этапе зрелости и размножения. На нем происходит заложение репродуктивных органов (цветков, органов вегетативного размножения), их рост и развитие, формирование семян и плодов. Завершается онтогенез этапом старости и отмирания, на котором происходит полное прекращение плодоношения и последующая естественная смерть растения. Эти этапы имеют место как у монокарпических (однократно плодоносящих), так и у поликарпических (множественно плодоносящих) растений.

Существуют и другие классификации жизненного цикла (онтоге-неза) растений в зависимости от того, какие явления берутся в основу его периодизации [3, 4].

По мере последовательного прохождения онтогенеза изменяются как количественно, так и качественно свойства и физиологические возможности растений и одновременно с ними потребности в факторах внешней среды (освещенности, влажности, температуре, удобрениях и др.). В частности, И.В. Мичурин обратил внимание на высокую морфологическую и физиологическую изменчивость признаков и процессов на самых ранних стадиях онтогенеза и снижение ее по мере увеличения возраста растения. Возрастные особенности физиологии растения необходимо учитывать при управлении им с помощью различных воздействий.

В состав растительного организма входят несколько десятков различных типов клеток, специализированных на преимущественное выполнение одной конкретной функции. По числу типов клеток растения значительно уступают животным.

Перечень физиологических функций растений по названию и назначению в целом соответствует таковому животных (дыхание, размножение, рост и морфогенез организма, синтез веществ и структур клетки, транспорт веществ, отложение их в запас и выделение из организма, защита организма от неблагоприятных факторов). Однако имеются и такие функции, которые присущи только растениям: фотосинтез, минеральное питание, выделение кислорода. Кроме того, за сходной по названию функцией у растения и животного часто стоят разные по физической реализации механизмы (например, механизмы движения, внешнего дыхания, выделения).

Цветковое растение состоит из 5-6 [5] (10-15 [12]) органов (стебель, лист, корень, вегетативные почки, генеративные органы), каждый из которых полифункционален (выполняет более одной функции). По числу органов растения также уступают животным.

Согласованная работа органов в составе целого растения и прохождение им жизненного цикла обеспечиваются системой управления, которая выполняет как регуляторные (гомеостаз), так и управленческие (прохождение организмом различных этапов онтогенеза) функции. Система управления растительного организма, как и животного, по своей структуре иерархическая и включает внутриклеточный (системы регулирования: активности ферментов,

генная, мембранная), межклеточный (трофическая, гормональная, электрофизиологическая системы) и высший - организменный уровни. Последний, по мнению В.В. Полевого [5], включает центры организации, или доминирующие центры - верхушки побега и корня, и объединяет межклеточные системы регуляции в регуляторные контуры с отрицательными и положительными обратными связями.

В отличие от животных, система управления растений не имеет специальных клеток для проведения электрических импульсов и специализированных эндокринных желез. Кроме того, их электрофизиологическая и гормональная системы межклеточной регуляции обладают меньшей избирательностью и сравнительно невысокой степенью локализации участка, на который они действуют.

Воздействие на рост и развитие растения в принципе может быть осуществлено через любое звено его системы управления, поскольку все они взаимосвязаны и функционально взаимозависимы. Практически наиболее приемлемыми оказались воздействия, осуществляемые на межклеточном уровне регуляции с помощью фитогормонов, их синтетических аналогов и антогонистов.

В своих практических целях человек обычно использует не все растение, а лишь отдельные его органы, в повышении массы и качественного состава которых он заинтересован. Система управления растения, напротив, в норме обеспечивает гармоническое развитие всех органов. В связи с этим возможны, как минимум, две стратегии воздействий: направленные на пропорциональное увеличение массы растения с последующим комплексным использованием всей полученной биомассы или такое извращение роста и развития, при котором полезный человеку орган качественно (по составу) и количественно получит преимущественное развитие. Сами воздействия, опять же, могут иметь, как минимум, две точки приложения. В первом случае они направляются на соматическую часть организма и влияют на степень выраженности фенотипа в границах неизменного генотипа. Во втором случае желаемый результат получают с помощью воздействия на генотип растения путем комбинативной или мутационной изменчивости. Часто используют сочетание обоих вариантов воздействия.

### § 3. Управляемые параметры растительных организмов

Наибольшим управляющим воздействиям со стороны человека подвергаются культурные растения, которые он использует для удовлетворения своих потребностей.

Первобытный человек был охотником и собирателем. Свои жизненные потребности он удовлетворял за счет диких животных и растений. По оценкам ученых, для обеспечения пищей в течение года одного кочующего охотника-собираателя была необходима территория площадью примерно 25 кв. км [6]. В кочевой период жизни человек случайно обнаружил большое количество полезных для него растений. При переходе к оседлому образу жизни, резко сузившему территорию его проживания, возникла необходимость выращивать только те растения, которые непосредственно или опосредованно (как корм скота) способны удовлетворять потребности человека. В результате этого территориальная потребность в расчете на одного человека снизилась на два порядка (до 25 га и менее).

По мере увеличения численности населения стал ощущаться дефицит земельных площадей, преодоление которого стало возможным путем повышения урожайности возделываемых растений. Этого удавалось добиться прежде всего путем отбора более продуктивных форм растений и их разведения. Увеличение продуктивности в пределах вида происходило случайным образом в результате генотипической изменчивости. Вторым, не менее важным способом повышения урожайности, который также был выработан эмпирически, явилось использование удобрений (навоза, растительного перегноя, костной муки и др.), полива, прополки сорняков, механической обработки земли. Для борьбы с вредителями растений стали применять разнообразные физические, химические и биологические средства. Эти агротехнические приемы позволили максимально использовать фенотипические возможности культурных растений, заложенные в их наследственности. Научное осмысление физиологии и генетики растений позволило разработать и успешно применить эффективные способы получения мутантов, гибридов, осуществить соматическую гибридизацию и селекцию на клеточном уровне, использовать методы генетической инженерии для создания устойчивых к заболеваниям форм культурных растений.

Современный человек сделал мало добавлений к тому набору видов полезных растений, которые издавна использовали люди. С другой стороны, появилось большое число разновидностей, ориентированных на получение продуктов со специфическими свойствами (столовая, кормовая, сахарная, листовая свеклы; раннеспелые и позднеспелые сорта яблонь и т.д.), приспособленных к выращиванию в конкретных природных условиях (районированных) сортов.

Изменения в генотипе, которые осуществляет человек, стремясь получить растение с более ценными качествами, как правило, в силу множественного действия генов (плейотропный эффект) ведут к ухудшению других ценных свойств. Если это ухудшение не удастся устранить на генетическом уровне, придется расплачиваться удорожанием агротехнических мероприятий. Многие культурные растения практически не способны произрастать в естественных условиях, без помощи человека. Их посевы могут настолько заглушить сорняки, что не произойдет созревания семян, и популяция погибнет уже в первом поколении. Уступают они диким формам обычно в устойчивости к вредителям, болезням, засухе, заморозкам и другим неблагоприятным факторам. В целом высокоурожайные сорта растений, как правило, и более требовательны к условиям возделывания.

Существует большое число классификаций культурных растений, основанных на разных принципах. В основу одной из них, наиболее приемлемой для рассматриваемого вопроса, положена характеристика основного продукта, получаемого при возделывании растений: 1) зерновые хлебные злаки и зерновые бобовые; 2) корнеплоды, клубнеплоды и бахчевые; 3) кормовые травы (многолетние и однолетние); 4) масличные и эфиромасличные; 5) прядильные (лубоволокнистые) и с волокном на семенах; 6) лекарственные [7].

Чтобы не повторяться в дальнейшем, следует сразу же отметить, что единым и чрезвычайно важным управляемым параметром (свойством) для всех групп культурных растений является урожайность, то есть количество получаемого продукта в расчете на единицу площади возделываемой территории. Другим не менее важным, часто конкурирующим с урожайностью параметром является качество этого продукта, прежде всего содержание в нем ценных компонентов, ради которых и выращивается растение. Важную группу составляют параметры, своего рода эксплуатаци-

онные характеристики, связанные с особенностями возделывания растений, их устойчивостью к неблагоприятным условиям среды, сроками созревания, последующей сохранностью урожая, стоимостью его переработки в конечный продукт и др.

Рассмотрим кратко основные показатели, по которым ведется отбор и улучшение сортов в названных выше группах культурных растений.

**Зерновые хлебные злаки и зерновые бобовые.** К зерновым культурам относят однодольные растения семейства злаков (*Gramineae*): пшеницу, рожь, ячмень, овес, кукурузу, рис, просо, сорго, а также гречиху из семейства гречишных (*Polygonaceae*). Их выращивают прежде всего для получения зерна, которое является основным продуктом сельского хозяйства и используется для изготовления хлеба, круп, макаронных изделий и др., а также для технических целей, в частности получения спирта. Зерно в чистом виде и в различных смесях (комбикормах) идет на корм скоту. Многие зерновые культуры выращивают для получения зеленого корма, сена, силоса. Солому и полосу как побочный продукт используют в основном на корм и подстилку скоту. Гречиха является хорошим медоносом.

Содержание белка в зерне составляет от 7 до 18% и выше. Больше всего его у пшеницы, особенно сильных и твердых сортов. Содержание углеводов (преимущественно крахмала) в зерне в среднем от 60 до 80%, жиров в овсе (без пленок) – до 7%, кукурузе – 4-5%, пшенице – 2%, рисе (без пленок) – 0,4%.

В зависимости от назначения зерновых культур (продовольственные, зернофуражные, крупяные) к ним предъявляются особые требования. Так, хлебопекарные качества пшеничной муки зависят от содержания и свойств запасных белков клейковины – глиаина и глутенина. Не безразличны и вкусовые качества продовольственных и крупяных зерновых продуктов.

В плане возделывания культур важными свойствами являются дружное прорастание семян, их малая осыпаемость, прочная неполегающая соломина злаков, устойчивость к болезням, вредителям и т.д.

Зерновые бобовые культуры представляют собой травянистые растения семейства мотыльковых (*Papilionaceae*), выращиваемые в основном для производства зерна. Наибольшая доля посевных площадей в мире приходится на сою, фасоль, арахис, горох и нут, меньшая – на чечевицу, вику и др.

Семена бобовых содержат большое количество белка – от 20 до 45% (соя). Масличные сорта сои содержат до 37%, а арахис – до 49% жиров (масел).

**Корнеплоды, клубнеплоды и бахчевые.** Культивируются ради сочных утолщенных корней (корнеплодов) и клубней.

Из корнеплодных растений наибольший удельный вес в сельскохозяйственном производстве имеет свекла: сахарная, столовая и кормовая. В ее корнеплодах содержится до 20% сахарозы. Используется для получения сахара, как кормовая культура. Важнейшим параметром сахарной свеклы является содержание в ее корнеплодах сахара.

Среди других корнеплодных растений можно назвать морковь, петрушку, репу, редьку, редис, турнепс и др. Корнеплоды содержат от 10 до 25% сухих веществ: сахара, белки, минеральные соли и ароматические вещества; они обладают приятными, специфическими для каждого вида и сорта вкусовыми качествами.

Из клубнеплодов наибольшее хозяйственное значение имеет картофель, а также топинамбур (земляная груша) и батат (в тропических странах). Клубни картофеля содержат до 20% крахмала, 2% белка, 0,1% жира. Важнейшим параметром является содержание в клубне крахмала. Картофель используется как продовольственная, кормовая (кормовой картофель) и техническая культура (крахмал, спирт).

К бахчевым культурам относятся арбуз, дыня, тыква и ее разновидности – кабачок и патиссон. Бахчевые культуры возделываются для пищевых, кормовых и технических целей. Плоды арбуза и дыни обладают высокими вкусовыми качествами и приятным ароматом, содержат важные для человека витамины, сахара, различные соли и другие вещества. Кормовые тыквы и арбузы являются ценным кормом для животных, особенно крупного рогатого скота и свиней. Из семян масличной тыквы получают растительное масло.

**Кормовые травы.** К ним относятся растения, выращиваемые на корм сельскохозяйственным животным. Наиболее многочисленная группа кормовых культур представлена многолетними травами: бобовыми (клевер, люцерна, эспарцет, донник, люцернец) и мятликовыми (тимopheевка луговая, овсяница луговая, костер безостый, ежа сборная, житняк). Эти корма богаты белком (особенно бобовые), витаминами и минеральными солями. К кормовым культурам относят также силосные (кукуруза, подсолнечник,

кормовая капуста) и зернофуражные (овес, ячмень и др.) культуры.

Во многих районах как однолетнюю траву на зеленый корм выращивают озимую рожь, просо, сорго, горох, тритикале (гибрид пшеницы и ржи), рапс и др. Основное требование к кормовым травам – обеспечить сбалансированное питание сельскохозяйственных животных, важнейшим компонентом которого является белок.

**Масличные и эфиромасличные культуры.** К ним относятся растения, возделываемые для получения жирных (масличные) и эфирных масел (эфиромасличные).

Масличные культуры – это однолетние и многолетние, в основном травянистые растения, накапливающие, как правило, масло в семенах и плодах. К травянистым растениям относятся подсолнечник, соя, арахис, лен масличный, рапс, хлопчатник, конопля, кориандр, анис, тмин, горчица, клещевина, кунжут, зародыши семян кукурузы и пшеницы и др. Однако среди них есть и древесные растения: пальмы, какао, тунг, восковое дерево, грецкий орех, миндаль, кедровая сосна, персик, абрикос и др. Большинство масличных растений дают жидкие масла, но некоторые из них, например кокосовая пальма, какао, восковое дерево, дают твердые масла. Семена масличных растений различаются по содержанию масла: подсолнечник – до 57%, кунжут – 48-63%, клещевина – 47-59%, арахис – 41-57%, мак – 46-56%, рапс – 45-50%, лен масличный – 30-50%, перилла – 26-50%, ляллеманция – 23-37%, конопля – 30-35%, соя – 15-26%.

Основным параметром масличных культур является процентное содержание масла в их семенах и плодах. Однако немаловажное значение имеют особенности химического строения его молекулы: жирно-кислотный состав, соотношение ненасыщенных и насыщенных жирных кислот и др.

Эфиромасличные культуры в большинстве своем – травянистые растения: кориандр, анис, тмин, фенхель, мята перечная, шалфей мускатный и др. Однако среди них есть полукустарники (базилик, лаванда, герань), кустарники (роза, пачули, жасмин, сирень) и деревья (эвкалипт, цитрусовые). Главным компонентом эфирных масел являются терпены. Применяют эфирные масла в парфюмерии (розовое, жасминное), пищевой промышленности (анисовое, укропное), медицине (мятное, эвкалиптовое). Летучие эфирные масла содержатся в различных частях растений. Из

всех культур наибольшие площади заняты кориандром (киндрзой), семена которого содержат 0,5 -1,4% эфирного масла и 18-22% жирного технического масла.

**Прядильные культуры.** К ним относятся лен, конопля и хлопчатник.

Лен-долгунец – однолетнее травянистое растение. В его стеблях содержится 20-28% прочного, тонкого, шелковистого льняного волокна, из которого изготавливают высококачественные ткани. Из пакли вяжут веревки, делают шпагат. В семенах льна-долгунца содержится до 37% льняного масла.

