

В. В. Лелевич



# НЕЙРОХИМИЯ

Учебное пособие

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра биологической химии

В.В. Лелевич

## **НЕЙРОХИМИЯ**

Допущено  
Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия  
для студентов учреждений высшего образования  
по специальности 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело»

Гродно 2021

УДК 577.1: 616.831 – 018.83  
ББК 28.05

Автор: Зав. кафедрой биологической химии,  
профессор В.В. Лелевич

Рецензенты: зав. каф. биохимии Белорусского государственного медицин-  
ского университета проф. А. Д. Таганович; зав. каф. биохимии  
Гомельского государственного медицинского университета  
проф. А. И. Грицук.

**Лелевич В.В.**

Нейрохимия : учебное пособие для студентов (Допущено  
Министерством образования Республики Беларусь в качестве  
учебного пособия для студентов учреждений высшего  
образования по специальности «Медико-психологическое дело») /  
В.В. Лелевич. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно: ГрГМУ, 2021.  
- 263 с.

ISBN 978-985-595-547-5

Во 2-м издании учебного пособия представлены новейшие данные об особенностях метаболизма основных классов органических соединений в нервной ткани. Рассматриваются морфохимический состав, энергетический, углеводный, белковый и липидный обмены, биохимия синапсов, нейромедиаторов, нейропептидов, электрохимические процессы, биохимия памяти, элементы нейрохимии патологических состояний мозга. Приводятся общие данные о составе и функциональной роли ликвора.

Предназначено для студентов медицинских вузов, магистрантов медицинских и биологических специальностей, врачей, биологов.

УДК 577.1: 616.831 – 018.83  
ББК 28.05

ISBN 978-985-595-547-5

© Лелевич В. В., 2021  
© ГрГМУ, 2021

## Список сокращений

АДФ	- аденозиндифосфорная кислота
АМФ	- аденозинмонофосфорная кислота
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота
АХ	- ацетилхолин
АХЭ	- ацетилхолинэстераза
БА	- болезнь Альцгеймера
ГАМК	- гаммааминомасляная кислота
ГАМК-Т	- ГАМК-трансаминаза
ГДК	- глутаматдекарбоксилаза
ГК	- гексокиназа
Г-6-Ф	- глюкозо-6-фосфат
ГМФ	- гуанозинмонофосфат
ГТФ	- гуанозинтрифосфат
ГОМК	- гаммаоксимасляная кислота
ГЭБ	- гемато-энцефалический барьер
ДА	- дофамин
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	- диоксифенилаланин
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЦДГ	- изоцитратдегидрогеназа
КОМТ	- катехолоксиметилтрансфераза
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
LSD	- диэтиламид лизергиновой кислоты
МАО	- моноаминооксидаза
НА	- норадреналин
НАД <sup>+</sup>	- никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДФ	- никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный
НП	- нейропептиды
НРФ	- нервно-ростовой фактор
НСБ	- нейроспецифические белки
НФ	- нейрофизины
ПАВ	- психоактивные вещества
ПИН	- потребление инверсионных наркотиков
ПНС	- периферическая нервная система
ПОЛ	- перекисное окисление липидов

ПДК	- пируватдегидрогеназный комплекс
Пре-СМ	- пресинаптическая мембрана
Пост-СМ	- постсинаптическая мембрана
ПФП	- пентозофосфатный путь
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РП	- регуляторные пептиды
СЖ	- спинномозговая жидкость
СП	- синаптические пузырьки
Ст	- серотонин
ТДФ	- тиаминдифосфат
Фр-6-ф	- фруктозо-6-фосфат
Фр-1,6-ф	- фруктозо-1,6-дифосфат
ФФК	- фосфофруктокиназа
ХАТ	- холинацетилтрансфераза
ЦНС	- центральная нервная система
ЦТК	- цикл трикарбоновых кислот
ЩУК	- щавелевоуксусная кислота

