

ТЕМА № 3.

ЗАКОНЫ РАЗДРАЖЕНИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ. КРИТЕРИИ ВОЗБУДИМОСТИ

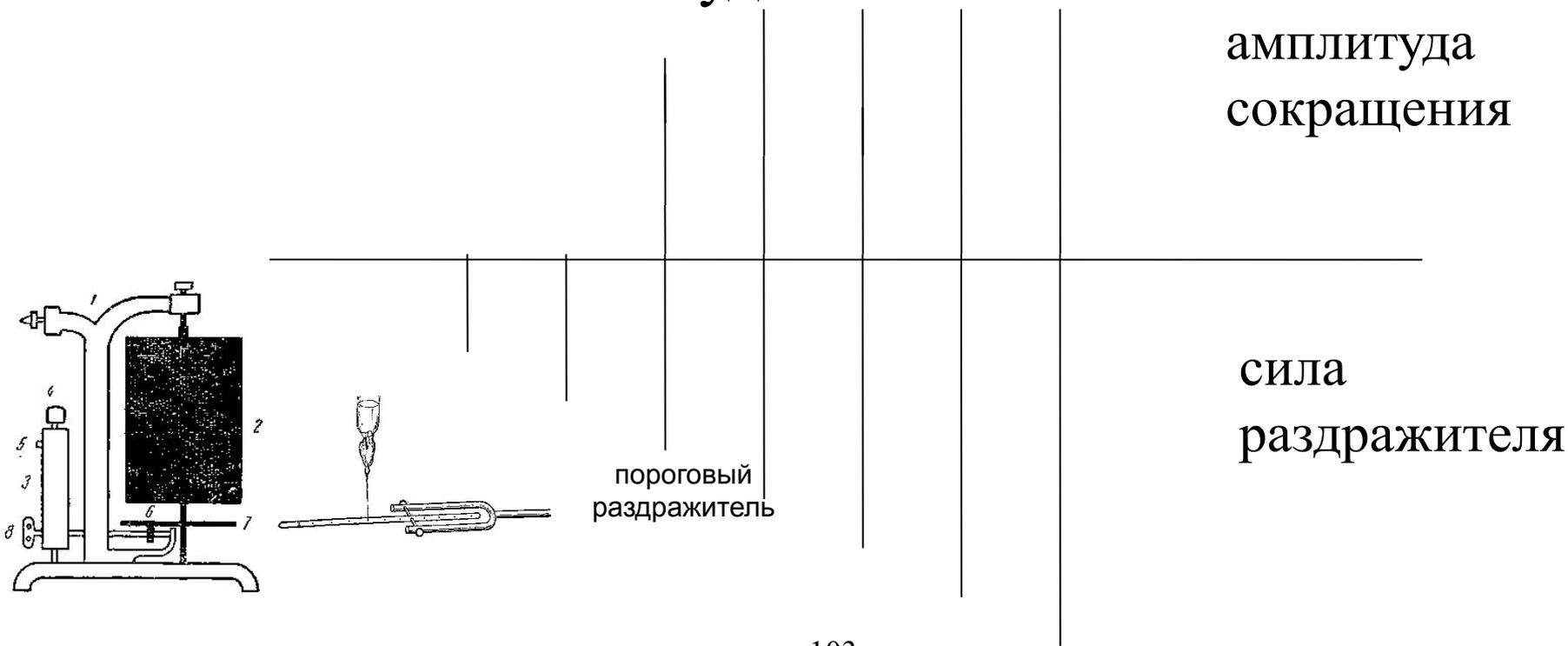
ПЛАН:

Зависимость ответной реакции ткани от параметров раздражения. Оценка возбудимости – порог раздражения. Изменение возбудимости при длительном непрерывном раздражении ткани. Закон силы. Закон все или ничего. Аккомодация тканей. Закон Дюбуа-Реймона. Соотношение между силой и временем раздражения. Хронаксиметрия и ее клиническое значение. Действие постоянного тока. Электротон. Катодическая депрессия. Лабильность. Парабиоз (Н.Е.Введенский) и клиническое значение этого учения. Гиперполяризация и устойчивая деполяризация как основа для возникновения тормозного процесса.

ЗАКОНЫ РАЗДРАЖЕНИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

I. Закон силы (Бюидич, 70-е г.г. 19 века) – открыт на сердце лягушки как закон «**все или ничего**»: на подпороговый раздражитель сердце не сокращается, а на пороговый – сокращается с максимальной амплитудой.

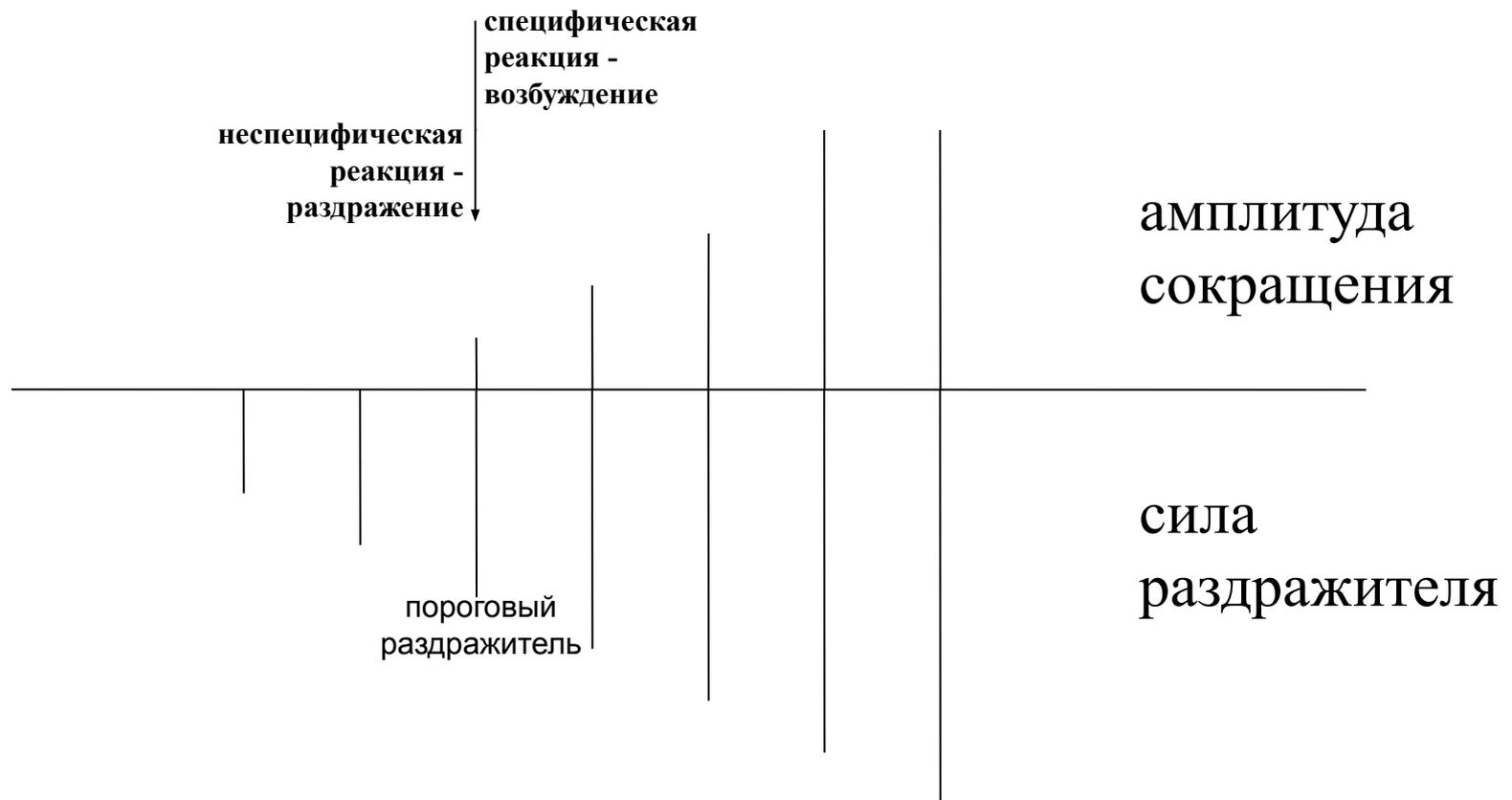
Считал, что этот закон распространяется на все возбудимые ткани.