Конопля – однолетнее двудомное травянистое растение. Мужские особи носят название посконь, женские – матерка. Стебли поскони содержат 20-25% волокна, матерки – 12-20%. Из поскони получают мягкое прочное волокно (пеньку), близкое по качеству к льняному. Из пеньки изготавливают ткани (парусину, брезент, пожарные рукава), делают морские канаты, веревки, шпагат, рыболовецкие сети.

В отличие от льна и конопли, у хлопчатника волокно сосредоточено в плоде – коробочке, состоящей из 3-5 гнезд. В каждом гнезде содержится от 5 до 11 семян, а на каждом семени развивается до 15 тысяч волокон длиной 35-50 мм. Качество волокна определяется его длиной и толщиной, оно зависит от вида и сорта хлопчатника, почвенно-климатических условий и агротехники.

Из семян хлопчатника получают хлопковое масло, содержание которого составляет 22-29%. Хлопчатник – хороший медонос, с 1 га его посевов пчелы собирают до 300 кг меда.

**Лекарственные растения.** Используются для лечения и профилактики болезней человека и животных. Биологически активные вещества могут входить в состав любого органа лекарственного растения. Вещества, выделяемые из лекарственных растений, являются составной частью для третьей части выпускаемых в мире медицинских препаратов. Большинство лекарственных растений – дикорастущие, лишь несколько десятков выращиваются на полях. Культивирование растений имеет то преимущество, что благодаря агротехническим мероприятиям достигается более пышный рост растений и увеличивается урожай сырьевой массы. Преимуществом ведения плантаций является также возможность механизировать все работы, что дает более однородное сырье. Путем селекции повышается количество активных веществ. Однако, несмотря на

все преимущества культуры, у нас три четверти лекарственных растений собирают дикорастущими [8]. К числу культурных лекарственных растений относятся мята перечная, валериана лекарственная, ромашка далмацкая, ревень тангутский, беладонна, дурман обыкновенный, шалфей лекарственный, алоэ, облепиха, расторопша пятнистая, фенхель и др.

Лекарственные растения содержат полисахариды, жирные масла, терпены и терпеноиды, смолы и бальзамы, гликозиды, дубильные вещества, алкалоиды, витамины и другие химические соединения.

Все большую известность приобретает новейший метод выращивания лекарственного материала - культура изолированных тканей. В условиях искусственной культуры ткани высших растений сохраняют способность к образованию сложных органических веществ, включая алкалоиды, гликозиды и др.

Важными показателями, на которые ориентируются при акклиматизации и селекции лекарственного растения, являются сохранение химического состава биологически активных веществ в нем и достаточно высокое процентное содержание их.

В рассмотренную классификацию культурных растений не вошли плодовые, цветочные и некоторые другие культуры. Однако приведенных примеров достаточно, чтобы убедиться в большом многообразии полезных для человека показателей, которые он целенаправленно изменяет с помощью различных воздействий при создании и возделывании новых сортов растений. Поражает великое разнообразие цветов и запахов цветочных культур, вкуса и ароматов плодовых и бахчевых культур, ценных для медицины свойств лекарственных растений, качественных и количественных характеристик продовольственных, кормовых и технических культур. Диапазон изменения каждого из этих свойств также широк, что создает возможность управления ими с целью получения важных в практическом отношении результатов.

#### **§ 4. Управление растениями с помощью внешних воздействий**

Растения обладают высокой чувствительностью к внешним воздействиям различной природы - от естественных условий среды до искусственных факторов физической и химической природы.

Большинство факторов внешней среды оказывают на растение двоякое действие - непосредственное и опосредованное, информационное (сигнальное). Растение – достаточно сложный организм, который, в отличие от большинства животных, жестко привязан к определенному месту обитания и должен иметь возможность адекватно реагировать на изменяющиеся нередко в широком диапазоне условия внешней среды. Важную роль в приспособлении растений к ним играют своего рода рецепторные образования, воспринимающие информацию о состоянии внешней среды, которые включают или выключают соответствующие механизмы реагирования. Помимо них, имеются генетически закрепленные структурные и функциональные особенности, выработавшиеся в процессе длительного существования растения в конкретных природных условиях.

Рассмотрим кратко влияние различных внешних факторов на функционирование растительного организма.

**Свет.** Ежегодно земной поверхности достигает около  $5,5 \times 10^{23}$  кал солнечной радиации, из которой на фотосинтез в среднем по всей земной поверхности затрачивается лишь 1/3000 часть. В процессе фотосинтеза ежегодно зелеными растениями связывается в виде сахаров 200 млрд. т углерода из атмосферной  $\text{CO}_2$  [6]. Это колоссальное количество вещества, многократно превышающее потребности населения нашей планеты в пище и энергии, запасается благодаря работе фотосинтетического аппарата растений. Ведущая роль в нем принадлежит хлорофиллу и вспомогательным пигментам, с участием которых в цепи световых реакций фотосинтеза образуются молекулы АТФ и НАДФН. В ходе последующих темновых реакций с участием энергии этих молекул синтезируются стабильные органические соединения, входящие в состав растительного организма.

Фотосинтезирующие растения используют не весь спектр солнечной радиации, а лишь определенный диапазон, называемый фотосинтетически активной радиацией (ФАР), причем не вся энергия ФАР трансформируется растениями в химическую энергию синтезируемых веществ. Значение коэффициента полезного действия (КПД) фотосинтеза, равного отношению энергии первичных фотосинтетических продуктов к энергии поглощенной при фотосинтезе ФАР, рассчитанное на глюкозу, в среднем составляет 28%. Оно зависит от длины волны света, наибольшее предельное значение КПД имеет в длинноволновом

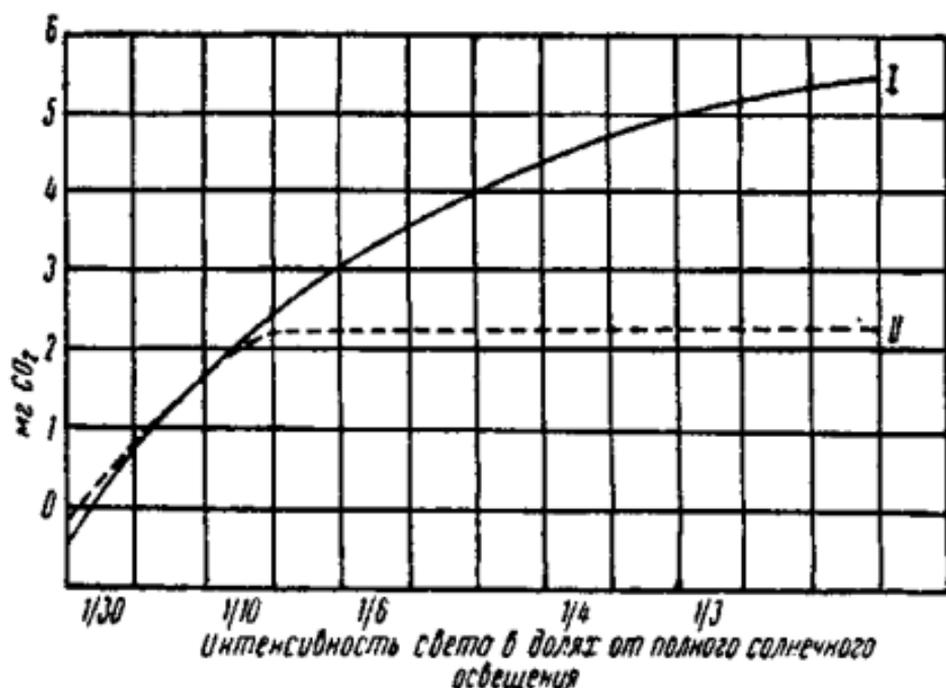
участке (около 34% при  $\lambda=680$  нм). Зависит КПД фотосинтеза, по всей видимости, и от химической природы синтезируемого растением вещества. Более того, не вся световая энергия, поглощенная фотосинтетическим аппаратом, расходуется на накопление стабильных органических веществ. Часть ее тратится в темновом дыхании на поддержание и восстановление функционирующих на свету структур клетки. В связи с этим интегральный КПД фотобиосинтеза, учитывающий траты энергии на темновое дыхание, в управляемых условиях культивирования высших и низших растений, как правило, не превышает 24-26%. Современные сельскохозяйственные растения в среднем усваивают 0,5-1,5% энергии падающего на них естественного потока ФАР [9].

Скорость фотосинтеза, обычно выражающаяся в количестве  $\text{CO}_2$ , ассимилированной определенной массой растения или площадью листовой поверхности в единицу времени, зависит от интенсивности света. При низких (лимитирующих) интенсивностях скорость фотосинтеза увеличивается практически по линейному закону, при дальнейшем повышении интенсивности темпы ее роста замедляются, и она достигает максимального значения. Световое насыщение фотосинтеза у большинства растений находится в пределах 100-300 тыс. эрг/см<sup>2</sup>·с; дальнейшее повышение интенсивности света приводит к снижению скорости фотосинтеза. Полагают, что это снижение обусловлено резким нарушением процессов биосинтеза пигментов, ингибированием фотосинтетических реакций и ростовых процессов, необратимым повреждением реакционного центра фотосистемы 1 [10].

К числу генетически обусловленных особенностей относятся различия в эффективности фотосинтеза у тенелюбивых, теневыносливых и светолюбивых растений,  $\text{C}_3$ -,  $\text{C}_4$ - растений и суккулентов. У светолюбивых растений содержание хлорофилла в листьях меньше, чем у тенелюбивых и теневыносливых, соответственно они достигают максимальной скорости фотосинтеза при более высоких значениях интенсивности света, чем тенелюбивые и теневыносливые растения (рис. 8.1)

Наряду с растениями, у которых первым акцептором  $\text{CO}_2$  является рибулозодифосфат, а первым стабильным продуктом фотосинтеза - трехуглеродное соединение фосфоглицериновая кислота ( $\text{C}_3$ -растения), существуют  $\text{C}_4$ -растения (кукуруза, сахарный тростник и родственные им тропические злаки). У них  $\text{CO}_2$  присоединяется быстрее к фосфоенолпировиноградной кислоте

(ФЕП), в результате чего образуется четырехуглеродное соединение - щавелево-уксусная кислота, а при взаимодействии последней с НАДФН - яблочная кислота (тоже четырехуглеродная).  $C_4$ -растения имеют анатомические отличия и осуществляют фотосинтез более эффективно, чем  $C_3$ -растения, частично вследствие того, что у них слабо выражено фотодыхание (выделение  $CO_2$  на свету в реакциях, идущих с потреблением кислорода).



**Рис. 8.1.** Зависимость интенсивности фотосинтеза (в мг  $CO_2$  за 1 час - по оси ординат) от интенсивности света (в долях от полного солнечного освещения - по оси абсцисс); 1 - световое растение (настурция), 2 - тенивое растение (кислица) [11]

Суккуленты, произрастающие в засушливых областях, атмосферную  $CO_2$  фиксируют подобно  $C_4$ -растениям. Отличие заключается в том, что устьица у них днем закрыты, а ночью - открыты. Проникающая через них в лист  $CO_2$  соединяется с ФЕП с образованием преимущественно яблочной кислоты. Последняя

днем, когда хлорофилл активируется светом, декарбоксилируется с образованием трехуглеродного соединения и  $\text{CO}_2$ , из которой затем строятся шестиуглеродные сахара в цикле Кальвина-Бенсона (как у  $\text{C}_3$ -растений). Из трехуглеродного соединения регенерируется ФЕП, который может вновь выступать в роли акцептора  $\text{CO}_2$ . Таким образом в течение суток происходит чередование двух процессов – накопление кислот (в ночное время) и их распад (днем) [6].

В природных условиях на скорость фотосинтеза оказывает управляющее воздействие суточное и сезонное изменение освещенности и других факторов среды (температуры, влажности), косвенно влияющих на фотосинтетические процессы. В светлое время суток интенсивность фотосинтеза превышает интенсивность дыхания, а сама кривая изменения скорости фотосинтеза имеет плосковершинную или двухвершинную форму. Полагают, что такой характер изменения скорости фотосинтеза в определяющей мере связан с перегревом листьев, обусловленным прежде всего снижением степени их оводненности в полуденный период. Следствием этого является прекращение увеличения скорости фотосинтеза или ее снижение в указанный период [12]. В ночное время фотосинтез отсутствует, и единственным источником энергии является дыхание. Суточный ритм освещенности выработал исторически сложившееся разделение функций, выполняемых растением в дневное и ночное время, как это видно, в частности, в описанном выше примере с фотосинтезом у суккулентов. Аналогичная ситуация имеет место и в мире животных.

Сезонные колебания факторов внешней среды обусловили характер возрастных изменений растения, включая динамику скорости фотосинтеза. В онтогенезе растений важную роль играет сигнальная функция света, определяющая характер прохождения ими процессов роста и дифференцировки с момента прорастания семян до старости. В ходе фотоморфогенеза, под которым подразумевают зависимые от света процессы роста и дифференцировки, растение в соответствии со своим генотипом приобретает форму, оптимальную для поглощения света в конкретных условиях обитания. В.В. Полевой считает, что "нормальный рост и развитие высших растений и есть фотоморфогенез" [2]. Главную роль в этом процессе играет не хлорофилл, а специальные фоторецепторы (фитохром и пигменты, поглощающие синий цвет). Механизмы дальнейшей реализации информации, воспринятой

фоторецептора-ми, до конца не выяснены и представлены в виде трех основных гипотез. Возможно воздействие света на морфогенез: 1) через генетический аппарат, 2) через регуляцию уровня или активности фитогормонов и 3) путем влияния на функциональную активность мембран [2].

Поскольку в фотосинтезе принимает участие ряд пигментов с различными максимумами поглощения света, скорость фотосинтеза зависит от спектрального состава этого света. Однако было показано, что спектральный состав влияет не только на валовый выход продуктов фотосинтеза, но и их качественный состав. В частности, при одинаковом количестве квантов, полученных растением при коротких экспозициях, красный свет приводил к синтезу углеводов, а синий – дополнительно к синтезу неуглеводных продуктов (органических кислот, аминокислот).

Из приведенных выше сведений вытекают возможные пути управления ростом и развитием растения, прямо или косвенно воздействуя на фотосинтез и фоторецепторы. Отметим лишь некоторые из них. Было показано, что оптимальное использование световой энергии культурными растениями имеет место, когда общая площадь листьев примерно в 3-4 раза превышает площадь, занимаемую этими растениями. Для этого необходимо использовать такие нормы высева семян, которые обеспечивают указанное соотношение. Удаление верхушки молодого побега или растения (пинцировка, прищипка) и избирательное удаление "лишних" ветвей у садового растения наряду с регулированием фаз его развития способствует формированию кроны, позволяющей наиболее полно использовать световую энергию. Оптимальное размещение светолюбивых и тенелюбивых растений в смешанных посадках повышает эффективность использования света культурными растениями. Дополнительное использование искусственного освещения соответствующего спектрального состава, особенно в зимний период, позволяет круглый год получать достаточно высокие урожаи культурных растений. Обеспеченность растения элементами минерального питания, необходимыми для формирования фотосинтетического аппарата, также в конечном счете повышает скорость фотосинтеза. Достаточный полив растения уменьшает депрессию фотосинтеза в жаркое время дня, улучшает отток ассимилятов от листа и тем самым увеличивает урожай.