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ НЕЙРОБИОЛОГИИ И НЕЙРОХИМИИ ...	9
ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ МОРФОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И МЕТАБОЛИЗМА НЕРВНОЙ ТКАНИ .....	19
2.1. Нейрон.....	19
2.2. Характеристика клеток глии.....	28
2.3. Гемато-энцефалический барьер (гэб) .....	34
2.4. Миелин .....	37
2.5. Общие особенности состава и метаболизма нервной ткани .....	45
ГЛАВА 3. СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ.....	49
ГЛАВА 4. НЕЙРОПЕПТИДЫ.....	65
ГЛАВА 5. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ ...	75
ГЛАВА 6. БЕЛКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	81
ГЛАВА 7. УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ .....	102
7.1. Энергетический обмен в нервной ткани .....	102
7.2. Углеводный обмен в головном мозге .....	115
ГЛАВА 8. ЛИПИДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ИХ МЕТАБОЛИЗМА.....	125
ГЛАВА 9. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ.....	138
ГЛАВА 10. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОВЕДЕНИЕ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА.....	163

ГЛАВА 11. СИНАПСЫ. МЕХАНИЗМ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ .....	177
ГЛАВА 12. СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ .....	197
ГЛАВА 13. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАМЯТИ .....	208
ГЛАВА 14. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОНЕЙРОХИМИИ.	232

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Со времени выхода в свет первого издания учебного пособия прошло более 10 лет. За этот период нейрохимия обогатилась целым рядом новых сведений о химическом составе нервной ткани, в первую очередь головного мозга, более глубоким понимании некоторых функциональных процессов в нейронах, нейроспецифических особенностях метаболизма. Этим обусловлена подготовка второго издания данного пособия.

Биохимия нервной системы, являясь одним из важнейших разделов современной биохимии, в последние десятилетия развивается достаточно интенсивно. Этому способствуют, прежде всего, современный уровень развития биохимических исследований, как в экспериментальном, так и в методическом отношении, успехи молекулярной биологии, цитохимии нейрофизиологии, психофармакологии и других научных направлений. На динамичное развитие нейрохимии большое влияние оказали такие факторы, как широкое применение разнообразных нейротропных, психотропных, наркотических и других препаратов, повышение частоты неврологических заболеваний и психических расстройств. Кроме того, в связи со значительным увеличением потока информации и повышением интеллектуальной деятельности современного человека в настоящее время приобретает важное значение изучение биохимических основ памяти, обучения, метаболического обеспечения эффективного функционирования головного мозга. В связи с этим понимание биохимических аспектов функционирования нервной ткани в норме и при патологических состояниях приобретает особую значимость и актуальность.

В учебных программах по биологической химии для студентов различных факультетов имеется раздел «Биохимия нервной системы». На медико-психологическом факультете этот раздел значительно увеличен, что требует соответствующего методического обеспечения.

Данное издание восполняет дефицит учебной литературы по биохимии нервной системы и призвано улучшить подготовку студентов медицинских вузов.

Объем 2-го издания данного пособия увеличен до 14 глав с введением ряда новых блоков информации. Изложены разделы статической и динамической биохимии нервной системы – характеристика и метаболизм белков, углеводов, липидов. Наряду с этим в отдельные главы выделена информация о характеристике нейропептидов и нуклеиновых кислот, работе синаптического аппарата, нейрохимических основах памяти, характеристике спинно-мозговой жидкости, некоторых аспектах патонейрохимии. Надеюсь, что представленный материал поможет студентам повысить уровень подготовки по биохимии нервной системы и позволит использовать полученную информацию при изучении медико-биологических и клинических дисциплин.

*Профессор В.В. Лелевич*

## ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ НЕЙРОБИОЛОГИИ И НЕЙРОХИМИИ

Человеческий мозг – это, может быть, самая сложная из всех известных живых структур. Нервной системе и, в первую очередь, головному мозгу принадлежит важнейшая роль в координации поведенческих, биохимических, физиологических процессов в организме. С помощью нервной системы организм воспринимает изменения внешней среды и на них реагирует. Головной мозг является основным орудием познавательной деятельности человека и вопрос, как же работает человеческий мозг, – остается одним из центральных в науке.

За последние несколько десятилетий изучение организации и деятельности мозга продвигалось ускоренными темпами. В этот период удалось найти методы, с помощью которых можно выявлять взаимоотношения между различными структурами мозга. Начали выясняться и некоторые из головных механизмов, регулирующих активность механизмов мыслящего мозга. Поскольку в таких исследованиях участвовало множество ученых, исходивших из исходных концепций, результаты каждого из них оказались полезными и для других, и это обеспечило быстрый прогресс.