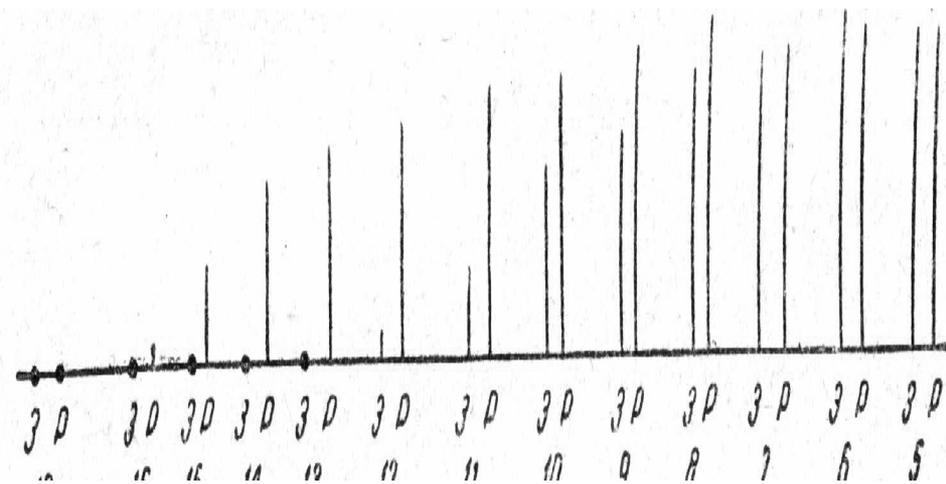
Подвергнут критике Ухтомским – если реакция не зависит от силы раздражителя, то нарушается принцип детерминизма (причинности). «Ничего» неправильно, т.к. хотя мышца и не сокращается, т.е. нет специфической реакции, в ней развиваются неспецифические изменения (обмена веществ). «Все» тоже неправильно, т.к. возбудимость – динамическая величина, зависит от многих условий (температуры, исходного растяжения и т.д.).



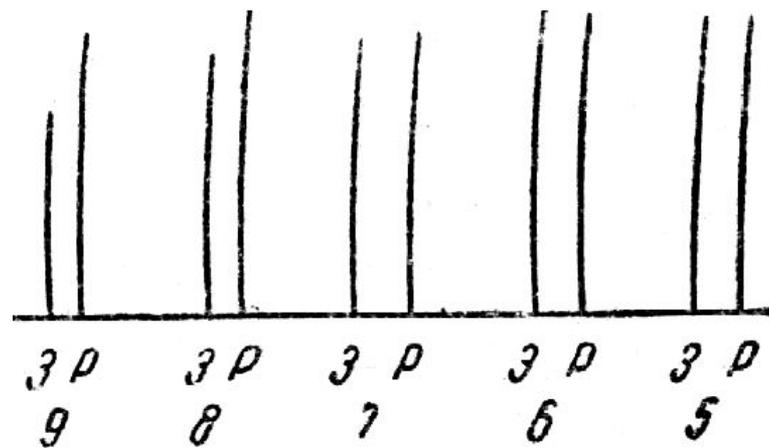
В скелетной мышце при увеличении силы раздражителя амплитуда сокращения возрастает до определенного предела («лестница»).



Разница в ответах сердечной и скелетной мышц связана с тем, что кардиомиоциты обладают одинаковой возбудимостью. Поэтому на подпороговый раздражитель они не отвечают, а на пороговый – отвечают все и амплитуда максимальна. Возбудимость мышечных волокон разная, поэтому на пороговый раздражитель отвечают те, возбудимость которых наибольшая. Число волокон мало, и ответная реакция мала. При увеличении силы раздражителя к ним присоединяются те, возбудимость которых меньше. Число волокон становится больше, и ответная реакция растет. Наконец отвечают все мышечные волокна, поэтому дальнейшее увеличение силы раздражителя не приводит к росту амплитуды сокращения. Т.е. каждое отдельное мышечное волокно реагирует по закону «все или ничего». Поэтому «лестница» не отражает закон силы.



СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА



СЕРДЕЧНАЯ МЫШЦА

ЗАКОН СИЛЫ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПРИ ПОДПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЯХ РАЗДРАЖИТЕЛЯ

подпороговые раздражители вызывают неспецифические изменения (раздражение), интенсивность которых **градуально** зависит от силы раздражителя

при достижении порога градуальная зависимость сменяется **скачкообразной**

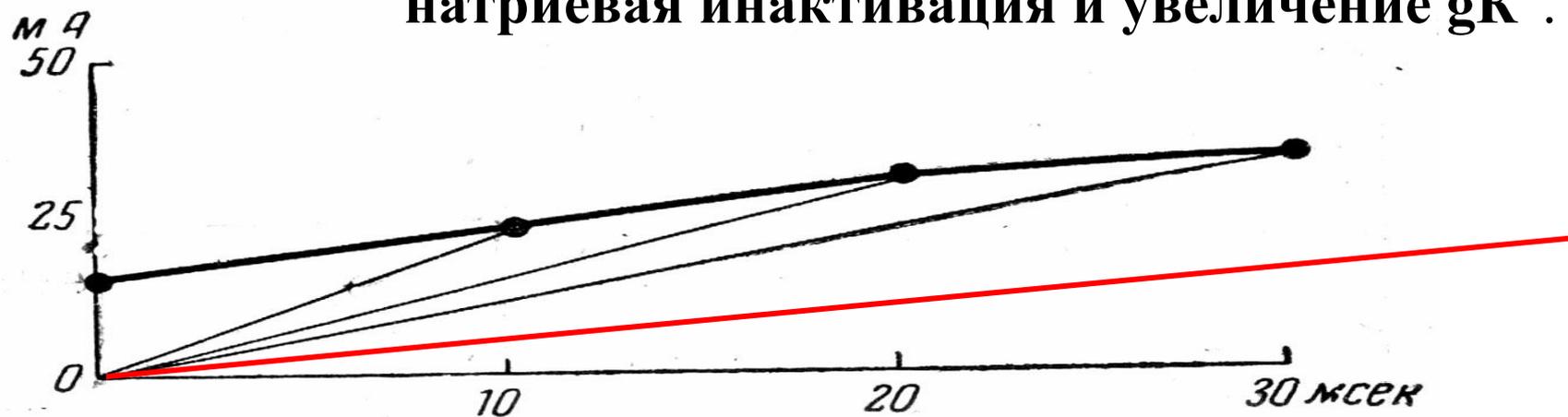
это приводит к появлению специфической реакции (возбуждения)

Закон перехода
количества в
качество



Эмиль Дюбуа-Реймон
(Du Bois-Reymond)
(7.11.1818, Берлин -
26.12.1896, там же)

II. **Закон градиента** раздражения (Дюбуа-Реймон, 1848): в воздействии раздражителя на ткань важны не его сила, и не время его действия, а изменение силы во времени. Если оно недостаточно, развивается аккомодация (явление, родственное катодической депрессии Вериге). Проявляется увеличением пороговой силы тока при уменьшении крутизны его нарастания. При некоторой минимальной крутизне (**минимальный градиент или критический наклон**) вообще нет ответа. Скорость аккомодации выражают в мА/сек. В основе аккомодации – натриевая инактивация и увеличение gK^+ .