Регулирующее воздействие света используется на начальных стадиях выращивания растений. Непродолжительное экспониро-

вание на свету некоторых растений, плохо прорастающих в полной темноте, активизирует этот процесс (прорастание). Кратковременное освещение этиолированных проростков вызывает их деэтиоляцию.

Не исключено в будущем использование методов клеточной и генетической инженерии для повышения эффективности работы фотосинтетического аппарата  $C_3$ -растений путем переноса в их геном некоторых генов  $C_4$ -растений и суккулентов.

Существуют и другие способы воздействия на фотосинтез и продуктивность культурных растений, о них речь пойдет ниже.

**Состав атмосферы.** Из газовых компонентов естественной атмосферы реально воздействовать на продуктивность культурных растений могут углекислый газ и кислород.

Концентрация  $CO_2$  в современной атмосфере относительно невелика, приблизительно 0,03%. В загущенных посевах это может привести к лимитированию скорости фотосинтеза нехваткой  $CO_2$  вследствие конкуренции за нее листьев растений, особенно при интенсивном освещении. Последнее может создать условия лимитирования углекислым газом и при отсутствии загущенности посевов. В связи с этим не следует превышать нормы высева семян растений, а при выращивании культур в условиях закрытого грунта можно с пользой для урожая на порядок и более повышать концентрацию этого основного субстрата фотосинтеза в атмосфере теплиц и оранжерей. Это ведет к более полному использованию световой энергии растением и, как следствие, увеличению скорости фотосинтеза (рис. 8.2).

Концентрация кислорода в атмосфере, напротив, высока (21%) и превышает оптимальную для фотосинтеза, особенно у растений с высоким уровнем фотодыхания (например, у бобовых). Уменьшение концентрации  $O_2$  у них с 21 до 3% усиливает фотосинтез. Увеличение концентрации  $O_2$  до 25-30% снижает скорость фотосинтеза (эффект Варбурга), как полагают, за счет повышения интенсивности фотодыхания [12].

**Минеральные элементы.** На долю углерода, который поглощается из атмосферы в процессе фотосинтеза, приходится в среднем 45% сухой массы тканей; кислород составляет 42%, водород – 6,5%, азот – 1,5%. Эти четыре элемента, доля которых в сумме составляет 95%, называют органогенами. Они входят в подавляющее число молекул растения, независимо от их функции. Остальные 5% приходятся на зольные (минеральные)

элемен-ты: P, S, K, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Mo, B, Cl, Na, Si, Co и др. [11].

Несмотря на то, что органогены, молекулы которых по агрегатному состоянию представляют собой газообразные вещества, количественно преобладают над минеральными элементами, без последних невозможно существование растительного организма. Они входят обычно в более узкие, специализированные группы биомолекул, выполняют специальные функции. Так, подавляющая часть фосфора входит в состав нуклеиновых кислот, нуклеотидов, магний входит в состав хлорофилла, без которого невозможен фотосинтез, сера является необходимой составной частью серосодержащих аминокислот (цистеина, метионина), цинк, медь, железо, молибден и другие металлы входят в состав истинных металлоферментов или активируют работу отдельных ферментов. Список минеральных элементов и их функций в растениях можно было бы продолжить, но и приведенных примеров достаточно для того, чтобы оценить важность этих компонентов питания, часто составляющих в растении ничтожные доли процента, для его функционирования.

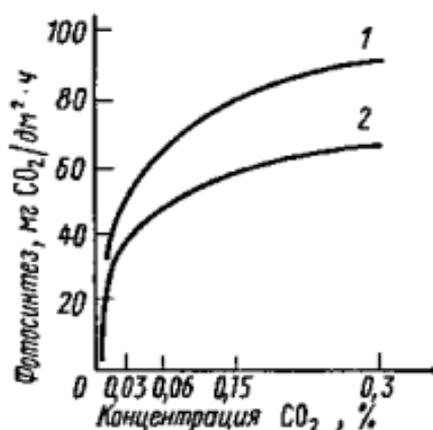


Рис. 8.2. Зависимость интенсивности фотосинтеза от концентрации CO<sub>2</sub> [13]

В норме соотношение химических элементов в растении достаточно стабильно, и если в окружающей среде существует дефицит какого-либо из них, избыток остальных элементов окажется невостребованным ("закон минимума" Либиха), и само

растение будет находиться в функционально подавленном состоянии. Чтобы повысить его функциональную активность, необходимо пропорционально увеличить концентрацию всех остальных элементов, а это значит, что путем изменения концентрации элементов минерального питания можно управлять жизнедеятельностью растения. При этом необходимо учитывать, что в разные периоды развития растительного организма потребность в компонентах минерального питания изменяется.

**Температура.** Низкие температуры способны повреждать растения. Значения этих температур могут быть как положительными, так и отрицательными. Устойчивость растений при положительных температурах называют холодостойкостью, а способность переносить температуры ниже  $0^{\circ}\text{C}$  – морозостойкостью.

Основной причиной повреждающего действия низкой положительной температуры на теплолюбивые растения является нарушение функциональной активности мембран из-за изменения физического состояния входящих в их состав насыщенных жирных кислот [12]. Холодостойкость теплолюбивых культурных растений (томатов, огурцов, дынь и др.) может быть повышена предпосевным закаливанием семян. Для этого наклюнувшиеся семена в течение нескольких суток поочередно выдерживают по 12 часов при низких положительных ( $1-5^{\circ}$ ) и более высоких ( $10-20^{\circ}$ ) температурах. Аналогичным способом можно затем закалывать рассаду.

Основными причинами гибели клеток растения при низких отрицательных температурах являются их обезвоживание и механическое сжатие льдом, повреждающее клеточные структуры.

В естественных условиях у растений выработалась способность переносить отрицательные температуры зимнего периода. Она достигается прежде всего благодаря сложной перестройке обменных процессов в клетках в период, предшествующий наступлению морозов, когда происходит закаливание растений. И.И. Туманов установил, что оно применительно к озимым культурам протекает осенью в две фазы. Первая фаза проходит в условиях интенсивной инсоляции и пониженных температур (от  $8$  до  $10^{\circ}$ ) в дневные часы и около  $0^{\circ}$  в ночное время. В этой фазе в растениях, особенно в узлах кущения, накапливаются пластические вещества (преимущественно сахар), так как ночью

их расход на ростовые процессы и дыхание замедляется. Перед уходом в зиму у них накапливается до 20-25% сахаров в пересчете на сухое вещество. После первой фазы растения становятся более морозостойкими, во второй фазе происходит дальнейшее усиление этого свойства. Вторая фаза протекает как на свету, так и в темноте при температурах от 0 до  $-5^{\circ}$ , при этом происходит постепенное обезвоживание клеток, отток воды из цитоплазмы в межклеточное пространство и превращение в клетках нерастворимых в воде органических веществ в растворимые. В результате этих процессов значительно повышается концентрация клеточного сока в узлах кущения и влагищах листьев. Для прохождения полной закалки при благоприятных условиях требуется 20-24 дня. На больших площадях такие условия искусственно создать невозможно, поэтому на практике, как правило, идут по пути смягчения самих температурных факторов зимнего периода. Это достигается за счет своевременного посева озимых культур, более глубокой заделки семян, снегозадержания, которое осуществляется с помощью полезащитных лесных полос, кулис из высокостебельных растений и другими способами [14]. Зимостойкость кукурузы, многолетних бобовых трав может быть повышена и за счет подкормки некоторыми микроэлементами (бор, цинк, медь, молибден).

В лабораторных условиях с использованием различных приемов удалось сохранить живыми ветви древесных растений после выдерживания их при сверхнизких температурах (жидкий азот, жидкий водород) [15]. Не исключено, что эти опыты укажут на новые пути повышения морозостойкости растений.

Верхний температурный предел выживания растений также сформировался в естественных условиях обитания. Высокая температура воздуха вызывает обезвоживание и перегрев растения, что может привести к его гибели. Вследствие поглощения солнечных лучей листья при прямом освещении имеют температуру, превышающую температуру окружающего воздуха. Испарение влаги с поверхности листьев способствует понижению их температуры. Перегрев растения вызывает изменение вязкости цитоплазмы, повышение проницаемости клеточных мембран, распад белков, аминокислот и самоотравление выделяющимся при этом аммиаком. У растений, систематически подвергающихся действию высоких температур, выработались специальные приспособления, ослабляющие их неблагоприятное действие

(расположение листьев параллельно падающим лучам; транспирация при достаточном поступлении воды в растение; запасание прочно удерживаемой цитоплазмой воды; наличие на поверхности растения толстой кутикулы, волосков; особенности химического состава и протекания биохимических процессов, образование белков теплового шока и т.д.).

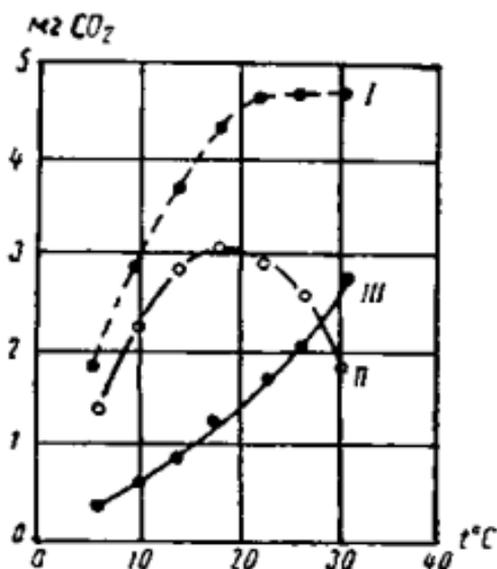
Из числа способов, повышающих жаростойкость растений, можно назвать внекорневую подкормку слабыми (0,05%) растворами солей цинка.

Важным способом активно противостоять неблагоприятному действию экстремальных (предельно низких и высоких) температур является выведение и культивирование устойчивых к ним (генетически адаптированных) сортов растений.

Естественно, что продуктивный фотосинтез (ведущий к накоплению продуктов) в культурных растениях происходит в диапазоне между низкими и высокими температурами, при которых от него требуется не высокая фотосинтетическая активность, а устойчивость, выживаемость. Скорость образования биомассы в этом диапазоне температур зависит от интенсивностей двух параллельно протекающих процессов – истинного фотосинтеза и дыхания. Первый процесс ведет к накоплению продуктов синтеза, второй – к их расходованию. Все первичные процессы фотосинтеза (поглощение и миграция световой энергии, возбужденные состояния) не зависят от температуры. Процессы преобразования энергии в реакционных центрах частично проявляют зависимость от температуры. Весь комплекс ферментативных реакций, сопряженных с восстановлением углерода, является температурозависимым с высоким значением температурного коэффициента ( $Q_{10}=2,0-2,5$ ), благодаря чему скорость истинного фотосинтеза быстро повышается с увеличением температуры. Достигнув максимального значения, она остается практически неизменной. Интенсивность дыхания, будучи полностью ферментативной, увеличивается с повышением температуры, однако численно она уступает скорости истинного фотосинтеза. Результат сложения этих зависимостей (наблюдаемый фотосинтез) графически представляет собой одновершинную кривую с максимумом при оптимальных значениях температур (рис. 8.3 и 8.4).

Ширина диапазона оптимальных температур и сами значения скорости фотосинтеза зависят от вида и сорта растения и условий его произрастания (освещенности, обеспеченности минеральными

ми веществами, углекислым газом и др.). Используя влияние этих модифицирующих факторов, можно целенаправленно изменять скорость продуктивного фотосинтеза.



**Рис. 8.3.** Температурная зависимость интенсивностей фотосинтеза и дыхания (по оси ординат, в мг  $\text{CO}_2$  на 1 г сухого веса за 1 час дыхания и фотосинтеза) у мха [11]. Обозначения: I - истинный фотосинтез; II - наблюдаемый (продуктивный) фотосинтез; III - дыхание

Изменение температуры в ряде случаев может носить характер информационного воздействия. Сюда относятся стратификация семян и яровизация. Стратификация заключается в непродолжительном (несколько суток) выдерживании набухших семян при низких (для некоторых пустынных растений при высоких) температурах, после чего они приобретают способность к прорастанию. Яровизация представляет собой более длительную, чем стратификация, холодовую обработку двухлетнего растения, без которой оно не способно к цветению. Информационный характер температурных воздействий в рассмотренных случаях проявляется в том, что **количественное** изменение фактора (температуры) вызывает **качественное** (морфогенетическое) изменение растения, причем тепловая энергия не подводится к объекту, как

это бывает при прямом действии фактора, а отбирается от него (температура понижается) в течение сравнительно короткого отрезка времени, то есть как бы выполняет роль сигнала, запускающего программу последующего развития растения.

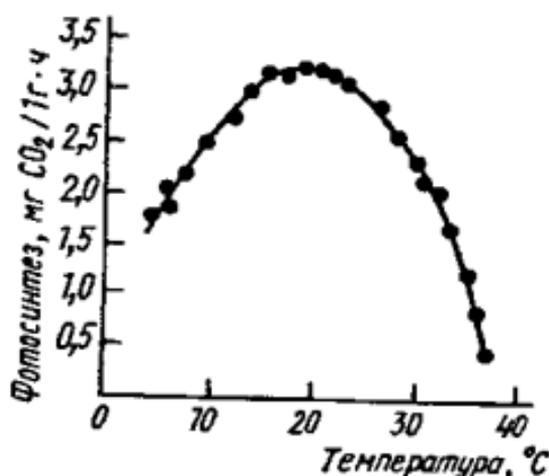


Рис. 8.4. Зависимость фотосинтеза листьев *Picea abies* от температуры [10]

**Искусственные физические воздействия.** Все растения в природных условиях подвергаются воздействию различных физических факторов естественного происхождения. Расширив искусственно диапазон значений показателей, характеризующих эти факторы, можно управлять с их помощью ростом и развитием растений.

К сожалению, механизмы воздействия физических факторов на биологические системы в силу высокой сложности последних далеки от разгадки, поэтому часто даются в слишком абстрактной форме.

**Радиация.** Управлять жизненными процессами растительного организма можно, используя как генетическое, так и физиологическое действие радиации. Работами отечественных ученых Г.А. Надсона и Г.С. Филиппова, а затем американского генетика Г.Г. Мёллера было показано генетическое действие радиации, способность ее вызывать радиомутации. Прямое действие радиации вызывает преимущественно точечные мутации, косвенное — абберрационные. А.С. Серебровский и Н.П. Дубинин (1930 г.)

установили, что число мутаций пропорционально дозе излучения. Эффективностью косвенного действия радиации можно управлять, изменяя условия облучения объекта (влажность, температуру, концентрацию кислорода), применяя различные химические соединения-модификаторы, изменяя режим облучения: мощность дозы, дробность или непрерывность воздействия и др. В отношении генерации мутаций нейтроны более эффективны, чем остальные виды ионизирующего излучения. Радиационному воздействию подвергают семена, цветки и целые растения. Перспективно облучение протопластов с последующей регенерацией их в целые растения. Радиационное воздействие осуществляют на специальных установках, а также на особых гамма-садах и гамма-полях. С помощью радиации и последующей селекции были получены высокопродуктивные радиомутанты культурных растений.