Достигнутые успехи в понимании структуры и функции мозга означают, что некоторые из сложных мозговых функций, например, память, сегодня можно изучать способами, прежде недоступными. Теперь исследователь не просто выясняет, насколько хорошо запоминает что-либо человек или подопытное животное, но и может изучить специфические изменения в работе нервных клеток мозга, происходящие при этом. Подобные достижения позволили некоторым ученым прийти к выводу, что мы начинаем проникать в извечную тайну, связанную с понятием «мышление» или «разум».

Однако ни одну из «мыслительных» операций до сих пор не удалось прямо связать с какой-то специфической частью мозга. Поэтому рассуждения о физических основах мышления сохраняют выраженный философский оттенок.

Мы, возможно, и начинаем видеть, как некоторые мозговые структуры реагируют на сигналы из внешнего мира, могут возбуждать в бесчисленных нервных сетях мозга процессы, запускающие ту или иную форму поведения. Но как от этого перепрыгнуть к пониманию процессов, обуславливающих мыслительные акты – решение математических задач, сочинение стихов и т. д.?

Ряд ученых считает, что наше понимание мозга настолько примитивно, что мы еще как следует не знаем, есть ли вообще смысл в подобном сравнении. Тем не менее, в этой области достигнуты важные успехи, особенно в результате изучения отдельной нервной клетки и составляющих ее молекул. Здесь, по крайней мере, может быть выделено несколько простых общих принципов, на основе которых должно строиться любое объяснение работы всей многоклеточной системы. В самом деле – мозг в целом остается самым таинственным органом нашего тела, хотя свойства отдельных нейронов изучены лучше, чем свойства любых других клеток. Исходя из этих свойств, уже начинают объяснять действие малых частей огромной системы в целом организме.

Греческий врач **Гален** (II век нашей эры) одним из первых анатомировал мозг человека и животных. Главным техническим достижением его времени были водопровод и канализация, основанные на принципах механики жидкостей. Поэтому не случайным можно считать убеждение Галена, что в мозге важную роль играет не само его вещество, а заполненные жидкостью полости. Сегодня эти полости известны как система мозговых желудочков, а содержащаяся в них жидкость – как цереброспинальная (спинномозговая) жидкость. Гален считал, что все физические функции тела, состояние здоровья и болезни зависят от распределения 4 жидкостей организма – крови, флегмы (слизи), черной желчи и желтой желчи. Каждая из них имеет специальную функцию: кровь поддерживает жизнедеятельный дух животного, флегма вызывает вялость; черная желчь обуславливает меланхолию, желтая – гнев. Представления Галена так глубоко проникли в научную мысль Запада, что на протяжении почти полутора тысяч лет роль этих

основных жидкостей в функционировании мозга и других органов по существу не подвергалась сомнению.

И только в 17 веке в связи с «промышленной революцией» ускорились темпы научных открытий.

В 19 веке были изобретены два метода, до сих пор сохранившие огромное значение для исследования нервной системы. Благодаря развитию технических средств ведения войны и росту числа жертв, медики смогли определять точную локализацию повреждений мозга у солдат с не смертельными ранениями головы. Клинические наблюдения позволяют связать определенные неврологические и психические нарушения с повреждением определенных участков мозга, по-прежнему служат основным источником важнейшей информации. Этот же подход применяется и в экспериментах на мозге животных, для локализации таких функций, как движение конечностей, реакция на прикосновение и др.

### **Основные исследовательские подходы в изучении деятельности нервной системы**

1. Связь определенных неврологических и психических нарушений с повреждениями локальных участков мозга.
2. Электростимуляция отдельных областей мозга для выяснения их функциональной специализации.
3. Микроскопический анализ нервной системы (Гольджи, Рамон-и-Кахал).

Австрийский анатом **Франц Галль** (1758-1828 г.) сделал ещё один шаг в вопросе о локализации сенсорных (чувствительных) и моторных (двигательных) зон мозга. Он предполагал, что все умственные способности человека – от таких общих и очевидных, как речь или способность к целенаправленным движениям, до более специальных, как праворукость, остроумие и др. – могут быть определены по расположению шишек на черепе, лежащих над соответствующими участками мозга. Эта сегодня уже исчезнувшая наука, названная френологией, вскоре потеряла свою популярность. Аналогическая стратегия в изучении мозга

животных, однако, оказалась более полезной. Как считали её сторонники, функцию, за которую ответственна та или иная область мозга, можно выявить, если посмотреть, что произойдёт при электрическом раздражении данной области. К концу 19 века эти два исследовательских подхода – изучение последствий повреждения мозга и метод электростимуляции – позволили специалистам приступить к оценке функциональной роли важнейших отделов мозга.