III. Закон времени раздражения (Фик, 1888).

Работая с медленной мышцей (запирательная мышца моллюска-беззубки), опроверг Дюбуа-Реймона: фактор времени имеет самостоятельное значение.

Раздражитель должен действовать достаточно длительно, чтобы вызвать возбуждение.

Между пороговой силой и временем действия раздражителя **в определенных пределах** (!)

существует **обратная** зависимость. Причиной такой зависимости является мембранная емкость: очень «короткие» токи не успевают разрядить ее до критического уровня

деполяризации. Графически зависимость отражает кривая «сила-время» (Гоорвег (1892), Вейс (1901), Лапик(1909)). Обратная зависимость там, где изгиб кривой.

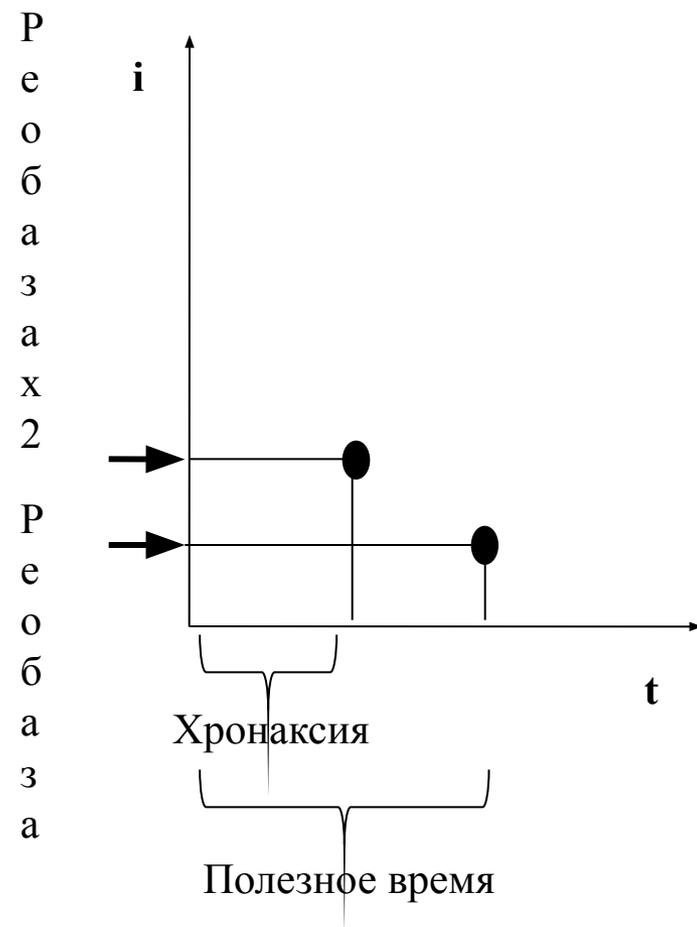
На участках, параллельных осям абсцисс и ординат, зависимости нет!



Реобаза (Лапик) –
минимальная сила
постоянного тока, способная
вызвать возбуждение.

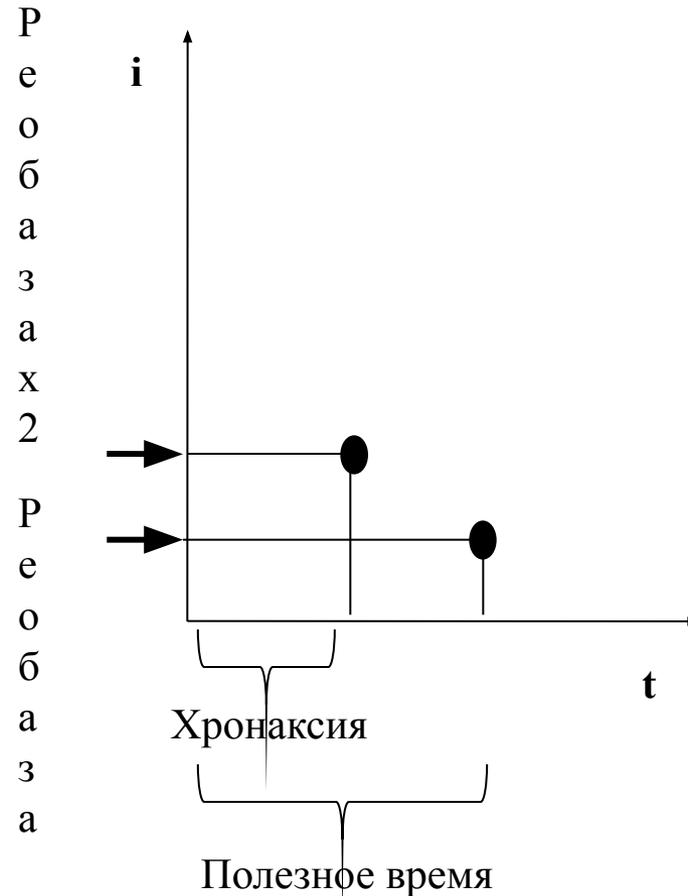
Полезное время –
минимальное время, в течение
которого должен действовать
стимул величиной в **одну**
реобазу, чтобы вызвать
возбуждение.

Хронаксия – минимальное
время, в течение которого
должен действовать стимул
величиной в **две** реобазы,
чтобы вызвать **возбуждение**.



И полезное время, и хронаксия – время.

Для чего нужно определять хронаксию, а не полезное время?
Т.к. точка «полезное время» находится там, где изгиб кривой переходит в участок, параллельный оси абсцисс, а точка «хронаксия» – на изгибе кривой. Ее легче найти.