Стимулирующее действие ионизирующих излучений на растения впервые обнаружил Шобер в 1896 г., то есть в том же году, когда А.А. Беккерелем было открыто явление радиоактивности. Шобер наблюдал повышение всхожести и энергии прорастания семян овса, подвергнутых в сухом состоянии рентгеновскому облучению. Позднее для целей стимуляции стали использовать естественные радиоактивные элементы. Вопросами радиостимуляции растений занимались известные отечественные ученые А.Н. Кольцов, Л.П. Бреславец, Н.В. Тимофеев-Ресовский, А.М. Кузин и многие другие. Чаще всего проводится предпосевное облучение семян зерновых культур, подсолнечника, гороха, хлопчатника, овощных культур и др. дозами от сотен до тысяч рад. В качестве источников излучения используют кобальт-60 и цезий-137. Радиационная стимуляция повышает урожай зеленой массы, плодов, содержание в них полезных компонентов (витаминов, сахаров). Полезный эффект дает и облучение целого растения, например в условиях хронического облучения на гамма-поле.

С помощью более высоких доз радиации получают не стимуляцию жизненных процессов, а, напротив, их угнетение. Так, гамма-облучение клубней картофеля в дозах порядка 5-20 крад подавляет их прорастание и увеличивает сроки хранения. Аналогичным образом задерживают прорастание репчатого лука, моркови [16].

**Ультрафиолетовое (УФ) облучение.** УФ-лучи сильно поглощаются клетками и отличаются очень высокой реактивностью. Они обладают чертами, характерными как для действия

рассмотренной выше ионизирующей радиации (хромосомные aberrации, мутагенное действие, изменение метаболизма), так и для действия видимого света (ускорение цветения, стимуляция роста, пигментообразование). УФ-радиацию условно подразделяют на вакуумную ( $\lambda=120-190$  нм), коротковолновую (далекую) ( $\lambda=180-300$  нм) и длинноволновую (близкую) ( $\lambda=300-380$  нм). Длина волны видимого света лежит в диапазоне 400-760 нм.

Во второй половине XX века было показано, что УФ-облучение способно вызвать фотогидратацию пиримидиновых оснований (присоединение к ним воды), их димеризацию с образованием циклобутанового кольца, а также превращение одних оснований в другие. Известно, что именно трансверсиями (заменой пурина на пиримидин и наоборот) являются многие мутации, индуцируемые УФ-облучением. В связи с этим оно используется в селекции в качестве мутагенного фактора. Более того, есть основания полагать, что при условии строгой монохроматизации, использовании поляризованного света, применении микролуча и т.д. возможно направленное изменение в нуклеотидных основаниях, то есть осуществление направленного мутагенеза.

УФ-облучение оказывает действие и на другие классы биомолекул (белки, липиды, углеводы, фитогормоны, витамины, пигменты и др.), при этом направленность действия и величина эффекта зависят от длины волны УФ-света и ряда модифицирующих факторов физической и химической природы. В частности, УФ-облучение белков приводит к их фрагментации благодаря фотолизу пептидных связей и связей между полипептидными цепями, к образованию свободных радикалов, фотоокислению сульфгидрильных групп, разрыву дисульфидных связей, денатурации молекул. Следствием этих процессов может быть как ингибирование, так и активирование ферментов. Так, УФ-облучение блокирует работу ферментов, содержащих SH-группы и в то же время активирует работу окислительно-восстановительных ферментов, содержащих сложные простетические группы с хромофорами, активно поглощающими УФ-лучи. Изменения, происходящие под влиянием УФ-облучения на молекулярном уровне, сказываются на протекании внутриклеточных процессов, а через них - на физиологических свойствах растений.

Одной из отличительных особенностей действия УФ-радиации на растения является сильная зависимость наблюдаемых эффектов от длины волны УФ-света и режима облучения. Так,

при 2-часовом воздействии длинноволновой УФ-радиации (280-425 нм) был выявлен стимулирующий эффект на томатах и огурцах, в то же время 15-минутное коротковолновое (220-350 нм) облучение через день тормозило ростовые процессы.

Реакция растений на УФ-облучение меняется с прохождением ими различных этапов роста, особенно чувствительны к УФ-облучению молодые растения и растения, находящиеся в фазе цветения.

На практике с целью получения более высоких урожаев производят предпосевную обработку семян зерновых, овощных и других сельскохозяйственных культур УФ-лучами с помощью специальных источников (УФ-ламп). Одновременно с увеличением валового сбора в ряде случаев повышается качество сельскохозяйственной продукции, устойчивость растений к заболеваниям. В отличие от ионизирующей радиации, УФ-лучи обладают малой проникаемостью по отношению к семенам растений. Длинноволновая радиация достигает тканей зародыша, эндосперма и способна вызвать активирование жизненных процессов семян. Коротковолновая УФ-радиация полностью поглощается в верхних частях оболочки и зародыша, если он расположен снаружи. Основным местом приложения коротковолновой УФ-радиации является аллейроновый слой. При этом происходит активация с участием фитогормонов ряда ферментов, прежде всего гидролаз, которая оказывает влияние на последующий рост растений [17].

**Лазерное облучение.** Лазеры, или оптические квантовые генераторы (ОКГ), испускают монохроматический, поляризованный, когерентный луч с высокой плотностью энергии. Наиболее перспективным для воздействия на растения является гелий-неоновый лазер, который работает в непрерывном режиме и относится к числу низкоэнергетических ОКГ. Он излучает красный свет ( $\lambda=632,8$  нм), который принимает активное участие в фотосинтезе. Наиболее распространено в практике воздействие сканирующего луча лазера на семена растений в специальных установках. Механизм активирующего действия на растительный организм, в том числе на семена, В.М. Инюшин, один из пионеров использования лазерных излучений малой интенсивности в биологии и медицине, объясняет исходя из представления о наличии у организма свойств плазмы - системы, содержащей положительно и отрицательно заряженные частицы, обладающие коллективным взаимодействием. Плазму в условиях живого

организма он назвал биоплазмой. По его мнению, при воздействии лазерного излучения на организм происходит "накачка" биоструктур световой энергией. При "накачке" семян фотонами красного лазерного света в молекулярных и биоплазменных структурах семени происходит суммация двух фотонов красного света с образованием высокоэнергетического фотона УФ-света, который близок по свойствам к митогенетическому излучению, открытому А.Г. Гурвичем. Последнее, как известно, обладает ростстимулирующим действием.

Предпосевная обработка лучем лазера семян зерновых и овощных культур повышает их урожайность и качество продукции, сокращает сроки созревания. В зернах пшеницы повышается содержание клейковины, в корнях свеклы – сахара.

Положительное действие оказывает и лазерная подсветка вегетативных органов растений непосредственно в поле.

На рост растений стимулирующее воздействие оказывает полив водой, "активированной" лучом лазера, под воздействием которого, как полагают, происходит структурная перестройка воды. "Активированная" вода лучше поглощается корневой системой, при этом существенно повышается урожайность сельскохозяйственных растений [18].

Предпосевное лазерное облучение семян оказывает стимулирующее влияние и на плодово-ягодные культуры. Так, 30-минутное облучение семян яблони светом гелий-неонового лазера вдвое увеличило их всхожесть, на месяц ускорило появление всходов, позволило проводить окулировку в год посева семян, сократив тем самым на год выращивание саженцев в питомнике [19].

**Электромагнитные поля (ЭМП).** Рассмотренные ранее физические воздействия (гамма-излучение и рентгеновское излучение как компоненты радиации, УФ лучи, лазерное облучение) относятся к разряду электромагнитных колебаний с длиной волны менее 1 мкм. Для них энергия кванта при температурах, свойственных живым организмам, превышает энергию теплового движения корпускул ( $h\nu > kT$ ). Электромагнитные колебания, о которых пойдет речь ниже, имеют относительно невысокие частоты, а значение  $h\nu < kT$ . Эта область электромагнитного спектра условно подразделяется на ряд диапазонов длин волн и частот [20]. Техника освоила максимальные частоты ориентировочно до  $3 \times 10^{12}$  Гц, которым соответствуют длины волн до 0,1 мм. Специ-

альные генераторы создают в окружающем пространстве ЭМП, включающие в себя электрическую и магнитную составляющие.

Поглощение энергии ЭМП осуществляется системами, обладающими электрическими и магнитными свойствами. Оно нередко имеет резонансный характер и обладает избирательностью. Преимущественное поглощение энергии ЭМП будет происходить теми структурами, собственные частоты колебаний которых совпадают с частотами колебания ЭМП или близки к ним. В отношении неживых тел имеет место взаимодействие, при котором может происходить нагрев вещества, поглотившего энергию ЭМП, изменение его агрегатного состояния (плавление, испарение) и другие явления. Энергетический эффект такого взаимодействия соизмерим с величиной поглощенной энергии. В отношении живых тел такой механизм поглощения энергии ЭМП тоже проявляется, однако в плане управления биологическими системами большое значение имеют информационные взаимодействия, при которых слабые электромагнитные воздействия вызывают во много раз превышающий их энергетический эффект. Здесь нет нарушения закона сохранения энергии, просто энергетически слабое управляющее воздействие ЭМП, подобно своеобразной заслонке, открывает или закрывает путь мощному энергетическому потоку.

В клетках имеется большое число различных молекул (прежде всего белков и нуклеиновых кислот), органелл, мембран, каждая из которых имеет свои частоты собственных колебаний. Это открывает возможность с помощью электромагнитных воздействий соответствующей частоты избирательно управлять нужными элементами клетки.

Электромагнитное излучение, помимо прямого действия на биологические структуры, оказывает и опосредованное влияние на них через изменение физико-химических свойств воды. Было показано различие в воздействии на организм обычной и предварительно обработанной ЭМП воды.

Высокой биологической активностью обладают миллиметровые и субмиллиметровые волны низкой интенсивности. Некоторые авторы (Ю.И. Хургин, В.А. Кудряшова, В.А. Завизион) полагают, что первичной молекулярной мишенью миллиметровых волн, действующих на биологические системы, являются молекулы воды [21]. Наличие воды в этих системах вызывает дополнительно нерезонансные эффекты, связанные с микронагревом приповерх-

ностных слоев и появлением конвективного движения жидкости, которое может оказать влияние на мембранные процессы. Микронагрев связан с сильным поглощением миллиметровых и субмиллиметровых волн молекулами воды.

Биологические эффекты воздействия ЭМП на растительные организмы проявляются на физиологическом и генетическом уровнях и в целом сходны с теми, которые имеют место при обработке более высокочастотными полями, для которых  $h\nu > kT$ .

**Статические магнитные и электрические поля.** Эти поля являются частными случаями ЭМП. Для них характерна неизменность во время воздействия напряженности поля.

Постоянное магнитное поле (ПМП) может оказывать влияние как на микроуровне, так и на макроуровне. В первом случае оно обусловлено физическими явлениями, возникающими на молекулярном и атомном уровнях. Во втором случае биомагнитные эффекты возникают при действии поля на клетки и ткани. На микроуровне эффекты проявляются при действии достаточно высоких напряженностей поля, на макроуровне - при более низких напряженностях. Важную роль при этом играют изменения структуры воды, в частности переход ее молекул из ортосостояния, в котором спины протонов обоих атомов водорода параллельны, в пара-состояние, в котором спины антипараллельны. Этот переход может происходить при невысоких напряженностях магнитного поля. Измененное состояние структуры воды некоторое время сохраняется, что дает возможность использовать омагниченную воду для полива растений и обработки семян. Ростстимулирующее влияние омагниченной воды было выявлено на многих растениях. В частности, поливка высаженных семян подсолнечника, кукурузы и сои омагниченной водой к 12 дню после высева привела к увеличению высоты растения по сравнению с контролем (полив неомагниченной водой) соответственно на 22, 87 и 40%, а толщины стебля – на 16, 161 и 4% [22].

В наших экспериментах было выявлено ингибирующее действие ПМП на каталитическую активность амилаз из проросших семян пшеницы в диапазоне 1300-3800 Э. При протекании реакции в ПМП ее скорость снижается приблизительно по экспоненциальному закону (в замедляющемся темпе) и при 3800 Э составляет 91,7% от контроля. Предварительное воздействие ПМП на раствор амилаз к снижению скорости ферментативной реакции не привело. Предварительное омагничивание раствора крахмала (субстрата)

или воды, на которой этот раствор готовили, вызвало уменьшение скорости реакции. По-видимому, воздействие ПМП ведет прежде всего к изменению структуры воды и, как следствие, к снижению скорости реакции. Приблизительно через 1 час омагничивания воды или раствора крахмала ингибирующий эффект достигает максимального значения, а через 2-3 часа после прекращения воздействия ПМП полностью исчезает.

В целом действие ПМП на растительные организмы напоминает действие радиации: уменьшение на порядки напряженности геомагнитного поля (природного фона) негативно сказывается на их жизнедеятельности, низкие напряженности искусственного магнитного поля стимулируют, а высокие - угнетают ее [23].

Электростатическое поле может индуцировать заряды на поверхностях раздела сред с различными электрическими параметрами, а также осуществлять поляризацию связанных зарядов [20]. Оно вызывает поляризацию макромолекул в растворе, обусловленную как наличием постоянного дипольного момента у молекул, так и изменением расположения протонов в молекуле. Такое действие поля может влиять на стабильность конформаций макромолекул. Полагают, что при напряженности порядка 10 000 в/см может произойти даже разделение цепей ДНК.

В наших экспериментах (выполненных с участием А.В. Пустовидко в 1994-1995 годах) было установлено, что 5-минутное предварительное воздействие электрического поля на сухие семена пшеницы сорта Мироновская 808 снижает суммарную активность амилаз и протеиназ в прорастающих зерновках. С повышением напряженности электрического поля в диапазоне 0-2000 в/см величина этого снижения увеличивается. Сразу после воздействия и ежедневно в течение 6 суток проращивания определяли активность ферментов и сравнивали ее с контролем (проращивание без воздействия поля). Среднее арифметическое значение снижения активности при напряженности 2000 в/см составляло для амилаз 23,5%, для протеиназ – 14,0%. В случае аналогичной обработки влажных семян (после 6-часового замачивания) снижение активности ферментов было еще более выраженным: для амилаз оно составило 31%, для протеиназ – 29% (напряженность 2000 в/см). Предварительное 5-минутное воздействие низкочастотного электрического поля (50 Гц) в диапазоне напряженностей 0-1000 в/см, напротив, увеличивало активность ферментов в прорастающих зерновках. Максимальное

повышение активности имело место на второй день прорастания после воздействия напряженностью 1000 в/см и составило для амилаз 16%, для протеиназ – 52%. После аналогичного воздействия переменного поля на влажные семена (после 6-часового замачивания) максимальное повышение активности амилаз имело место также на второй день прорастания (65%), протеиназ – на четвертый (30,5%). Стимулирующий эффект (он был исследован в отношении амилаз после воздействия переменного электрического поля напряженностью 1000 в/см на сухие семена пшеницы) постепенно снижался и достигал контрольного уровня ориентировочно через неделю (неопубликованные данные).