Дальнейший прогресс был связан с детальным анализом строения мозга, в первую очередь с успехами ранних исследований по микроструктуре, проведёнными английским анатомом Аугустом фон Валлером. Он разработал химический метод, позволяющий выделять пучки отмирающих центральных нервных волокон (так называемая валлеровская дегенерация). Окрашивание по этому методу помогло установить, что длинные волокна, образующие периферические нервы, – это отростки клеток, находящихся внутри головного и спинного мозга.

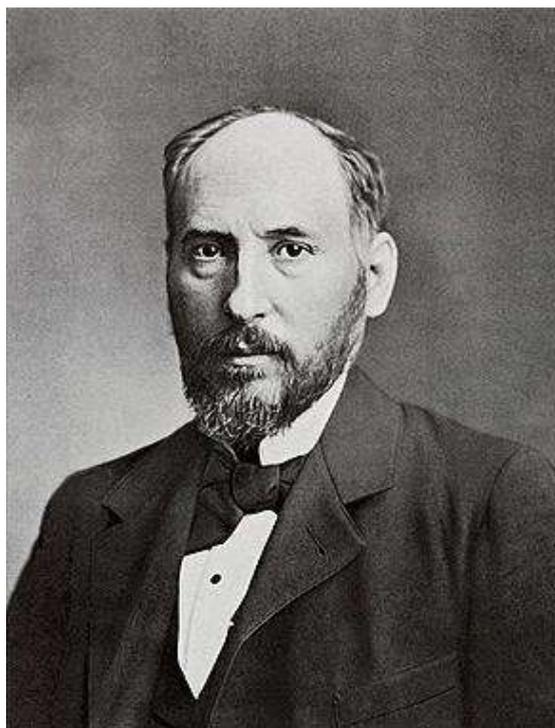
Вскоре после этого интенсивное применение улучшенных методов окраски итальянцем Эмилио Гольджи и испанцем Сантьяго Рамон-и-Кахалом показало, что в структурах можно выделить клетки двух основных типов – нейроны и нейроглию. С тех пор микроскопический анализ мозга и его частей стал третьим важнейшим инструментом в стандартном наборе исследований.

Гольджи изобрёл метод, при котором одновременно окрашивается, по-видимому, в случайном порядке, лишь очень малая доля всех клеток данного участка, но зато эти клетки окрашиваются целиком. При хорошо выполненном окрашивании по Гольджи вместо невразумительной мази на препарате видны лишь несколько нейронов, но каждый из них полностью, со всеми своими ветвями. Доныне никто не знает, как и почему срабатывает метод Гольджи, окрашивая полностью одну из 100 клеток и совершенно не затрагивая все остальные.

Головной мозг – это шкатулка, до краёв заполненная остроумными решениями огромного множества задач.



**Э. Гольджи (1844-1926)**



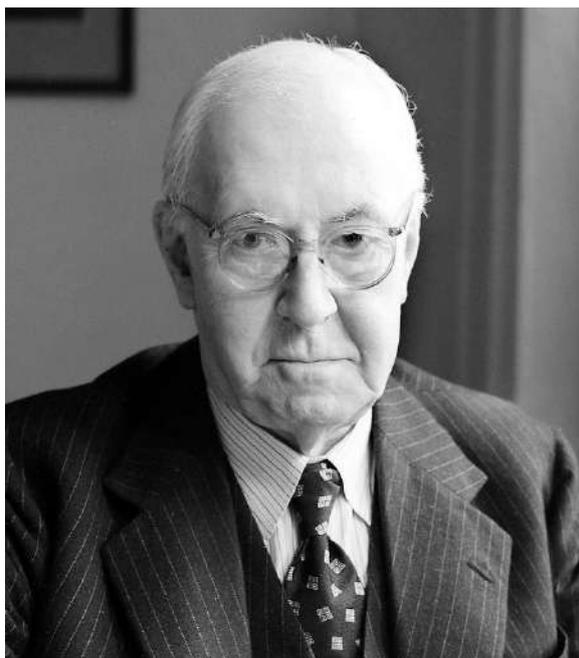
**С. Рамон-и-Кахал (1852-1934)**

**Э. Гольджи (1844-1926)** – дал ключ к микроскопическому исследованию нервной системы, разработав (1875 г.) метод избирательного окрашивания нервной ткани, при котором в одном участке одновременно окрашивается лишь небольшая доля клеток, но зато полностью.