Кривая описывается уравнением
 $i = a/t + b$

i – сила тока, t – время

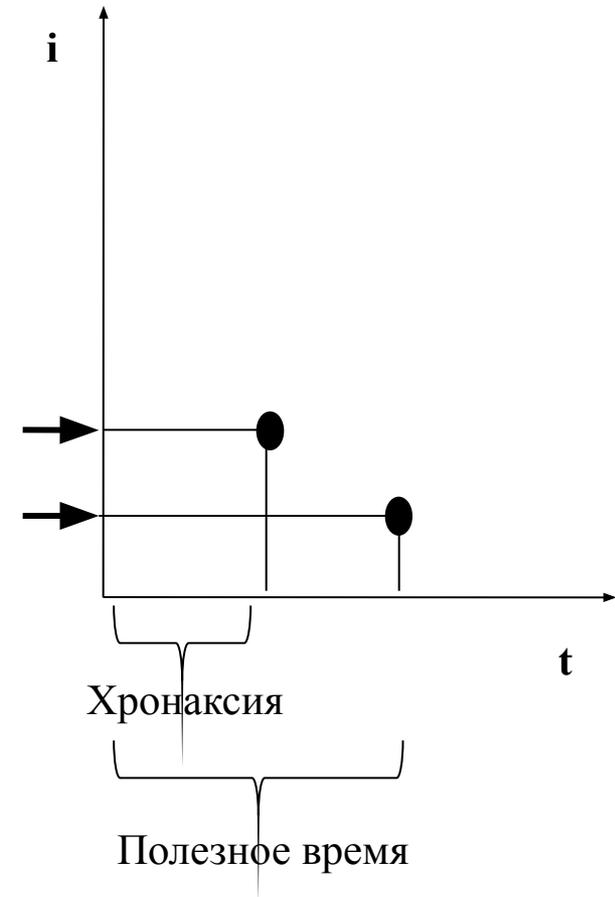
1) Если $t \rightarrow 0$, $a/t \rightarrow \infty$ и b можно пренебречь, тогда $i = a/t$, а $a = it$

a – это количество тока, содержащееся в его коротких толчках

2) Если $t \rightarrow \infty$, $a/t \rightarrow 0$, тогда $i = b$
 b – это реобаз

Форма кривой однотипна для разных тканей. Различия касаются только абсолютного значения соответствующих величин и прежде всего времени.

Р
е
о
б
а
з
а
2
Р
е
о
б
а
з
а



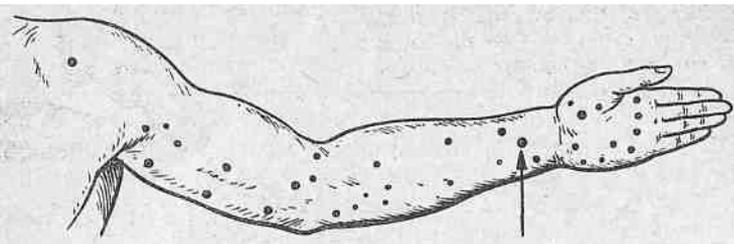


Схема расположения двигательных точек мышц руки. Стрелкой указана двигательная точка общего сгибателя пальца.

Различают хронаксию: конституциональную – свойственна ткани вне организма, субординационную – ткани, находящейся в связи с организмом (как правило, короче конституциональной). Хронаксия возбудимых тканей различна: наименьшая у нервов, больше у скелетных мышц, еще больше – у сердечной мышцы, самая большая – у гладких мышц. Впервые хронаксиметрию в клинической практике применил в 1915 году французский учёный **Ж.Бургиньон** (Bourguignon). По изменению хронаксии оценивают функциональное состояние возбудимых тканей (уменьшение хронаксии указывает на улучшение функциональных свойств, увеличение – на их ухудшение). Недостаток метода – при определении хронаксии используют одиночное раздражение, которого не бывает в условиях целого организма. В связи с этим в клинической практике чаще применяют более точные методы регистрации биоэлектрической активности возбудимых тканей, например электромиографию.

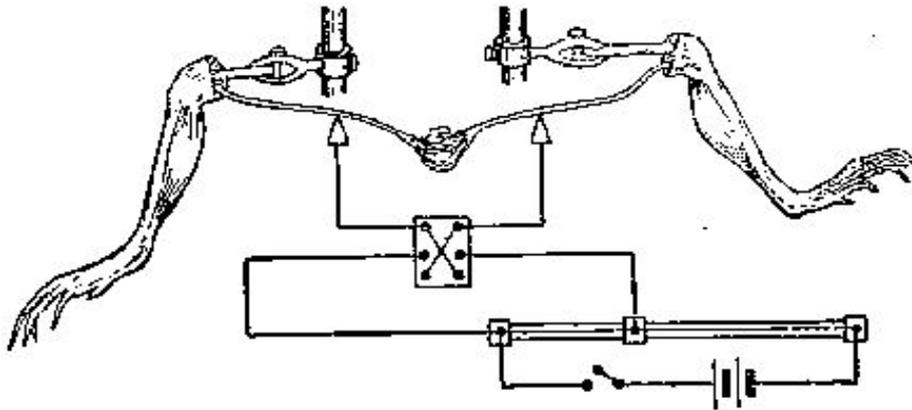
1. Порог раздражения.
2. Лабильность.
3. Скорость аккомодации.
4. Хронаксия.

КРИТЕРИИ ВОЗБУДИМОСТИ ТКАНИ

IV. Полярный закон (Пфлюгер, 1859) – закон действия постоянного тока (ПТ).

Основные положения:

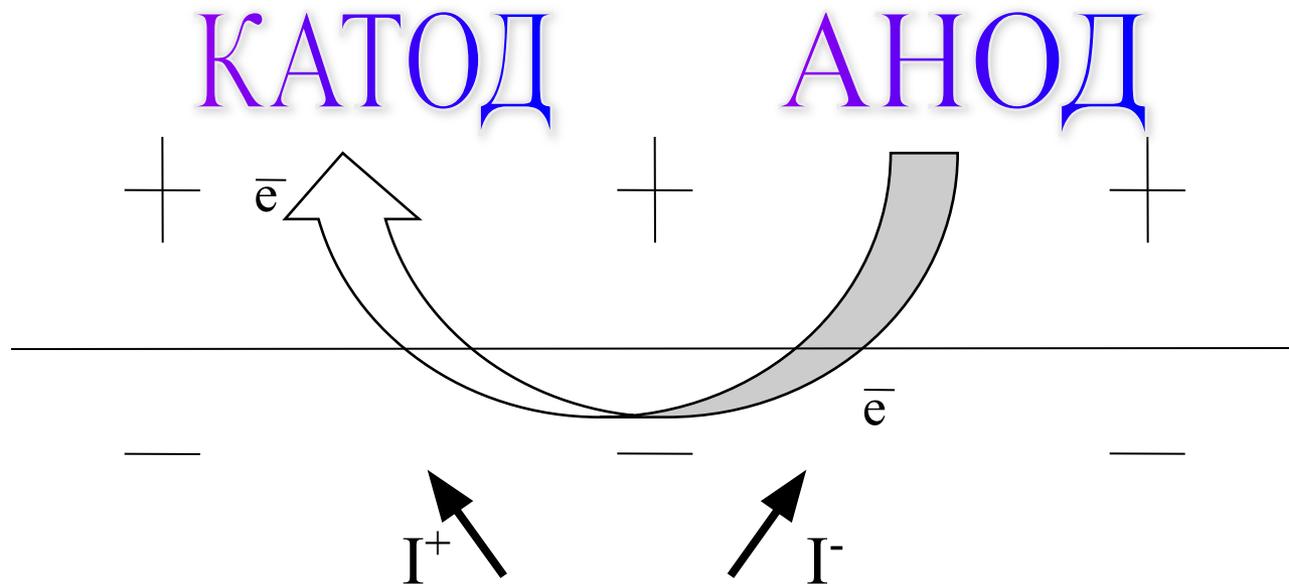
1. ПТ оказывает раздражающее действие только при замыкании и размыкании цепи.
2. При замыкании возбуждение возникает под катодом, при размыкании – под анодом.