Примечательно, что существенную роль при воздействии электрического поля опять же играет вода. В наших экспериментах было показано ингибирующее влияние постоянного электрического поля в диапазоне напряженности 0-1400 в/см на активность малатдегидрогеназы в растворе. Представляет интерес то обстоятельство, что торможение реакции, как оказалось, было вызвано изменением структуры воды, в которой протекала реакция, под влиянием электрического поля. Вода, подвергнутая 10-минутной обработке постоянным электрическим полем с напряженностью 1400 в/см, при комнатной температуре теряла это свойство в течение нескольких часов, а при нагревании до температуры, близкой к кипению, – за несколько минут. Ингибирующая способность воды возрастала с увеличением времени обработки полем, через 10 минут приближаясь к насыщению. Аналогичный характер (с насыщением) имеет зависимость эффекта торможения реакции от напряженности электрического поля [24].

В свою очередь Н.Н. Красиков с сотр. в Ковровской государственной технологической академии установил, что вода, подвергнутая обработке электрическим полем с напряженностью, близкой к пробойной, приобретает способность ускорять прорастание помещенных в нее семян.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что, изменяя параметры воздействия магнитного и электрического поля (напряженность, время) можно управлять процессами, протекающими в растительном организме.

**Неконтактное действие (НКД) веществ.** Корпускулы, обладающие магнитными или дипольными моментами, помещенные соответственно в магнитное или электрическое поле, при взаимных столкновениях способны превращать свое хаотическое

движение в колебательное, излучая при этом в окружающее пространство электромагнитную энергию. Она очень мала, однако способна оказывать на биологические системы ощутимые информационные воздействия. В наших экспериментах было показано НКД бензоидных и гетероциклических соединений на активность ферментов, локомоторное поведение одноклеточных и многоклеточных животных, а также на растения. Бензоидные соединения, в частности, неконтактно ускоряли прорастание семян гороха. Действующим фактором было электромагнитное излучение (ЭМИ), генерируемое колебаниями ориентированных в геомагнитном поле молекул ароматических соединений, в которых, как известно, существует кольцевой ток. Энергетическим источником этих колебаний является тепловое движение молекул. ЭМИ обратимо изменяет конформацию молекул ферментов и тем самым уменьшает или увеличивает их активность. Не исключено, что энергия ЭМИ может расходоваться и непосредственно на активирование или торможение ферментативной реакции.

Конкретное ароматическое соединение может ускорять одни ферментативные реакции и замедлять другие, а конкретная ферментативная реакция одними ароматическими соединениями может ускоряться, а другими замедляться. Это открывает возможности управления биологическими системами с помощью НКД химических соединений [25].

Можно предположить, что электромагнитные колебания, генерируемые биологическими макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, белками и др.), используются организмами для интеграции деятельности своих клеток и органов. В этом случае наблюдаемые при снижении на несколько порядков напряженности геомагнитного поля расстройства в росте корней растений (Чуваев и др., 1967, цит. по [23]), по-видимому, объясняются "выключением" этой системы электромагнитной регуляции формообразовательных функций организма.

Справедливость сказанного о возможном участии ЭМИ, генерируемого биомолекулами, в процессах управления подтверждается работами Ц. Каньчжэна [26] и П. П. Горяева [27], практически показавших и теоретически обосновавших факт дистантной передачи генетической информации от одного организма к другому с помощью электромагнитных волн, генерируемых молекулами ДНК. Более того, Ц. Каньчжэн запатентовал свой способ изменения наследственных признаков биологического объекта и устройство

для направленной передачи биологической информации и получил с его помощью "волновые гибриды" растений и животных.

**Акустические колебания.** Акустические колебания, в отличие от ранее рассмотренных электромагнитных колебаний, относятся к разряду механических. Общеизвестна роль звука в жизни животных организмов. У высокоорганизованных животных существуют специальные рецепторы и органы для его восприятия, низкоорганизованные существа воспринимают звуковые колебания всем телом, а простейшие - всей клеткой. Научная литература посвящена преимущественно действию звука на животные организмы [28]. Большой интерес вызывает у ученых воздействие ультразвука на биомолекулы и клетки [29]. Механическое действие ультразвука высокой интенсивности ведет к возникновению кавитации – образованию в жидкости микроскопических пузырьков, заполненных ее парами. Пузырьки существуют лишь на протяжении полупериода колебаний, после чего повышение давления, сменяющее разряжение, ведет к их резкому захлопыванию. При захлопывании пузырьков молекулы среды движутся с большой скоростью и испытывают взаимное трение, вследствие чего они могут возбуждаться и ионизироваться. При этом образуются различные ионы и радикалы. В воде, например, образуются такие же продукты, что и при радиолизе:  $H_2O_2$ , свободные радикалы  $OH$ ,  $H$ ,  $HO_2$  (в присутствии в озвучиваемой воде  $O_2$ ); полагают, что возможно образование даже гидратированных электронов. В клетках эти продукты вступают в реакцию с биомолекулами (белками, нуклеиновыми кислотами, полисахаридами и др.), вызывают их денатурацию, деполимеризацию. Разрушают клеточные структуры и непосредственно механические воздействия, сопровождающие прохождение звука через клетки. Происходит разрушение мембранных структур, возникают хромосомные aberrации. При облучении ультразвуком малой интенсивности (порядка  $1 \text{ Вт/см}^2$ ) возникает положительный биологический эффект, при этом цитоплазма клеток совершает бурное круговое движение, которое ускоряет нормальные физиологические процессы. При больших интенсивностях облучения начинает появляться кавитация, которая ведет к необратимым изменениям клеток. Все эти процессы имеют место как в животных, так и растительных клетках.

К сожалению, действие звука на растительные организмы изучено очень слабо, тем более, что эффект от него порою грани-

чит с сенсацией. В частности, в 1979 г. в книгу рекордов Гиннесса было занесено имя американского фермера-исследователя Дана Карлсона, который с помощью ежедневного проигрывания растениям скрипичных произведений Баха и Вивальди, а также музыки, напоминающей щебетание птиц, и внекорневой подкормки вырастил растение страстоцвета пурпурного длиной 180 м (в действительности оно было длиной 560 м) при обычной его длине 54 см. Эффект стимуляции роста музыкальными звуками наблюдали на разных растениях в разных странах, более того, этот метод был внедрен в практику. Выпускались специальные пластинки с записью "Музыки для выращивания растений". У озвученных растений усиливался фотосинтез, возрастал сырой и сухой вес, повышались урожай, питательная ценность плодов, способность противостоять болезням. Семена озвученных растений сохраняют свои повышенные свойства в течение ряда поколений.

Некоторые авторы ростстимулирующий эффект музыки объясняют существованием резонансно-синхронизирующего механизма. В частности, С.Э. Шноль и А.А. Замятин полагают, что образование и последующий распад фермент-субстратного комплекса порождают акустические колебания ("щелчки") в окружающей среде. Оказалось, например, что для 9 ферментов, катализирующих различные этапы гликолиза, числа оборотов соответствуют частотам музыкальных нот (см. табл.).

Эти звуки синхронизируют разрозненно возникающие в клетке "щелчки" и тем самым активируют метаболические процессы.

Профессор-биолог А.Н. Мосолов совместно с физиками обнаружил, что во время деления клетки, когда происходит расхождение хромосом, возникают ультразвуковые колебания. Автор не исключает, что акустические колебания могут принимать участие в информационных взаимодействиях в живых системах.

Генерировать акустические колебания также могут плазмалемма и многочисленные внутриклеточные мембраны, каждая со своей характерной частотой. Поэтому и в данном случае музыкальные звуки могут оказывать резонансно-синхронизирующее влияние, интенсифицируя мембранные процессы [30].

Число оборотов ферментов (в секунду) и частоты музыкальных нот (С. Э. Шноль и А. А. Замятин, 1968, цит. по [30])

Таблица

Название фермента	Число оборотов	Частота музыкальной ноты, гц	Нота	Октава
Фосфорилаза 1	676	659	Ми	Вторая
Фосфорилаза 2	1 600	1 567	Соль	Первая
Фосфоглюко-мутаза или Гексокиназа	280	277	Соль-диез	Первая
Фосфофрукто-киназа	215	220	Ля	Малая
Альдолаза	19-20	19.45	Ми-бемоль	Субконтр- вая
Дегидрогеназа триозофосфата	33	32.7	До	Контровая
Энолаза	166	164.8	Ми	Малая
Дегидрогеназа молочной кислоты	150	146.8	Ре	Малая
Цитохром-редуктаза	1215	1 244	Ми-бемоль	Третья
	183	185	Фа-диез	Малая

## § 5. Управление ростом и развитием культурных растений с помощью фитогормонов и их синтетических заменителей

Фитогормоны (ауксины, цитокинины, гиббереллины, абсцизины, этилен) играют ведущую роль в системе саморегуляции растения. Они вырабатываются клетками самого растения, то есть имеют эндогенное происхождение. Использование препаратов фитогормонов и их синтетических заменителей в растениеводстве является примером внешнего управляющего воздействия непосредственно на систему саморегуляции растений (в отличие от большинства случаев внешних воздействий, рассмотренных в §4). Высокая эффективность действия на растения фитогормонов явилась стимулом для разработки биотехнологических способов их получения в достаточных для практического применения количествах [31].

В качестве примера рассмотрим случаи применения фитогормонов и их синтетических заменителей, приведенные в книге большого специалиста по фитогормонам В.В. Полевого [5].

**Ауксин и его синтетические аналоги.** Эти химические соединения обладают широким спектром биологического действия. Они оказывают влияние на деление, растяжение и дифференцировку клеток.

Способность ауксина (индолил-3-уксусной кислоты – ИУК) и его синтетических заменителей (1-нафтилуксусная кислота – 1-НУК, ее калиевая соль – КАНУ, 2-нафтоксиуксусная кислота – 2-НОУК, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота – 2,4-Д, 2,4,5 трихлорфеноксиуксусная кислота – 2,4,5-Т и др.) стимулировать образование корней нашла применение при вегетативном размножении и пересадке древесных растений. Черенки многих плодовых и хвойных растений плохо образуют корни или не образуют их вообще. Обработка нижней части черенков водными или водно-спиртовыми растворами этих веществ способствует образованию корней у черенков. При пересадке древесных и кустарниковых пород происходит повреждение корней. Обработка корневой системы заменителями ауксина способствует восстановлению корней и быстрому приживанию растений на новом месте.

Опрыскивание в начале цветения цветков томатов, огурцов, баклажанов, стручкового перца и некоторых других сельскохозяй-

ственных культур раствором заменителей ИУК ведет к образованию партеногенетических (бессемянных) плодов, которые обычно обладают более высокими вкусовыми качествами и имеют преимущества при их технологической обработке.

Своеобразно влияние синтетических заменителей ИУК на различные периоды цветения и плодоношения плодовых деревьев. Опрыскивание раствором 1-НУК листьев плодовых деревьев в период окончания роста побегов и начала закладки плодовых почек вызывает задержку начала цветения на 5-10 дней и тем самым снижает ущерб, который наносят поздние весенние заморозки в период массового цветения. К тому же такая обработка вызывает более раннее созревание плодов. Обработка крон плодовых деревьев раствором 1-НУК во второй половине обильного цветения вызывает опадение части цветков и завязей, благодаря чему не снижается урожайность этих плодовых в следующий год. Опрыскивание кроны плодовых деревьев раствором 1-НУК или 2,4-Д в предуборочный период уменьшает опадение яблок, груш и других плодов. У лимонов и апельсинов одновременно замедляется созревание плодов, они лучше хранятся.

Заменители НУК (2,4-Д и др.) используются для борьбы с сорной растительностью, являясь гербицидами избирательного действия. Они угнетают и уничтожают преимущественно широколиственные сорняки и не оказывают вредного влияния на злаки. Водные растворы натриевых и аммонийных солей 2,4 Д, 2,4,5-Т и ряда других препаратов уничтожают листовые древесно-кустарниковые растения на лугах, пастбищах, лесных участках, обочинах шоссе и железных дорог, заменяя дорогостоящую механическую очистку от этих сорных пород.

**Гиббереллины.** В настоящее время обнаружены десятки различных гиббереллинов (ГА). Спектр их биологического действия широк и во многих случаях сходен с таковым у ауксинов, что дало основание некоторым исследователям считать ГА лишь специфическими активаторами ауксинового обмена. Они стимулируют деление клеток, ускоряют их растяжение, следствием чего является повышение интенсивности роста стебля (но не корня) и плодов, в ряде случаев вызывают образование партенокарпических плодов, выводят из состояния покоя спящие почки и семена, тормозят старение листьев и плодов растений.

В виноградарстве обработка лозы раствором ГА во время цветения или после его окончания существенно увеличивает

размер ягод и урожай (в 1,5-2 раза), ускоряет созревание винограда. У некоторых семянных сортов винограда после обработки гиббереллином появляется малосемянность и бессемянность, снижается поражаемость ягод фитопатогенными грибами (за счет более рыхлой кисти).

Опрыскивание раствором ГА апельсиновых деревьев в период, когда плоды еще зеленые, задерживает их созревание, улучшает механические свойства кожицы. Обработка этим препаратом апельсиновых деревьев перед обильным цветением подобно ауксину выравнивает интенсивность плодоношения по годам.

Обработка раствором ГА повышает урожайность и других культурных растений, в частности, кормовых трав.

Погружение в раствор гибберелловой кислоты и тиомочевины разрезанных свежесобраных клубней картофеля вызывает их прорастание, что важно в районах, где практикуется вторичная посадка картофеля. Предпосадочная обработка клубней при обычных (весенних) сроках посадки может ускорить появление всходов и увеличить количество проросших глазков.

Для борьбы с сорняком (овсюгом) в посевах овса был предложен оригинальный, по механизму действия противоположный гербицидам способ. Поля, сильно зараженные овсюгом, осенью обрабатывают раствором ГА, что вызывает быстрое прорастание этого сорняка и его гибель от первых заморозков.

В растениеводстве нашли применение и вещества, обладающие антигиббереллиновыми свойствами (ретарданты). Опрыскивание листьев длинностебельных злаков раствором ретарданта тормозит рост клеток стебля в длину и усиливает их деление в поперечном направлении. В результате этого стебель становится коротким и толстым, что уменьшает полегаемость хлебов. Аналогичный результат дает и предпосевная обработка семян ретардантами. Низкорослость растений одновременно повышает устойчивость зерновых культур к недостатку воды, избытку солей, низким и высоким температурам, некоторым заболеваниям.

В плодоводстве ретарданты ускоряют переход молодых деревьев к плодоношению, стимулируют закладку цветочных почек, предотвращают предуборочное опадение плодов.

**Цитокинины.** Обладают полифункциональностью действия: индуцируют и поддерживают деление клеток, влияют на

растяжение клеток, движение устьиц, поглощение веществ и многие другие процессы. Цитокинины, подобно другим фитогормонам, активируют процессы редупликации, транскрипции, процессинга и трансляции. Совместно с другими фитогормонами они участвуют в регуляции физиологических процессов в течение всего онтогенеза высших растений.