**С. Рамон-и-Кахал (1852-1934)** – посвятил свою жизнь тщательному изучению при помощи метода Гольджи буквально всех частей нервной системы множества животных.

Признанием трудов Гольджи и Рамон-и-Кахала по изучению строения нервной системы являлось присуждение им в 1906г. Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Когда выяснилось, что ткани мозга состоят из отдельных клеток, соединённых между собой отростками, возник вопрос – каким образом совместная работа клеток обеспечивает функционирование мозга в целом? На протяжении десятилетий ожесточённые споры вызывали вопрос о способе передачи возбуждения между нейронами – электрическим или химическим путём? К середине 1920-х годов большинство учёных склонялись к точке зрения, что возбуждение мышц, регуляция сердечного ритма и других паренхиматозных органов – это результат



**Генри Дейл (1875-1968)**



**Отто Лёви (1873-1961)**

воздействия химических сигналов, возникающих в нервах. Решающее подтверждение гипотезы о химической передаче сделал английский фармаколог **Генри Дейл (1875-1968)** и английский биолог **Отто Лёви (1873-1961)**. Эти открытия привели к использованию четвёртой исследовательской стратегии: на нервы и мышцы стали непосредственно воздействовать различными химическими и синтетическими препаратами, чтобы сравнить полученный эффект с тем, который производит возбуждённый нерв. Хотя теория химической передачи рассматривалась как единственно возможное достаточное объяснение реакций на нервные сигналы, установить ведущую роль этого механизма в связях между нейронами мозга и в некоторых других местах тела оказалось гораздо труднее.

Все нормальные функции здорового мозга и все их патологические нарушения, какими бы сложными они не были можно, в конечном счёте, объяснить исходя из свойств основных структурных компонентов мозга. Это положение часто называют центральной догмой нейробиологии. В основе всего, что делает мозг (функционирует ли он нормально или нет) лежат события, происходящие в определённых частях мозга.

Из основной концепции нейробиологии следует 2 важных тезиса:

1. Нервная система действует в пределах всего организма. Она ответственна за:

- а) возможность воспринимать окружающий мир и реагировать на него;
- б) координацию функций других органов;
- в) за хранение, упорядочение и извлечение информации о прошлом опыте.

**Нервная система состоит из двух видов:**

а) **ЦНС** – включающей головной и спинной мозг, которые помещаются во внутренних полостях черепа и позвоночника;

б) **периферической нервной системы (ПНС)** – состоящей из периферических нервов, а также двух других подсистем – вегетативной нервной системы, регулирующей функцию внутренних органов, и диффузной нервной системы кишечника, управляющей деятельностью пищеварительного тракта.

2. Отдельные функции нервной системы осуществляются ее подсистемами, организованные в соответствии со своим назначением. Соотношение частей внутри каждой системы легче всего объяснить, пользуясь понятиями ранга или иерархии. Представить себе характер этой иерархии, возможно, сравнение с лифтом в многоэтажном здании. Чтобы подняться с 1 этажа на 3, нужно проехать мимо 2 этажа. Если здание – это нервная система, а этаж – тот или иной отдел мозга, то тем выше этот этаж, тем сложнее, хотя и не обязательно более «возвышенные» функции он выполняет. Процесс переработки информации тоже носит иерархический характер: она поступает из «нижних» отделов периферической нервной системы и спинного мозга в «высшие», такие как кора больших полушарий. Зная, что активность одного уровня оказывает возбуждающее влияние на другой уровень, а также определив ряд имеющихся связей внутри иерархической системы, можно отчасти понять действия, выполняемые на каждом уровне. Однако современное состояние наших знаний не позволяет объяснить эти процессы во всех деталях.