Э. Пфлюгер
(1829 - 1910)

Схема опыта для доказательства полярного закона

Объяснение: при замыкании возникает силовая линия, которая **входит под анодом**, а **выходит под катодом**. Ток – это движение электронов. Поэтому **под анодом** изнутри добавляется отрицательный заряд (дозарядка емкости мембраны, **гиперполяризация**), а **под катодом** снаружи уменьшается положительный заряд (разрядка емкости мембраны, **деполяризация**). Изменениям МП способствует и движение ионов, образующихся при диссоциации в цитоплазме клетки (она является проводником II рода): к катоду движутся катионы, к аноду – анионы.



Сдвиги МП произошли пассивно – за счет энергии раздражителя

изменение МП
под катодом –
пассивная
катодическая
деполяризация
(катэлектротон)

изменение МП
под анодом –
пассивная
анодическая
гиперполяризация
(анэлектротон)

ЭТО ФИЗИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОТОН

Физический электротон – изменение МП, возникающее под влиянием постоянного тока, без изменения проницаемости мембраны для ионов.

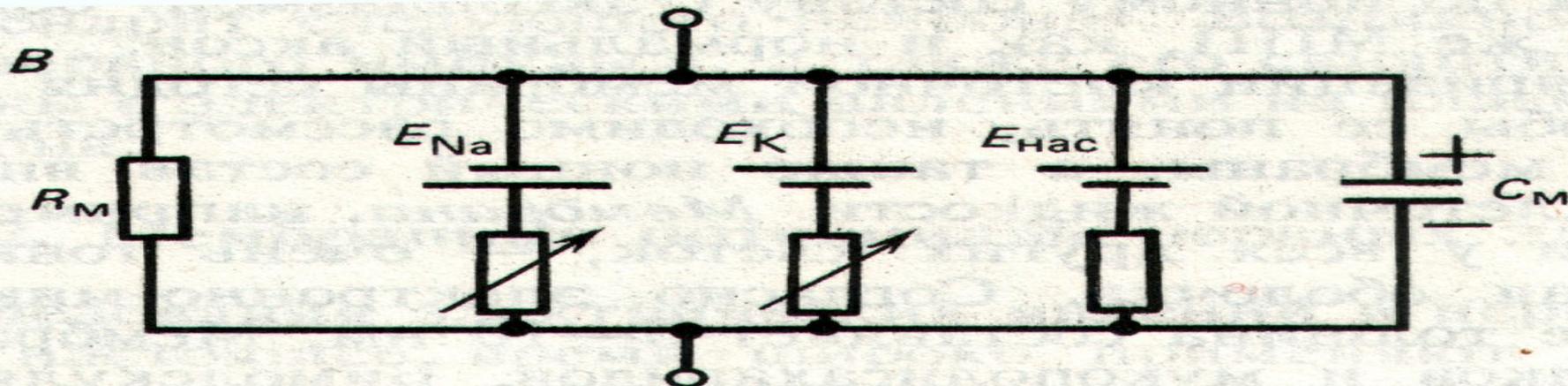
возникают за счет энергии раздражителя

не связаны с изменением проницаемости мембраны для ионов

пассивные сдвиги МП
(электротонические потенциалы)

находятся в градуальной зависимости от силы раздражителя

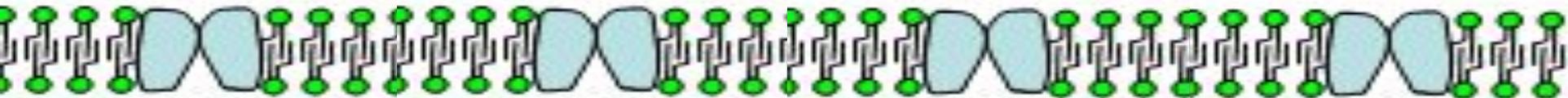
развиваются постепенно (это зависит от емкости и сопротивления мембраны)



Наружная и внутренняя поверхности мембраны являются обкладками, слой липидов – диэлектриком. В мембране, в отличие от идеального конденсатора, имеются неселективные каналы, через которые происходит утечка ионов. Поэтому ее сопротивление не равно бесконечности, а имеет определённое значение. Мембрану сравнивают с конденсатором, к которому параллельно включено сопротивление, и когда электрический ток проходит через эту цепь, то через него происходит утечка зарядов.

Произведение ёмкости мембраны (C) на её сопротивление (R) называют *постоянной времени мембраны*
 $\tau = RC$ (для мембраны гигантского аксона кальмара $\tau = 1 \text{ мс}$)

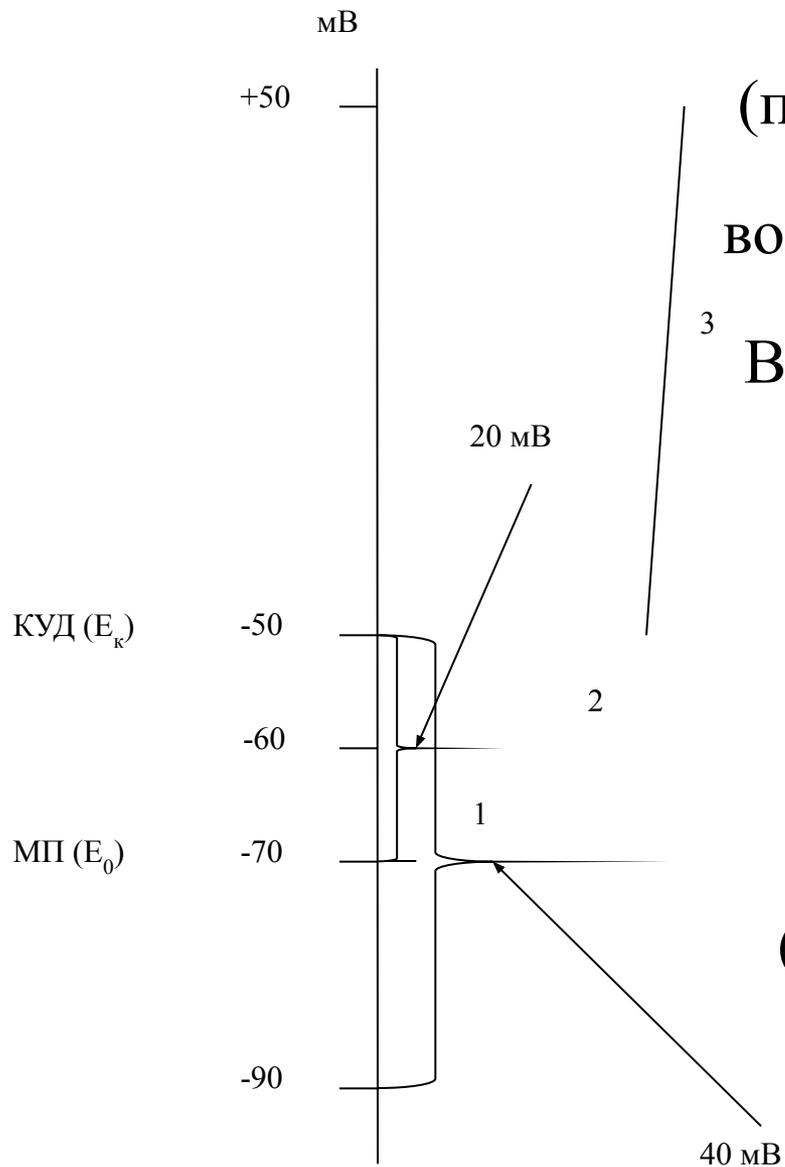
Изменения мембранного потенциала возникают не только непосредственно в точках приложения к мембране полюсов постоянного тока, но и на некотором расстоянии от катода и анода – их величина постепенно убывает по мере удаления от полюсов.