Совместно с ауксином цитокинин является обязательным компонентом питательных сред в клеточной инженерии, особенно при клональном микроразмножении растений, о котором пойдет речь ниже.

В растениеводстве цитокинины могут быть использованы также для получения более кустистых форм растений (за счет снижения апикального доминирования), индукции цветения, торможения старения, повышения устойчивости растений к неблагоприятным факторам среды.

**Этилен и его аналоги.** Этилен вызывает задержку митотического процесса в меристемах корня, побега и пазушных почек, ускоряет созревание плодов, старение и опадение листьев и цветков многих видов растений. Механизм биологического действия этилена, по-видимому, состоит во взаимодействии со специфическими белками клеточных мембран и в торможении биосинтеза ИУК [32].

Этилен является естественным фактором созревания плодов, поэтому с древних времен для этой цели использовали окуривание плодов дымом, в котором содержатся продукты неполного сгорания - этилен и окись углерода (угарный газ). Более удобным в применении является синтетический аналог этилена – этрел, который, в отличие от летучего этилена, применяется в виде раствора. Он стабилен в кислой форме. В растительных тканях он разлагается с выделением этилена [32]. Способность этрела вызывать опадение цветков и завязей используется для регулирования плодоношения, а ускорять опадение листьев - для дефолиации растений, в частности перед машинной уборкой хлопка.

**Абсцизины.** Абсцизовая кислота (АБК) и ее синтетические аналоги обладают множественным физиологическим действием. В большинстве случаев АБК тормозит рост растений, переводит их в состояние покоя, вызывает опадение листьев и плодов, влияет на устьичный аппарат. Обработка АБК способствует удлинению периода покоя у клубней картофеля при хранении.

Важным в практическом отношении свойством АБК и ее производных является антитранспирантное действие, обусловленное закрыванием устьиц при опрыскивании растворами абсцизинов растений или введении их через корни при поливе. Это позволяет растениям противостоять засухе без изменения интенсивности фотосинтеза.

## **§ 6. Управление свойствами растительного организма путем воздействия на его геном**

Внешние управляющие воздействия, включая использование фитогормонов, не затрагивают содержание наследственной информации и позволяют полнее использовать лишь потенциальные возможности растения, детерминированные его геномом.

Традиционная селекция при создании новых сортов растений использует три типа изменчивости: комбинативную, мутационную и полиплоидную [33]. Комбинативная изменчивость позволяет путем скрещивания осуществить объединение в одном генотипе генов, определяющих полезные свойства, полученных от двух или нескольких сортов растений. Мутационная изменчивость вызвана мутационным процессом. Спонтанные мутации под "защитой" доминантных генов дикого типа накапливаются в популяции, создавая реальную возможность появления гомозиготных растений с новыми, фенотипически проявившимися свойствами. Если эти свойства оказываются нужными для человека, их можно путем гибридизации сочетать с другими полезными свойствами. Искусственным путем можно получить полиплоидные растения, содержащие увеличенное число хромосом одного генома (автополиплоидия) или разных геномов (аллополиплоидия). В ряде случаев полиплоиды обладают более высокими хозяйственно ценными признаками. Обычно искусственно полученные полиплоиды являются лишь исходным материалом для отбора.

Развитие селекции шло в направлении разработки систем скрещивания, накопления исходного материала для скрещивания, использования новых эффективных способов получения мутаций, отбора мутантных форм растений и т.д. Серьезные проблемы возникли при получении отдаленных гибридов. Для преодоления нескрещиваемости при отдаленной половой гибридизации

И.В. Мичурин разработал метод предварительного вегетативного сближения плодовых растений путем прививки. Этот метод позднее использовался при скрещивании ржи с пшеницей. Однако он не является универсальным и имеет ограничения. Снять эти проблемы позволил появившийся в результате развития биотехнологии метод соматической (парасексуальной, неполовой) гибридизации. Сущность его состоит в том, что в искусственных условиях осуществляется слияние соматических клеток от разных растений. Метод клонального микроразмножения, тоже детище современной биотехнологии, позволяет получить из такой гибридной клетки целое растение.

Технология парасексуальной гибридизации включает несколько этапов. Вначале получают соматические клетки, которые предполагают объединить. Для этой цели обычно используют клетки мезофилла листа или каллусных тканей. С помощью ферментных препаратов (целлюлазы, гемицеллюлазы, пектиназы) разрушают клеточную стенку и получают протопласты. Объединяют протопласты двух растений в одном объеме и с помощью добавления в инкубационную среду таких веществ, как полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, соли кальция, индуцируют взаимную адгезию протопластов и их последующее слияние. Более эффективными индукторами слияния протопластов оказались синусоидальные импульсы электрического тока (максимальная напряженность 200 в/см, частота 0,5 МГц), создаваемые между близко расположенными электродами (расстояние 0,2 мм) в камере, содержащей 0,5 М раствор маннита с протопластами. Используя специальные селективные маркеры из смеси неслившихся и слившихся протопластов, выделяют гибридные экземпляры, из которых в последующем возможна регенерация гибридных растений.

После слияния разнородных протопластов возможно слияние и их ядер, при этом образуется гибрид. Если же слияние ядер не происходит и одно из них дегенерирует, образуется цибрид, представляющий собой гибрид по внеядерным генам (содержит цитоплазму двух протопластов). Возможно образование асимметричных гибридов, несущих весь генный набор одного из родителей и несколько хромосом другого родителя. Асимметричные гибриды представляют большой практический интерес, так как регенерированные из них растения часто оказываются морфологически нормальными [34]. Полученный гибридный

протопласт можно слить с протопластом третьего растения и получить тройной гибрид.

Метод парасексуальной гибридизации позволяет получать фертильные межвидовые гибриды, которые традиционным методом половой гибридизации получить не удастся.

Возможность регенерации растения из гибридной или подвергнувшейся воздействию мутагена клетки позволяет вести отбор растения с полезными свойствами уже на клеточном уровне. Для этого в инкубационной среде создается соответствующий селекционный фон (повышенная концентрация солей, неблагоприятное значение рН, содержание токсических веществ, возбудителей болезней и т.д.), и клетки, выжившие в таких условиях, могут в последующем дать растения, устойчивые к данным неблагоприятным факторам.

Существуют и другие способы управления свойствами растений путем изменения их генома.

## **§ 7. Эпигеномное управление при клональном микроразмножении растений**

Если на начальном этапе создания нового сорта растения с полезными свойствами необходимо иметь большое количество экземпляров с измененной наследственностью, а возникновение последних является полезным событием, то после выведения нового сорта растения стоит противоположная задача - получить большое количество генетически идентичных ему потомков. Половое размножение не может дать потомство, генетически идентичное одному из родителей, так как зигота содержит гены как отцовского, так и материнского организмов. Поставленную задачу позволяет решать бесполое размножение, прежде всего выполненное с помощью методов клеточной инженерии, называемых клональным микроразмножением растений.

Клональное микроразмножение базируется на использовании метода культуры изолированных органов, тканей и клеток, который позволяет осуществить массовое размножение растительных организмов из генетически идентичных соматических клеток. Одно исходное растение может обеспечить получение до миллиона единиц посадочного материала, что существенно ускоряет внедрение нового сорта в практику.

Существует несколько источников соматических клеток для клонального микроразмножения и соответственно несколько способов его реализации. Н.В. Катаева и Р.Г. Бутенко [35] различают два принципиально различных типа процессов клонального микроразмножения: путем активации развития уже существующих в растении меристем (апекс стебля, пазушные и спящие почки стебля) и путем индукции возникновения почек или эмбриоидов *de novo* непосредственно из специализированных тканей эксплантата, из первичного каллуса, образованного клетками эксплантата, а также из пересадочной каллусной ткани или клеток, растущих в суспензионной культуре.

В биологической литературе подробно описан морфогенез животных организмов как сравнительно более сложных по строению и функциям объектов, развивающихся из зиготы. Отмечены особенности протекания этого процесса для представителей различных таксономических групп.

Для растений, формирующихся из оплодотворенной яйцеклетки, также описаны последовательные фазы эмбриогенеза и дальнейших этапов онтогенеза. Как и у животных, в эмбриогенезе растений имеются типичные фазы: проэмбрио, глобулярный, сердцевидный и торпедовидный зародыши. Ведущая роль на всех этапах формирования растительного организма принадлежит гормональной системе.

В случае с клональным микроразмножением растений их формирование происходит не в специализированном органе (у покрытосеменных - в семяпочке) и не из специализированной клетки - зиготы, а из соматической клетки, в силу тотипотентности несущей полный объем генетической информации, но не специализированной на формирование целого растения. Чтобы последнее стало возможным, необходимо осуществить искусственное эпигеномное управление реализацией этой информации. Как и в естественных условиях развития растения, главным инструментом управления является поддержание на каждом этапе морфогенеза определенного гормонального статуса (соотношения концентраций фитогормонов).

При культивировании почек в питательную среду вносят кинетин, который активирует их меристему и индуцирует образование многочисленных пазушных побегов. Развивающиеся побеги отделяют и повторно культивируют в среде с кинетином, стимулирующим возникновение побегов более высоких порядков.

Для формирования целого растения побеги переносят на среду для укоренения.

В основе метода микроразмножения с помощью эксплантатов лежит способность их клеток в питательной среде, содержащей фитогормоны (кинетин, ауксин), дедифференцироваться, то есть терять свою специализацию, делиться и превращаться в каллусные клетки. Последние активно делятся и при определенных условиях могут перейти к организованному росту (органогенезу). Основным условием органогенеза является определенное соотношение (баланс) гормональных факторов в питательной среде. Согласно закономерности, впервые установленной Скугом и Миллером, во многих случаях при высоком отношении экзогенных гормонов цитокинин/ауксин происходит образование побегов, при низком - индуцируется корнеобразование, а при среднем - происходит пролиферация каллуса.

Интересной разновидностью микроразмножения, присущей большинству растений орхидных, рутовых и некоторых других семейств, является формирование растения из соматического эмбриона (эмбриоида), возникающего в культуре каллусных клеток (поверхностной или суспензионной).

Формирование эмбриоида в культуре тканей моркови, согласно [36], происходит в два этапа. На первом этапе в питательную среду вводят ауксины, которые стимулируют превращение дедифференцирующихся клеток эксплантата в эмбриональные. На втором этапе концентрацию ауксина уменьшают или полностью исключают его из питательной среды, что способствует формированию эмбриоидов из эмбриональных клеток. Для индукции соматического эмбриогенеза, подобно индукции органогенеза, у различных видов растений необходимы разные регуляторы роста.

Соматический эмбрион, в отличие от почки, представляет собой биполярную структуру, у которой одновременно развиваются апексы стебля и корня. В процессе соматического эмбриогенеза последовательно сменяют друг друга глобулярная, сердцевидная и торпедовидная фазы, характерные для зиготического эмбриогенеза.

Как говорилось выше, в иерархии систем регуляции растения выделяют три уровня: внутриклеточный, межклеточный и организменный. Все эти уровни между собой взаимосвязаны, что позволяет получать одинаковый конечный эффект путем целенаправленного воздействия лишь на одно звено управленческой

пирамиды. Наиболее удобной в практическом плане точкой приложения управляющих воздействий оказалась гормональная система. Изменяя баланс экзогенных ферментов, удается вызвать согласованную регуляцию всех остальных звеньев системы регуляции, запустить программу развития растения и осуществить его регенерацию из одной соматической клетки.

Любопытно, что изменить баланс фитогормонов в развивающемся растении можно не только с помощью экзогенных гормонов, но и косвенным путем. В частности, при культивировании пазушных почек диоскореи на среде Кнудсона, содержащей 58,42 мМ сахарозы, из них формировались побеги. Увеличение концентрации сахарозы в два раза приводило к развитию из пазушных почек воздушных луковичек. Полагают, что влияние сахарозы на морфогенетические реакции в культуре тканей может быть связано с ее участием в регуляции уровня эндогенного ауксина в эксплантате [37].

В целом же, как и у животных организмов, даже в самых общих вопросах морфогенеза растений в настоящее время неясного гораздо больше, чем объясненного с позиции современного биологического знания. Это обстоятельство вынуждает в практических вопросах опираться прежде всего на эмпирические данные, используя для объяснения последних, как правило, лишь полуспекулятивные теоретические объяснения.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

### ГЛАВА 1

1. Margulis L. Symbiosis and Evolution. Scientific American. 1971. Vol. 225, P. 48-57.
2. Свенсон К., Узбстер П. Клетка. М.: Мир, 1980. 304 с.
3. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. Т. 1. М.: Мир, 1986. 224 с.
4. Заварзин А. А. Избр. труды. Т. 4. М.-Л.: АН СССР, 1953. 718 с.
5. Борисов И. Н., Дунаев П. В., Бажанов А. Н. Филогенетические основы тканевой организации животных. Новосибирск: Наука, 1986. 238 с.
6. Сравнительная физиология животных / Под ред. Л. Проссера. Т. 3. М.: Мир, 1978. 654 с.
7. Вельш У., Шторх Ф. Введение в цитологию и гистологию животных. М.: Мир, 1976. 260 с.
8. Коган А. Б., Косицкий Г. И., Кураев Г. А., Чораян О. Г. Физиология человека и животных. Ч. 2. М.: Высшая школа, 1984. 288 с.
9. Заварзин А. А. (младший). Основы сравнительной гистологии. Л.: Изд-во ЛГУ, 1985. 400 с.
10. Наумов Н. П., Карташев Н. Н. Зоология позвоночных. Т.2. М.: Высшая школа, 1979. 272 с.
11. Фалин Л. И. Эмбриология человека. Атлас. М.: Медицина, 1976. 544 с.
12. Маркосян А. А. Вопросы возрастной физиологии. М.: Просвещение, 1974. 223 с.
13. Биология старения. Л.: Наука, 1982. 616 с.
14. Возрастная физиология. Л.: Наука, 1975. 692 с.
15. Волкова О. В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 416 с.
16. Эскин И. А. Основы физиологии эндокринных желез. М.: Высшая школа, 1975. 304 с.
17. Мицкевич М. С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М.: Наука, 1978. 224 с.
18. Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М.: Наука, 1967. 266 с.