За последние десятилетия благодаря новейшим эффективным методам нейробиология существенно продвинулась вперед. Успехи достигнуты благодаря усовершенствованным химическим методикам и лучшему пониманию того, как различные вещества воспринимаются нейронами и передаются в обоих направлениях вдоль нервных волокон. Типичным примером может служить **радиоавтография**. Радиоактивное вещество вводится в ту или иную структуру мозга. Тела клеток поглощают его, пересылают по своим аксонам, и оно накапливается в их окончаниях. Если затем приготовить срез ткани мозга, наложить его на фотоэмульсию и исследовать под микроскопом расположение проявленных зерен серебра, удастся выявить «места назначения» аксонов.

В середине 70-х годов Л. Соколов (L. Sokoloff) из Национального института охраны психического здоровья США разработал оригинальную методику. Глюкоза служит основным «топливом» для нейронов, и в активном состоянии клетки потребляют больше глюкозы, чем в покое. Меченная дезоксиглюкоза усваивается клетками, как если бы это была глюкоза. Она расщепляется, как глюкоза, но продукт первого этапа ее метаболизма не подвергается дальнейшим превращениям. Не имея возможности поэтому выйти из клетки, этот продукт скапливается в ней, и степень радиоактивности в определенных клетках указывает на их функциональную активность.

В конце 70-х годов была разработана новая методика – **позитронноэмиссионная томография**, которая позволяет обнаружить с помощью наружных датчиков присутствие дезоксиглюкозы или другого вещества, меченного радиоактивными изотопами, использующими позитроны. Эта методика делает возможным картирование активных структур мозга *in vivo* у лабораторных животных или человека.

Биохимия нервной системы или как её часто называют, **НЕЙРОХИМИЯ** является важным разделом современной биохимии. Как и всё нейробиологическое направление нейробиология в последнее время развивается особенно интенсивно. Этому способствуют такие факторы, как исключительно широкое применение разнообразных психофармакологических,

наркотических и других веществ, повышение числа психоневрологических заболеваний, включая генетические, в основе которых лежат глубокие нарушения биохимических процессов в нервной ткани. Кроме того, в связи с увеличением потока информации и повышением интеллектуальной деятельности человека в настоящее время приобретают исключительное значение исследования, посвящённые изучению биохимических основ памяти, обучению, оптимальных биохимических условий эффективного функционирования головного мозга и т.д. Поэтому знание биохимических основ нервной деятельности приобретает особую значимость и актуальность.

Г.Е. Владимиров (1901-1960г.) заведовал кафедрой биохимии в Ленинградском государственном университете и лабораторией биохимии нервной системы в Институте физиологии им. И.П. Павлова АН СССР. Одним из первых в СССР применил метод радиоактивных изотопов для изучения взаимосвязи функционального состояния и скорости обменных процессов в мозге.



**М. И. Прохорова (1901-1993)**



**И. П. Ашмарин (1925-2007)**

М.И. Прохорова (1901-1993) профессор кафедры биохимии Ленинградского государственного университета. По ее

инициативе в 1961 г. в Ленинградском университете была организована специальная лаборатория биохимии нервной системы. Ее методические подходы позволили получить новые фундаментальные данные об углеводном, липидном и энергетическом метаболизме головного мозга. М.И. Прохоровой подготовлено одно из первых учебных пособий по нейрохимии (Л., Изд-во Ленинградского университета, 1979 г.).

И.П. Ашмарин (1925-2007), академик РАМН, заведующий кафедрой физиологии человека и животных МГУ. Автор учебника «Нейрохимия» для биологических и медицинских вузов (Москва, 1996 г.).

Бунятян Г.Х. (1907-1981), советский и армянский биохимик, директор Института Биохимии АН Армянской ССР. Основные работы посвящены функциональной биохимии головного мозга. Показал роль гамма-аминомасляной кислоты в процессах обмена углеводов и аминокислот, обнаружил в мозге новые медь-содержащие белки.

А.В. Палладин (1885-1972 г.), советский биохимик, академик АН СССР. Им были выявлены биохимические различия функционально отличных отделов центральной нервной системы, проведены исследования биохимических процессов в головном мозге при различных функциональных состояниях – возбуждении и торможении.