Как только изменится МП, начнут открываться ворота в каналах (они потенциалозависимы!) и за счет движения ионов начнут формироваться активные сдвиги потенциала:

1. Осуществляются за счет энергии клетки.
2. Связаны с изменением проницаемости мембраны для ионов.

Как уже отмечалось ранее, открытие натриевых каналов вызовет ток ионов Na^+ в клетку. Это увеличит начальную деполяризацию и приведет к открытию большего числа потенциалзависимых Na^+ -каналов и входящего Na^+ тока. Следовательно, деполяризация мембраны будет нарастать – **регенеративная (самообновляющаяся) деполяризация.**



При изменении МП изменяется V_t (порог деполяризации), а следовательно, и возбудимость. Изменения возбудимости, вызванные сдвигом МП, – **физиологический электротон.**

В его основе – физический электротон и изменение порога деполяризации.

При замыкании тока под катодом развивается деполяризация (E_0 с -70 уменьшается до -60 мВ) → V_t становится меньше (на 10 мВ), а возбудимость больше (катэлектротон).

Под анодом развивается гиперполяризация (E_0 с -70 повышается до -90 мВ) → V_t становится больше (на 20 мВ), а возбудимость меньше (анэлектротон).

Поэтому при замыкании возбуждение возникает только под катодом.

При длительном действии ПТ начинает изменяться
КУД. Он зависит исключительно
от свойств мембраны:

1) от количества
инактивированных
натриевых каналов
(чем оно больше, тем
КУД выше)

2) от количества
открытых
калиевых каналов
(чем их больше,
тем КУД выше)



ВЫВОДЫ

1. Изменения возбудимости при действии ПТ могут быть вызваны сдвигом либо МП, либо КУД.

2. Изменения возбудимости, вызванные сдвигом МП (при замыкании цепи ПТ) – под катодом повышение возбудимости, под анодом – снижение.

3. Изменения возбудимости, вызванные сдвигом КУД (при размыкании цепи ПТ) – под анодом повышение возбудимости (анодическая экзальтация), под катодом – снижение (катодическая депрессия Вериге).

ПАРАБИОЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО УЧЕНИЯ

ПАРАБИОЗ (от греч. *para* - возле и *bios* - жизнь) – термин, имеющий
двойное значение:

1) соединение двух организмов
в целях изучения взаимных
влияний (например, опыт
Фредерика – влияние химизма
крови на деятельность
дыхательного центра);

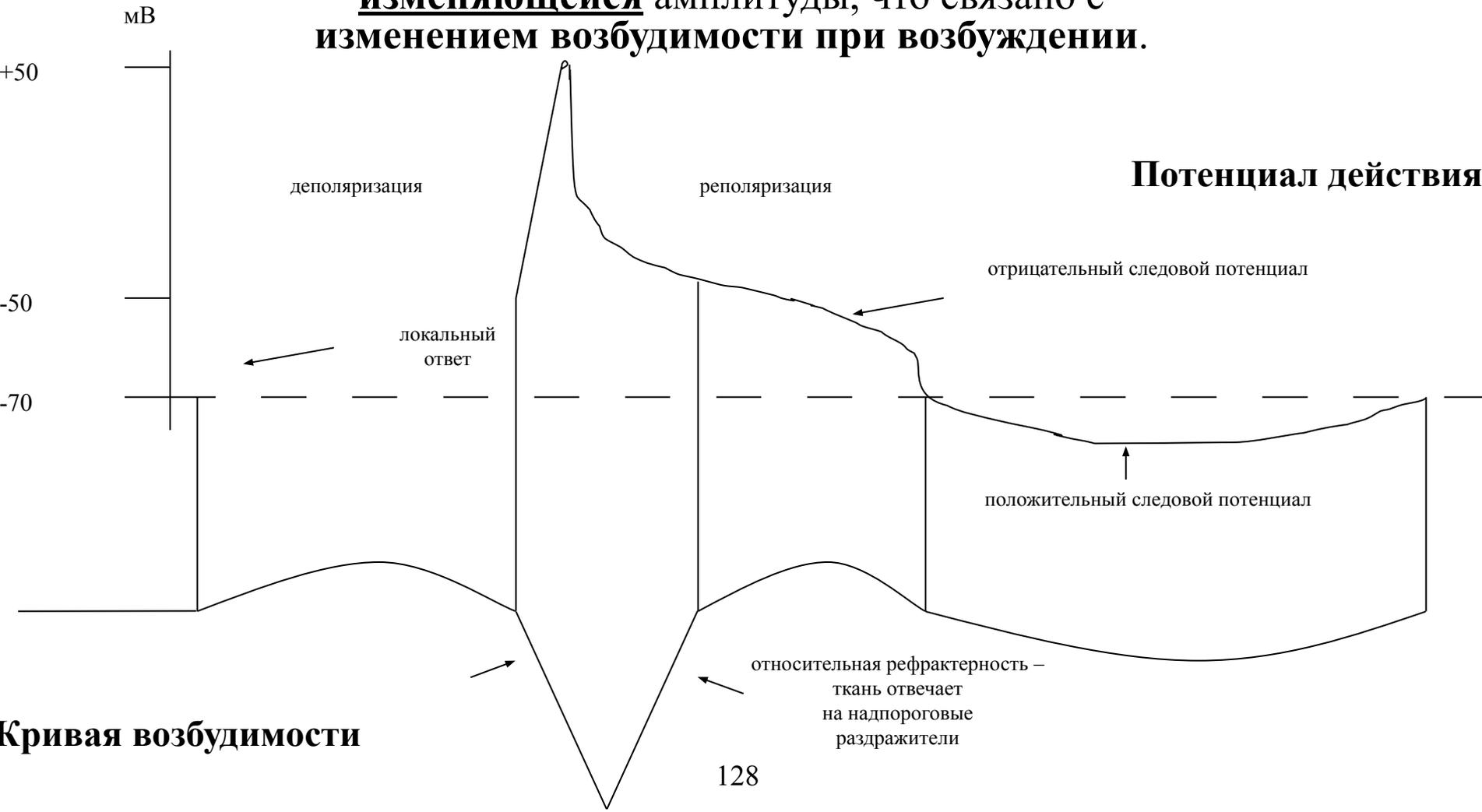
2) фазная реакция ткани на
воздействие альтерирующих
раздражителей (при определённой
силе и длительности их действия),
сопровождающаяся обратимыми
изменениями основных её свойств
– возбудимости и проводимости.

Термин предложен, теория разработана
Н.Е. Введенским. Состояние пониженной лабильности
участка нерва, подвергнутого *альтерации* посредством
отравления или повреждения, Н.Е. Введенский назвал
парабиозом, чтобы подчеркнуть, что в этом участке
нарушена нормальная жизнедеятельность.