19. Фролов Ю. П. Управление биологическими системами. Молекулярный уровень. Самара: Изд-во "Самарский университет", 1999. 108 с.
20. Фролов Ю. П., Серых М. М. Управление биологическими системами. Клеточный уровень. Самара: Изд-во "Самарский университет", 2000. 116 с.
21. Лернер А. Я. Начала кибернетики. М.: Наука, 1967. 400 с.
22. Саган К. Драконы Эдема. Рассуждения об эволюции человеческого мозга: Пер. с англ. М.: Знание, 1986. 256 с.
23. Коган А. Б., Наумов Н. П., Режабек Б. Г., Чораян О. Г. Биологическая кибернетика. М.: Высшая школа, 1977. 408 с.
24. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. М.: Изд-во МГУ, 1983. 256 с.
25. Рыбин И. А. Лекции по биофизике. Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1990. 238 с.
26. Евгеньева Т. П. Межклеточные взаимодействия и их роль в эволюции. М.: Наука, 1976. 222 с.
27. Архипенко В. И., Маленков А. Г., Гербицкий Л. В. и др. Структура и функции межклеточных контактов. Киев: Здоровье, 1982. 168 с.
28. Межклеточные взаимодействия: Пер. с англ. / Под ред. У. Де Мелло. М.: Медицина, 1980. 255 с.
29. Гурвич А. Г., Гурвич Л. Д. Митогенетическое излучение. М.: Изд-во ВИЭМ, 1934. 355 с.
30. Казначеев В. П., Михайлова Л. П. Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях. Новосибирск: Наука, 1981. 144 с.
31. Амосов Н. М. Моделирование сложных систем. Киев: Наукова думка, 1968. 88 с.
32. Дубинин Н. П. Очерки о генетике. М.: Сов. Россия, 1985. 254 с.
33. Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман - Кадошников П. Б. Генетика для врачей. М.: Медицина, 1990. 256 с.
34. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 288 с.
35. Соловьев В. Д., Баландин И. Г. Клетка и вирус. М.: Медицина, 1973. 191 с.
36. Клиническая иммунология / Под ред. А. В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. 604 с.

37. Но М., Ке Y.H. The mechanism of stimulation of interferon production by a complexed polyribonucleotide. *Virology*, 1970, 40, 438.
38. Бич Г., Бест Д., Брайерли К. и др. Биотехнология. Принципы и применение. М.: Мир, 1988. 480 с.
39. Кованов В. В. Эксперимент в хирургии. М.: Молодая гвардия, 1989. 239 с.
40. Фролов Ю. П. О возможных молекулярных механизмах бескровных филиппинских операций. Деп. в ВИНТИ 31.10.97, № 3211- В 97. 6 с.
41. Фролов Ю. П. Химия хилера // *Химия и жизнь* – XXI-й век. 1998. № 5. С. 56-58.
42. Демихов В. П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960. 259 с.
43. Wilmut I. et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells line // *Nature*. 1997. Vol. 385. P.810 - 813.
44. Конюхов Б. В. Долли – случайность или закономерность? // *Человек*. 1998. 3. С. 6-19.

## ГЛАВА 2

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
2. Анохин П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М., 1979.
3. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1980.
4. Багаев В. А., Ноздрачев А. Д., Пантелеев С. С. Вагосагальная рефлекторная дуга. Элементы структурно-функциональной организации. СПб., 1997.
5. Меркулова Н. А., Инюшкин А. Н. Очерки по физиологии высшей нервной деятельности: Учебное пособие. Часть I. Самара, 1995.
6. Ноздрачев А. Д., Баженов Ю. И., Баранникова И. А. и др. Начала физиологии. СПб.: Лань, 2001.
7. Сергиевский М. В., Габдрахманов Р. Ш., Огородов А. М., Сафонов В.А., Якунин В. Е. Структура и функциональная организация дыхательного центра. Новосибирск, 1993.
8. Судаков К. В. Рефлекс и функциональная система. Новгород, 1997.

9. Korner P. I. Integrative neural cardiovascular control // *Physiol. Rev.*, 1971. Vol. 51. P. 312-358.

10. Greenberg M.E., Ziff E.B., Greene L.A. Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcriptions // *Science*, 1986. Vol.234. P. 80-83.

### ГЛАВА 3

1. Фролов Ю. П., Серых М. М. Управление биологическими системами. Клеточный уровень. Самара: Изд-во "Самарский университет", 2000. 116 с.

2. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384с.

3. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. М.: Изд-во МГУ, 1983. 256 с.

4. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Сб. под ред. Н. А. Юдаева. М.: Наука, 1976. 379 с.

5. Марри Р., Грендер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т. Т. 2: Пер. с англ. М.: Мир, 1993. 415 с.

6. Гаврилин М. А. Рецептор гормона роста. // *Усп. совр. биологии*. Т. 115. Вып. 6. 1995. С. 706-713.

7. Рачев Р. Р., Ещенко Н. Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. М.: Медицина, 1975. 295 с.

8. Мэлли Б. О. и Шрадер У. Рецепторы стероидных гормонов. // *Молекулы и клетки*. М.: Мир, 1977. Вып. 6. С. 266-286.

9. Лейкок Дж. Ф., Вайс П. Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000. 504 с.

10. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998. 584 с.

11. Березов Т.Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 704с.

12. Никитин В. Н. Возрастные аспекты эндокринной ситуации организма. // *Физиологические и молекулярные аспекты онтогенеза*. Киев: Наукова думка, 1977. С. 5-34.

13. Мицкевич М. С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М.: Наука, 1978. 224 с.

14. Репродуктивная эндокринология: В 2 т. Т. I: Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Иена, Р. Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998. 707с.

15. Краткая медицинская энциклопедия: В 2 т. / Под ред. В. И. Покровского. М.: НПО "Медицинская энциклопедия", "Крон-пресс", 1994. Т. I. 608 с.

#### ГЛАВА 4

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998. 584 с.
2. Албертс Б., Брейд Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1994. Т. 3. 504 с.
3. Серых М. М., Макурина О. Н., Петров А. М., Рытов Г. Л., Симак С. В. Общая и экологическая иммунология / Под ред. проф. М. М. Серых Самара: Изд-во "Самарский университет", 2000. 175 с.
4. Медуницин Н. В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 1999. 272с.
5. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с.
7. Иммунодефицитные состояния / Ред. В.С. Смирнов, И.С. Фрейдлин. СПб: Фолиант, 2000. 586 с.
8. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
9. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена М.: Медицина, 1998. 332 с.
10. Иммунология: В 3 т. Т. 1: Пер. с англ. / Под ред. У. Пола. М.: Мир, 1987-1988. 476 с.
11. Петров Р. В. Иммунология. М.: Медицина, 1982. 368 с.
12. Уланова М. А. Система местного иммунитета в пищеварительном тракте и ее особенности в детском возрасте. // Усп. соврем. биологии. 1988. Т. 105, Вып. 2. С. 202-216.
13. Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.
14. Земсков А. М., Земсков В. М., Зоноедов В. И., Бжозовский Е. Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция // Усп. соврем. биологии. 1997. Т. 117, Вып. 3. С. 261-268.

15. Шевелев А. С. Взаимосвязь иммунной и нервной систем и проблемы аутоиммунитета // Усп. соврем. биологии. 1985. № 5. С. 257-272.
16. Бурмистрова А. Л. Иммунный гомеостаз и микросимбиоз. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника. Челябинск: Изд-во "Челябинский Дом печати", 1997. 216 с.
17. Абрамов В. В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1988. 166 с.
18. Захаров Л. А., Угрюмов М. В. Нейроэндокринно-иммунные взаимодействия в раннем онтогенезе. XVII съезд Всеросс. физиол. общества им. И. П. Павлова: Тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 1998. С.369.
19. Крыжановский Г. Н., Мачаева С. В., Макаров С. В. Нейроиммунопатология. М., 1997. 283 с.
20. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 704 с.
21. Рыбаков С.С., Рябоконт А.А., Егоров А.А., Комаров И.М., Гусева Е.В., Яременко Н.А., Вильпина О.М., Жмак М.Н. Диагностика и мониторинг губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота в России. // Ветеринария. 2001. № 2. С. 17-20.
22. Дагданова А. В. Специфические антитела для детекции прионового протеина. // Ветеринария 2001. № 5. С. 23-28
23. Зейдан О. Прионный апокалипсис. // Здоровье. 2001. №4. С. 49-54.

## ГЛАВА 5

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1980.
2. Ашмарин И. П., Каменская М. А. Нейропептиды в синаптической передаче // Итоги науки и техники: Физиология человека и животных. 1988 Т. 84. 184 с.
3. Багаев В. А., Ноздрачев А. Д., Пантелеев С. С. Ваго-вагальная рефлекторная дуга. Элементы структурно-функциональной организации. СПб, 1997.
4. Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.-Л., 1947.
5. Меркулова Н. А., Инюшкин А. Н., Беляков В. И., Глущенко Л. В., Зайнулин Р. А., Иванова Ю. В., Краснов Д. Г., Федорчен-

ко И. Д. Механизмы интегративного объединения супрабульбарных структур и дыхательного центра. Второй Российский конгресс по патофизиологии. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. М., 2000. С.111.

6. Сафонов В. А., Миняев В. И., Полуниин И. Н. Дыхание ??? М., 2000.

7. Сергиевский М. В., Габдрахманов Р. Ш., Огородов А. М., Сафонов В. А., Якунин В. Е. Структура и функциональная организация дыхательного центра. Новосибирск, 1993.

8. Bernard D. G., Li A., Nattie E. E. Evidence for central chemoreception in the midline raphe. // J. Appl. Physiol. Vol.80, №1. 1996. P.108-115.

9. Blight J. Temperature regulation in mammals and other vertebrates. N.Y., 1973.

10. Erlinge D. The sympathetic cotransmitters neuropeptide Y and ATP in the regulation of the vascular smooth muscle cell. Doctoral Dissertation. Lund University, Sweden, 1994.

11. Folkow B. Description of the myogenic hypothesis // Circulat. Res. Vol.14-15. Suppl.1. 1964. P. 279.

12. Korner P. I. Integrative neural cardiovascular control // Physiol. Rev. Vol. 51. 1971. P. 312-358.

13. Lundgren O., Jodal M. Regional blood flow // Ann. Rev. Physiol. Vol. 37. 1975. P. 395-428.

14. Miller N. E., DiCara L. V., Solomon H. Learned modification of autonomic functions: A review and coming new data // Circ. Res. Vol. 27. 1970. P. 4-12,

15. Nattie E. E, Li A. Central chemoreception in the region of the ventral respiratory group in the rat. J. Appl. Physiol. Vol. 81. № 5. 1996. P. 1987-1995.

16. Phillip C.G., Porter R. Corticospinal neurones, their role in movement. London: Academic Press, 1977.

17. Schlaefke M. E. Central chemosensitivity: a respiratory drive // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. Vol.90. 1981. P. 171-244.

18. Stainsby W. N. Local control of regional blood flow // Ann. Rev. Physiol. Vol. 35. 1973. P.151-186.

19. Zadina J. E., Banks W. A., Kastin A. J. Central nervous system effects of peptides and their central actions from the first six years of the journal "Peptides" // Peptides. Vol. 7. № 7. 1986. P. 497-537.

1. Короткова Г. П. Происхождение и эволюция онтогенеза. Л.: Изд-во ЛГУ, 1979. 296 с.
2. Каракo П. С. Философские аспекты индивидуального развития организма. Минск: Изд-во БГУ, 1974. 160 с.
3. Щедрина А. Г. Онтогенез и теория здоровья: Методологические аспекты. Новосибирск: Наука, 1989. 136 с.
4. Баглай Е. Б. Формирование представлений о причинах индивидуального развития: Исторический очерк. М.: Наука, 1979. 155 с.
5. Мирзоян Э. Н. Развитие основных концепций эволюционной гистологии. М.: Наука, 1980. 272 с.
6. Давыдов К. Н. Курс эмбриологии беспозвоночных. Петербург-Киев: Изд-во "Сотрудник", 1914. 502 с.
7. Токин Б. П. Общая эмбриология. Л.: Изд-во ЛГУ, 1966. 456с.
8. Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма. М.: Высшая школа, 1987. 207 с.
9. Газарян К. Г., Белоусов Л. В. Биология индивидуального развития животных. М.: Высшая школа, 1983. 287 с.
10. Колесников Н. В. Анатомия человека. М.: Высшая школа, 1961. 409 с.
11. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: Высшая школа, 1980. 334 с.
12. Артамонов В. И. Биотехнология – агропромышленному комплексу. М.: Наука, 1989. 160 с.
13. Методические рекомендации по трансплантации эмбрионов крупного рогатого скота. М., 1995. 39 с.
14. Брусиловский А. И. Жизнь до рождения. М.: Знание, 1991. 224 с.
15. Фролов Ю. П. О возможных механизмах цитодифференцировки и морфогенеза у многоклеточных животных // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1984. № 4. С. 501- 512.
16. Фролов Ю. П. Вероятностная модель клеточной дифференцировки // Закономерности индивидуального развития животных. Куйбышев: Куйб. гос. университет, 1985. С. 40-44.
17. Математическая биология развития. М.: Наука, 1982. 254с.
18. Преснов Е. В., Исаева В. В. Перестройки топологии при морфогенезе. М.: Наука, 1985. 191 с.
19. Фролов Ю. П. Неконтактное действие бензоидных соедине-

ний на биологические системы. Самара: Изд-во "Самарский университет", 2000. 84 с.

20. Савченков Ю. И., Лобынцев К. С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать – плод. М.: Медицина, 1980. 254 с.

21. Михайленко Е. Т., Курский М. Д., Чуб В. В. Биохимия родового акта и его регуляция. Киев: Здоровье, 1980. 184 с.

22. Методические рекомендации по изучению резистентности телят-трансплантатов и ее коррекции / Составители: А. М. Петров, Е. С. Воронин, М. М. Серых. М.: Российская академия с.- х. наук, 1995. 78 с.

23. Рольник В. В. Биология эмбрионального развития птиц. Л.: Наука, 1968. 424 с.

24. Справочник птицевода. М.: Моск. рабочий, 1974. 208 с.

25. Игнатъева Г. М. Ранний эмбриогенез рыб и амфибий. М.: Наука, 1979. 176 с.

26. Декларация в защиту клонирования и неприкосновенности научных исследований // Человек. 1998. № 3. С. 26-28.

27. Гердон Дж. Регуляция функции генов в развитии животных. М.: Мир, 1977. 196 с.

28. Колюхов Б. В. Долли – случайность или закономерность? // Человек. 1998. № 3. С. 6-19.

29. Газарян К. Г., Белоусов Л. В. Биология индивидуального развития животных. М.: Высшая школа, 1983. 287 с.

30. Лиознер Л. Д. Восстановление утраченных органов. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 143 с.

31. Лиознер Л. Д. Изменение тканей и регенерация органов. М.: Знание, 1970. 48 с.

32. Токин Б.П. Общая эмбриология. Л.: Изд-во ЛГУ, 1966. 456с.

33. Гаврилюк Б. К., Рочев Ю. А., Николаева Т. И. Культура клеток и реконструкция тканей (на примере кожи). Пуцзино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1988. 123 с.

34. Бэссет А. Электрические явления в костях // Молекулы и клетки. М.: Мир, 1967. Вып. 2. С. 119-130.

35. Мэттсон П. Регенерация – настоящее и будущее. М.: Мир, 1982. 176 с.

36. Лиознер Л. Д., Бобаева А. Г., Маркелова И. В. Регенерационные процессы и их изучение в СССР. М.: Изд-во МГУ, 1990. 108 с.

37. Зуссман М. Биология развития. М.: Мир, 1977. 301 с.