Введенский Николай Евгеньевич [1852, с. Кочково Вологодской губернии – 1922, там же], русский физиолог. Ученик И.М. Сеченова. Член-корреспондент Петербургской АН (1909). По окончании Вологодской духовной семинарии поступил в Петербургский университет (1872). В 1874 арестован за участие в студенческих революционных кружках и «хождение в народ». Был обвинён по «процессу 193-х» и заключён в тюрьму, где пробыл более 3 лет. Окончил университет в 1879. Работал в физиологических лабораториях Германии, Австрии и Швейцарии. С 1884 приват-доцент, с 1889 экстраординарный, а с 1895 ординарный профессор Петербургского университета. Представитель передового материалистического направления в физиологии. Выявил закономерности реагирования живых тканей на различные раздражения. Применив метод телефонии, выслушал процесс возбуждения в звуках. Показал, что живая система изменяется не только под воздействием раздражителей, но и в процессе самой деятельности. В магистерской диссертации «Телефонические исследования над электрическими явлениями в мышечных и нервных аппаратах» (1884) проанализировал периодичность мышечного сокращения и утомляемость нерва. В докторской диссертации «О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе» (1886) сформулировал учение об оптимуме и пессимуме раздражения, понятие лабильности, определил, что части нервно-мышечного препарата (нерв, синапс, мышца) обладают различной лабильностью. Вершина творчества – учение о парабииозе, развитое в монографии «Возбуждение, торможение и наркоз» (1901), в которой показано единство процессов возбуждения и торможения. Эти работы способствовали развитию не только физиологии, но и медицины.

До Н.Е. Введенского все явления торможения рассматривались как процесс, вызванный действием особых тормозящих нервов. Введенский доказал, что одна и та же мышца в ответ на раздражение может давать прямо противоположные эффекты в зависимости, во-первых, от своего состояния, во-вторых – от силы или частоты падающих на нее раздражений. Создал теорию **посттетанической потенциации мышцы**: при тетанусе раздражения суммируются сокращения **изменяющейся** амплитуды, что связано с **изменением возбудимости при возбуждении**.



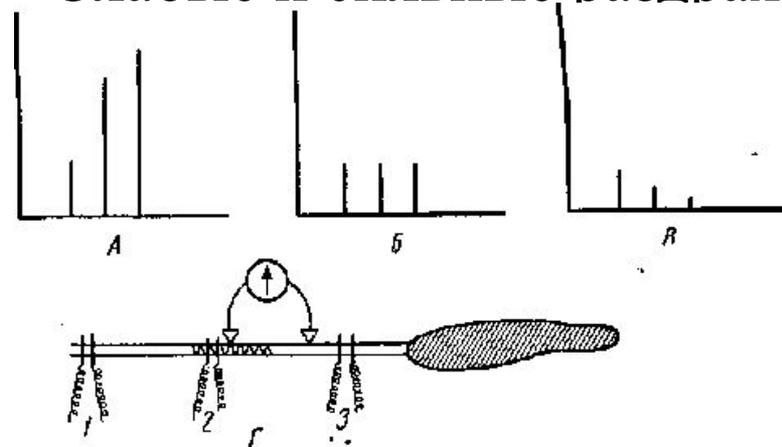
Классические опыты Н.Е. Введенского были проведены на нервно-мышечном препарате лягушки.

Исследуемый нерв на небольшом участке подвергали альтерации приложением какого-либо химического агента – кокаина, хлороформа, фенола, хлористого калия, сильного фарадического тока, механического повреждения и т.п. Раздражение наносили либо на альтерированный участок нерва или же выше него, т.е. таким образом, чтобы импульсы возникали в этом участке или проходили через него на своем пути к мышце.

О проведении возбуждения по нерву Введенский судил по сокращению мышцы.



В нормальном нерве увеличение силы или частоты ритмического раздражения нерва до определенного предела приводит к повышению амплитуды тетанического сокращения мышцы. При развитии же под влиянием альтерации парабиоза эти отношения закономерно изменяются, причем наблюдаются следующие три последовательно сменяющиеся друг друга стадии. **Первая стадия** – провизорная, **уравнительная**, или стадия трансформирования. И слабые, и сильные раздражения нормального участка нерва, расположенного перед парабиотизируемым, вызывают примерно одинаковые сокращения мышцы с уменьшением их амплитуды. **Вторая стадия** – **парадоксальная**. Сильные раздражения того же неизменного участка нерва вызывают меньшее тетаническое мышечное сокращение, чем слабые. **Третья стадия** – **тормозная**. Слабые и сильные раздражения не вызывают сокращения мышцы.



Отношения между силой и частотой раздражения и ответной реакцией нерва в различные стадии парабиоза. А - норма; Б - уравнительная (трансформационная) стадия; В - парадоксальная стадия; Г - схема постановки опыта Введенского по изучению парабиоза: 1, 2, 3 - три пары раздражающих электродов, наложенных на различные области нерва [Электронный ресурс.- Режим доступа <http://rudocs.exdat.com/docs/index-246999.html?page=2>.- Дата доступа 01.09.2012]

Описанные Н.Е. Введенским явления были в дальнейшем воспроизведены и изучены в опытах на **одиночных нервных волокнах** в условиях электрофизиологической регистрации распространяющихся возбуждений (Тасаки, Л.В. Латманисова, М.В. Кирзон). Как установлено, Н.Е. Введенский был прав, когда считал, что перечисленные выше стадии парабриоза отличаются друг от друга уровнем снижения лабильности альтерированного участка.

При **редком** ритме раздражений каждый **импульс**, возникший в неповрежденном участке нерва, **проводится** и через парабриотический участок, так как к моменту его прихода в эту область возбудимость, сниженная после предыдущего импульса, полностью успевает **восстановиться**.

При **частом** раздражении следующий **импульс**, приходящий в парабриотический участок **попадает в удлиненную стадию относительной рефрактерности** после предыдущего. В этой стадии возбудимость волокна резко снижена, амплитуда ответа уменьшена.

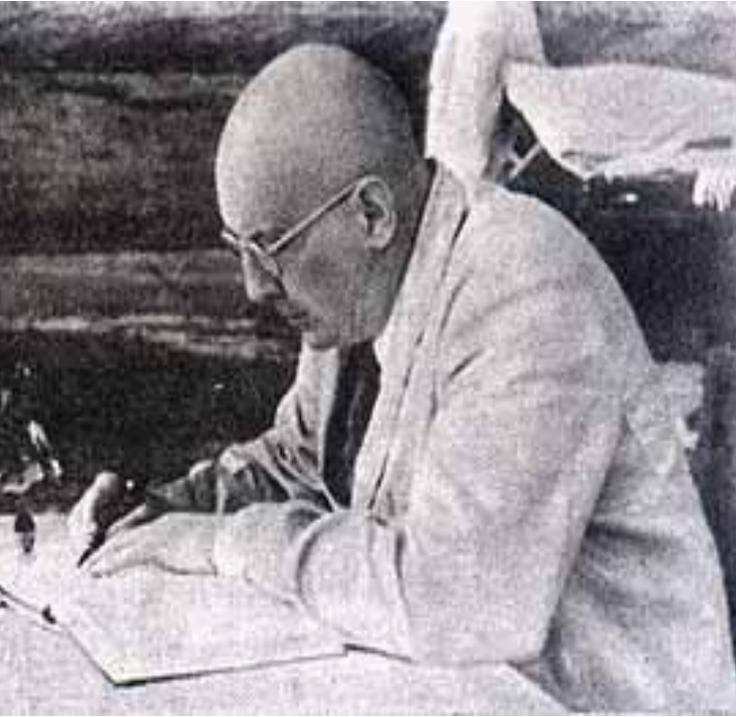
Поэтому возникшее возбуждение оказывается неспособным к дальнейшему распространению.