1. Грмек М. Д. Геронтология - учение о старости и долголетию. М.: Наука, 1964. 131 с.
2. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967. 397 с.
3. Лэмб Э. Биология старения. М.: Мир, 1980. 206 с.
4. Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н. Проблема старения и долголетия. М.: Медгиз, 1963. 755 с.
5. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. 280 с.
6. Bodenheimer F. S. Problems of animal ecology, Oxford University Press, 1938.
7. Урланис Б. Ц. Эволюция продолжительности жизни. М.: Статистика, 1978. 310 с.
8. Россет Э. Продолжительность человеческой жизни. М.: Прогресс, 1981. 383 с.
9. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975. 272 с.
10. Гаврилов Л. А. Популяционно-статистические подходы к изучению продолжительности жизни // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. Т.4. 1984. С. 135-171.
11. Комаров Л. В. Теория старения организмов и пути ее разработки // Вестник АН СССР. 1966. Т. 1. С. 61.
12. Догель В. А. Зоология беспозвоночных. М.: Высшая школа, 1981. 606 с.
13. Фролов Ю. П. Введение в математическое моделирование биологических процессов. Часть 2: Организмы и популяции. Самара: Изд-во "Самарский университет", 1994. 317 с.
14. Руководство по геронтологии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского, В. В. Фролькиса. М.: Медицина, 1978. 503 с.
15. Фролов Ю. П. Некоторые вопросы регуляции распада белков в клетке // Изв. АН СССР Сер. биол. 1987. № 6. С. 939-941.
16. Канунго М. Биохимия старения. М.: Мир, 1982. 294 с.
17. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. 272с.
18. Фролов Ю. П. Возрастные изменения концентрации липофусцина в органах кур. Деп. в ВИНТИ 12.01.93. № 56-В93. 6 с.
19. Фролов Ю. П. Обмен веществ, старение и самообновление // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1985. № 5. С. 779-782.

20. Фролов Ю. П. Возрастная динамика скорости аутолитической инактивации некоторых ферментов в гомогенатах органов кур. Деп. в ВИНТИ 12.01.93. № 54-В93. 7 с.
21. Фролов Ю. П. Темпы роста человека в онтогенезе и весовые диспропорции между его органами / Изв. АН СССР. Сер. биол. 1980. № 6. С. 938-941.
22. Фролов Ю. П. Гетерогонический рост органов и продолжительность жизни / Тезисы II симпозиума "Искусственное увеличение видовой продолжительности жизни". М.: Наука, 1980. С.15-16.
23. Frolov Y. P. The geterogonic organs growth and the duration of the lifespan / Rejuvenation, 1982. V. 10. № 1. P. 9-10.
24. Фролов Ю. П. Постэмбриональный рост органов у некоторых позвоночных и возможная причина старения // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1981. № 5. С.742-750.
25. Фролов Ю. П. Некоторые вопросы кинетики старения клеток, организмов и клеточных популяций // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1983. № 6. С. 935-939.
26. Robertson O. H., Krupp M. A., Hane S. Physiological changes occurring in the blood of pacific salmon accompanying sexual maturation and spawning // Endocrinology. 1961. V. 68. P. 733.
27. Валентей Д. И., Кваша А. Я. Основы демографии. М.: Мысль, 1989. 288 с.
28. Бедный М. С. Продолжительность жизни. М.: Статистика, 1967. 216 с.
29. Мерков А. М. Здоровье населения и методы его изучения. М.: Статистика, 1979. 232 с.
30. Дильман В. М. Большие биологические часы. М.: Знание, 1982. 208 с.
31. Вишневский А. Г. Воспроизводство населения и общество. М.: Финансы и статистика, 1982. 287 с.
32. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 288 с.
33. Мечников И. И. Этюды оптимизма. 1907. М.: Наука, 1964. 340 с.
34. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Эспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988. 248 с.
35. Тарусов Б. Н., Антонов В. Ф., Бурлакова Е. Ф. и др. Биофизика. М., 1968. 467 с.

36. Панченков Г. М., Лебедев В. П. Химическая кинетика и катализ. М.: Изд-во МГУ, 1961. 552 с.
37. Фролов Ю. П. Природа старения - химическая // Наука и жизнь. 1985. № 5. С. 21.
38. Sacher G. A. Life table modification and life prolongation / Handbook of biology of aging. New York, 1977. P.582-638.
39. Курцмен Дж., Гордон Ф. Да сгинет смерть! М.: Мир, 1987. 223 с.
40. Фролов Ю. П. Влияние ионола на процессы перекисного окисления в печени крыс. Деп.в ВИНТИ 12.01.93. № 55-В93. 5с.
41. Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. Т.5: Биологические проблемы старения. Замедление старения антиоксидантами. М.: ВИНТИ, 1986. 240 с.
42. Фролов Ю. П., Силантьева Н. В. Изменение концентрации нуклеиновых кислот в органах крыс при полном голодании и последующем кормлении // Сравнительная биохимия обмена веществ у животных. Куйбышев: Изд-во КуГУ, 1982. С. 37-44.
43. Фролов Ю. П., Надеева И. И., Баскакова Н. В. и др. Влияние голодания на некоторые показатели обмена веществ у крыс разного возраста // Сравнительная биохимия обмена веществ у животных. Куйбышев: Изд-во КуГУ, 1980. С. 45-61.
44. Фролов Ю. П., Баскакова Н. В., Добряева В. И. и др. Адаптация организма к повторному голоданию / Тез. Всесоюзной конф. "Физиология вегетативной нервной системы". Куйбышев, 1979. Т.2. С. 230-231.
45. Никитин В. Н. Периодическое сдерживающее рост питание и пролонгирование жизни // Геронтология и гериатрия. 1975. Ежегодник. Биологические возможности увеличения продолжительности жизни. Киев, 1976. С. 110-119.
46. Биология старения: Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1982. 616 с.
47. Наджарян Т. Л., Мамаев В. Б. Проблема определения биологического возраста // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. Т.4, 1984. С. 81-134.
48. Панцхава И. Д. Человек, его жизнь и бессмертие. М.: Политиздат, 1967.
49. Бернал Дж. Возникновение жизни. М.: Мир, 1969.
50. Мечников И. И. Этюды о природе человека. 1903. М.: Изд-во АН СССР, 1961.

51. Мечников И. И. Сорок лет искания рационального мировоззрения. 1913. Собр. соч. Т. 13.
52. Вишев И. В. Радикальное продление жизни людей (социальные, естественнонаучные, философские и нравственные аспекты). Свердловск: Изд-во Уральского ун-та, 1988. 192 с.
53. Вишев И. В. Проблема личного бессмертия. Новосибирск: Наука, 1990. 248 с.
54. Вишев И. В. Бессмертие человека. Реально ли оно? Минск: Изд-во "Беларусь", 1990. 142 с.
55. Духанин В. Н., Жаров А. М., Фролов Ю. П. Рецензия на монографии И. В. Вишева [52-54] // Философские науки. 1991. № 7. С. 182-185.

## ГЛАВА 8

1. Чайлахян М. Х., Бутенко Р. Г., Кулаева О. Н. и др. Терминология роста и развития высших растений. М., 1982. 96 с.
2. Полевой В. В., Саламатова Т. С. Физиология роста и развития растений. Л.: Изд-во ЛГУ, 1991. 240 с.
3. Куперман Ф. М. Морфофизиология растений. М.: Высшая школа, 1973. 256 с.
4. Куперман Ф. М., Ржанова Е. И., Мурашев В. В. и др. Биология развития культурных растений. М.: Высшая школа, 1982. 343 с.
5. Полевой В. В. Фитогормоны. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 248 с.
6. Гэлстон А., Дэвис П., Сэттер Р. Жизнь зеленого растения. М.: Мир, 1983. 552 с.
7. Майсурян Н. А., Степанов В. Н., Кузнецов В. С. и др. Растениеводство. М.: Колос, 1971.
8. Карпова В. Н., Беспалова Е. И. Фармакогнозия. М.: Медицина, 1976. 448 с.
9. Белякин В. Н., Сидько Ф. Я., Тренкеншу А. П. Энергетика фотосинтезирующей культуры микроводорослей. Новосибирск: Наука, 1980. 136 с.
10. Рубин Б. А., Гавриленко В. Ф. Биохимия и физиология фотосинтеза. М.: Изд-во МГУ, 1977. 328 с.
11. Рубин Б. А. Курс физиологии растений. М.: Высшая школа, 1963. 598 с.
12. Полевой В. В. Физиология растений. М.: Высшая школа, 1989. 464 с.

13. Чесноков В. А. Удобрение растений углекислым газом. М., 1955.
14. Растениеводство / Под ред. П. П. Вавилова. М.: Колос, 1979. 519 с.
15. Красавцев О. А. Калориметрия при температурах ниже нуля. М.: Наука, 1972. 117 с.
16. Рачинский В. В. Курс основ атомной техники в сельском хозяйстве. М.: Атомиздат, 1974. 392 с.
17. Дубров А. П. Генетические и физиологические эффекты действия ультрафиолетовой радиации на высшие растения. М.: Наука, 1968. 250 с.
18. Инюшин В. М., Ильясов Г. У., Федорова Н. Н. Луч лазера и урожай. Алма-Ата: Кайнар, 1981. 188 с.
19. Бельский А. И., Шахов А. А. Предпосевное лазерное облучение семян для ускоренного выращивания посадочного материала яблони // Биологическое действие лазерного излучения. Куйбышев: Изд-во КуГУ, 1984. С. 9-14.
20. Пресман А. С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968. 288 с.
21. Бецкий О. В., Девятков Н. Д., Кислов В. В. Миллиметровые волны низкой интенсивности в медицине и биологии // Зарубежная радиозлектроника: Успехи современной радиозлектроники. 1996. № 12. С. 3-15.
22. Дардымов И. В. и др. Влияние воды, обработанной магнитным полем, на рост растений // Вопросы гематологии, радиобиологии и биологического действия магнитных полей. Томск, 1965. С. 325 (цит. по [20]).
23. Новицкий Ю. И., Стрекова В. Ю., Тараканова Т. А. Действие постоянного магнитного поля на рост растений // Влияние магнитных полей на биологические объекты. М.: Наука, 1971. С. 69-88.
24. Фролов Ю. П. Влияние постоянного электрического поля на протекание ферментативной реакции с участием малатдегидрогеназы. Деп. ВИНТИ 1.07.98. № 2009-В98. 7 с.
25. Фролов Ю. П. Неконтактное действие бензоидных соединений на биологические системы. Самара: Изд-во "Самарский университет", 2000. 84 с.
26. Каньчжэн Ц. Биоэлектромагнитное поле - материальный носитель биогенетической информации / Auga-Z. 1993. № 3. С. 42-52.
27. Гарязев П. П. Волновой генетический код. М., 1997. 108с.

28. Романов С. Н. Биологическое действие вибрации и звука: Парадоксы и проблемы XX века. Л.: Наука, 1991. 158 с.
29. Эльпинер И. Е. Биофизика ультразвука. М.: Наука, 1973. 384 с.
30. Дубров А. П. Музыка и растения. М.: Знание, 1990. 64 с.
31. Артамонов В. И. Биотехнология - агропромышленному комплексу. М.: Наука, 1989. 160 с.
32. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
33. Лобашов М. Е. Генетика. Л.: Изд-во ЛГУ, 1967. 752 с.
34. Глеба Ю. Ю., Сытник К. М. Слияние протопластов и генетическое конструирование высших растений. Киев: Наукова думка, 1982. 104 с.
35. Катаева Н. В., Бутенко Р. Г. Клональное микроразмножение растений. М.: Наука, 1983. 97 с.
36. Halperin W., Wetherell D. F. Adventive embryony in tissue cultures of the wild carrot, *Daucus carota*. Amer. J. Bot., 1964. V. 51. № 3. P. 274-283.
37. Yazawa S., Asahira T. Bulbil formation of *Dioscorea opposita* cultured in vitro. - Mem. Coll. Agr. Kyoto Univ., 1979. V. 113. P. 39-53.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Предисловие</b> .....	3
<b>Глава первая. Общие вопросы управления функциями многоклеточных организмов</b> .....	6
§ 1. Эволюция систем управления функциями многоклеточных организмов .....	6
§ 2. Возрастная периодизация в формировании и работе систем управления многоклеточного организма	12
§ 3. Многоклеточный организм как кибернетическая система .....	19
§ 4. Особенности систем управления функциями многоклеточного организма .....	21
§ 5. Задачи управления многоклеточными организмами .....	32
<b>Глава вторая. Нервная регуляция функций многоклеточных организмов</b> .....	48
§ 1. Функции различных отделов центральной нервной системы .....	49
§ 2. Основные принципы нервной регуляции с позиции теории функциональных систем .....	59
§ 3. Возможности целенаправленного воздействия на функции нервной системы .....	61
<b>Глава третья. Гормональная регуляция функций многоклеточных организмов</b> .....	64
§ 1. Место эндокринной системы в регуляции функций организма .....	64
§ 2. Основные свойства гормонов. Понятие о рецепторах гормонов .....	68
§ 3. Роль гипоталамуса и гипофиза в интеграции нервной и эндокринной систем регуляции .....	70
§ 4. Функции и механизмы действия гормонов .....	78
§ 5. Регуляция эндокринной системы .....	103

§ 6. Некоторые возрастные особенности гормональной регуляции у животных .....	106
§ 7. Применение гормонов .....	113
<b>Глава четвертая. Иммунологические механизмы поддержания клеточного гомеостаза .....</b>	<b>117</b>
§ 1. Органы и клетки иммунной системы, участвующие в поддержании клеточного гомеостаза .....	117
§ 2. Регуляция иммунного ответа .....	129
§ 3. Возможные пути повышения резистентности организма человека и животных .....	146
<b>Глава пятая. Управление физиологическими функциями многоклеточных организмов .....</b>	<b>154</b>
§ 1. Кровообращение .....	154
§ 2. Дыхание .....	161
§ 3. Движения .....	164
§ 4. Пищеварение .....	168
§ 5. Терморегуляция .....	171
§ 6. Способы целенаправленного воздействия на физиологические функции .....	173
§ 7. Возможности произвольного управления вегетативными функциями .....	176
<b>Глава шестая. Управление процессами воспроизводства человека и животных .....</b>	<b>178</b>
§ 1. Особенности управления воспроизводством животных .....	178
§ 2. Управление гаметогенезом .....	180
§ 3. Управление оплодотворением .....	183
§ 4. Управление эмбриогенезом .....	187
§ 5. Клонирование животных организмов .....	198
§ 6. Управление регенерацией .....	202

<b>Глава седьмая. Управление продолжительностью жизни человека и животных .....</b>	<b>212</b>
§ 1. Продолжительность жизни .....	212
§ 2. Факторы, определяющие видовую продолжительность жизни .....	216
§ 3. Механизмы старения .....	224
§ 4. Управление продолжительностью жизни человека и животных .....	232
§ 5. Гуманитарные аспекты увеличения продолжительности жизни человека .....	247
<b>Глава восьмая. Управление функциями растительных организмов .....</b>	<b>254</b>
§ 1. Роль растительных организмов в функционировании биосферы .....	254
§ 2. Особенности растений как объектов управления..	255
§ 3. Управляемые параметры растительных организмов .....	258
§ 4. Управление растениями с помощью внешних воздействий .....	264
§ 5. Управление ростом и развитием культурных растений с помощью фитогормонов и их синтетических заменителей .....	289
§ 6. Управление свойствами растительного организма путем воздействия на его геном .....	293
§ 7. Эпигеномное управление при клональном микроразмножении растений .....	295
<b>Библиографический список .....</b>	<b>299</b>