В участке парабриоза быстро приходящие друг за другом импульсы как бы сами себе преграждают путь. В *уравнительной* стадии парабриоза все эти явления выражены еще слабо, поэтому происходит лишь трансформация частого ритма в более редкий.

В результате эффекты частых (сильных) и относительно редких (умеренных по силе) раздражений уравниваются.

В *парадоксальной* же стадии циклы восстановления возбудимости настолько затягиваются, что частые (сильные) раздражения вообще оказываются малоэффективными.

Если воздействие раздражителя продолжается, происходят необратимые изменения и отмирание нерва. При удалении раздражителя нерв постепенно возвращается к исходному состоянию, при этом стадии парабиоза развёртываются в обратном порядке. **В основе** выделенных фаз лежит постепенное **снижение возбудимости и проводимости** в альтерированном участке нерва. Введенский установил, что они развиваются на фоне увеличения отрицательного электрического потенциала альтерированного участка нерва, т.е. на фоне особого активного состояния этого участка. Т.о., он впервые обнаружил ранее неизвестную форму активности живых тканей. Парабиоз, по Введенскому, – это особое состояние стойкого, неколеблущегося возбуждения, как бы застывшего в одном участке нервного волокна. Он полагал, что волны возбуждения, приходящие в этот участок из нормальных частей нерва, суммируются с имеющимся здесь «стационарным» возбуждением и углубляют его. Это он рассматривал как прообраз перехода возбуждения в торможение в нервных центрах, которое, по его мнению, – это результат «перевозбуждения» нервного волокна или нервной клетки, обусловленного слишком сильным или слишком частым их раздражением.



Д.Н. Насонов

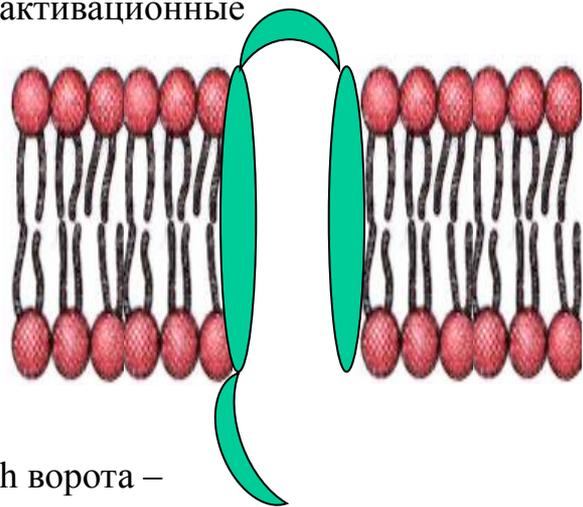


И.П. Павлов

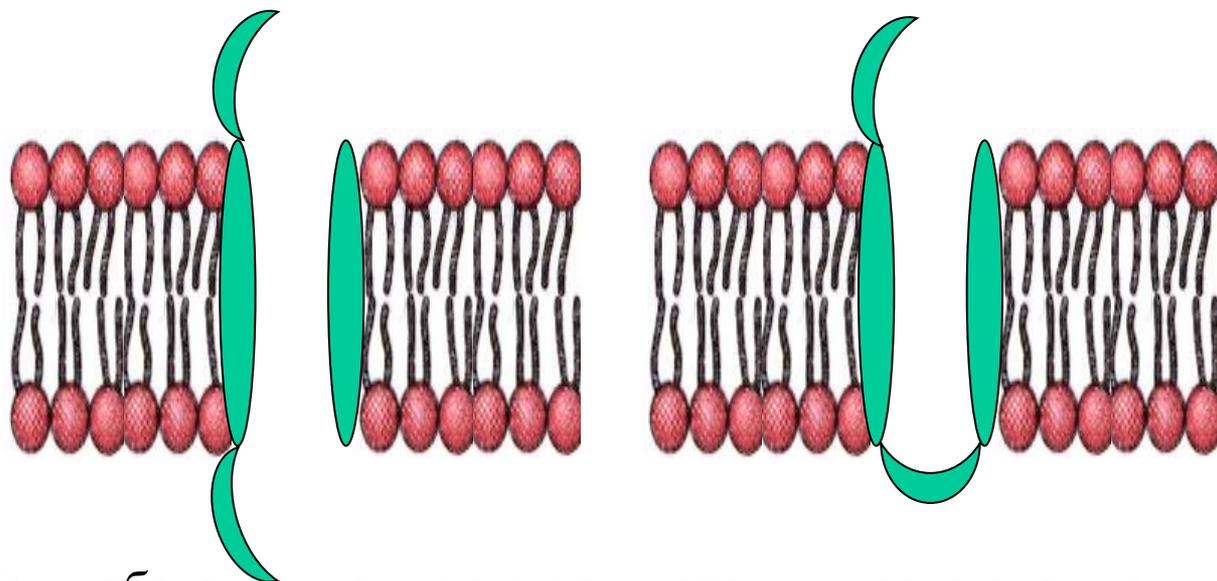
Советский цитофизиолог **Дмитрий Николаевич Насонов** установил, что в основе парабиоза лежат **обратимые изменения белков протоплазмы**, близкие по своей природе начальным фазам денатурации. **И.П. Павлов** показал, что при развитии внутреннего торможения в коре больших полушарий, помимо описанных на нервно-мышечном препарате трёх стадий парабиоза, имеет место **четвертая – ультрапарадоксальная**, при которой положительные раздражители вызывают отрицательный эффект, а отрицательные – положительный. Учение о парабиозе вскрыло генетическое единство процессов возбуждения и торможения и указало на взаимосвязь возбудимости и проводимости.

В настоящее время доказан следующий механизм возникновения основных феноменов, описанных Н.Е. Введенским. При воздействии на нервное волокно различных наркотиков, кислот, щелочей, механических или физических агентов прежде всего нарушается механизм повышения натриевой проницаемости мембраны при раздражении, ответственный за генерацию потенциала действия.

m ворота –
активационные



h ворота –
инактивационные



При набегании на участок альтерации часто следующих друг за другом потенциалов действия инактивация натриевой проницаемости, вызванная альтерирующим агентом, суммируется с инактивацией, сопровождающей нервный импульс. В результате возбудимость снижается настолько, что проведение следующего импульса полностью блокируется.

Местные анестетики блокируют проведение потенциалов действия в чувствительных аксонах путем обратимого связывания со специфическими участками, расположенными внутри потенциал-зависимых натриевых каналов. Это уменьшает способность мембраны к деполяризации, необходимой для генерации потенциалов действия.

Первый местный анестетик, который был использован – кокаин . Вследствие его токсичности и способности вызывать привыкание, были предприняты поиски других веществ.

Первый синтетический аналог кокаина, использованный для местной анестезии, был получен в 1905 году. Другие местные анестетики этого типа – лидокаин и тетракаин .
--

Профессор **Н.П. Резвяков** руководил кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Казанского государственного университета с 1938 по 1948 год. В монографии "**О значении закона оптимума и пессимума раздражения и учения о парабриозе при построении теории медицины**" он попытался провести анализ таких проблем как воспаление, анафилаксия, аллергия и др. Рассматривая патологический процесс как стадию парабриоза, Н.П.Резвяков считал целесообразным для лечения заболеваний применение антипарабриотических средств.



РЕЗВЯКОВ
Николай Петрович
1885 - 1948