Международное нейрохимическое общество было организовано в 1965 г. В последнее время систематически проводятся Международные нейрохимические конгрессы и конференции. В СССР первая всесоюзная конференция, посвящённая биохимии нервной системы, была проведена в 1953г., издано ряд монографий по нейрохимии.

**Основными вопросами биохимии нервной системы являются следующие:**

- какова природа возбуждения;
- механизм проведения возбуждения по аксону;
- молекулярные основы синаптической передачи;
- каким образом химический состав и организация метаболизма в нервной ткани обеспечивают все её сложнейшие функции?
- молекулярные механизмы памяти, обучения и мышления.

## ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ МОРФОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И МЕТАБОЛИЗМА НЕРВНОЙ ТКАНИ

Нервная система представляет собой исключительно сложную, гетерогенную и при этом уникальную систему, как в структурно-морфологическом, так и в функциональном отношении. Одной из важнейших функций ЦНС является её регулирующая и интегрирующая роль по отношению к биохимическим процессам, происходящим в целостном организме человека и животных. Этим в значительной мере и определяются специфические особенности состава и метаболизма, происходящего в нервной ткани, а также наличие в нервной системе сложных компенсаторных и регуляторных механизмов.

Нервная ткань состоит из нескольких типов клеток. Нейроны являются основными строительными блоками мозга.

### 2.1. Нейрон

**Нейрон** – это нервная клетка со всеми её отростками. Она специализирована в такой степени, что способна принимать определённые формы сигналов, отвечать специальными сигналами, проводить раздражение и в то же время создавать специфические функциональные контакты с другими нейронами, эффекторами и рецепторами.

Нейроны, или нервные клетки, являются строительными блоками мозга. Хотя они имеют те же самые гены, то же самое общее строение и тот же самый биохимический аппарат, что и другие клетки, они обладают и уникальными особенностями, которые делают функцию мозга совершенно отличной от функции, скажем, печени. Важными особенностями нейронов являются характерная форма, способность наружной мембраны генерировать нервные импульсы и наличие уникальной структуры, синапса, служащего для передачи информации от одного нейрона другому.

Полагают, что мозг человека состоит из  $10^{11}$  нейронов: это приблизительно столько же, сколько звезд в нашей Галактике. Не найдется и двух нейронов, одинаковых по виду. Несмотря на это, их формы обычно укладываются в небольшое число широких категорий, и большинству нейронов присущи определенные структурные особенности, позволяющие выделить три области клетки: клеточное тело, дендриты и аксон. Тело содержит ядро и биохимический аппарат синтеза ферментов и других молекул, необходимых для жизнедеятельности клетки. Обычно тело нейрона имеет приблизительно сферическую или пирамидальную форму. Дендриты представляют собой тонкие трубчатые выросты, которые многократно делятся и образуют ветвистое дерево вокруг тела клетки. Они создают ту основную физическую поверхность, на которую поступают идущие к данному нейрону сигналы. Аксон тянется далеко от тела клетки и служит той линией связи, по которой сигналы, генерируемые в теле данной клетки, могут передаваться на большие расстояния в другие части мозга и остальной нервной системы. Аксон отличается от дендритов как по строению, так и по свойствам своей наружной мембраны. Большинство аксонов длиннее и тоньше дендритов и имеет отличный от них характер ветвления: если отростки дендритов в основном группируются вокруг клеточного тела, то отростки аксонов располагаются на конце волокна, в том месте, где аксон взаимодействует с другими нейронами.

Различают несколько классификаций нейронов. Исходя из функций, детерминированных анатомическим расположением, различают:

1. **Чувствительные нейроны** (к ним относятся первичные рецепторные нейроны).

2. **Интернуциальные нейроны** (интернейроны) – их различают несколько типов исходя из способа подключения их нейритов (аксонов) к определённым отделам ЦНС.

3. **Двигательные нейроны** (мотонейроны).

С точки зрения химической характеристики веществ, выделяемых нейронами, их можно разделить на:

1. Пептидергические (нейросекреторные).

2. Холинергические.

3. Норадренергические.

- 4. Дофаминергические.
- 5. Серотонинергические и т.д.

По количеству отростков различают униполярные нейроны, имеющие только аксон (у высших животных и человека обычно не встречаются), биполярные нейроны, имеющие аксон и один дендрит, и мультиполярные нейроны, имеющие аксон и много дендритов. Большинство нейронов мультиполярны.

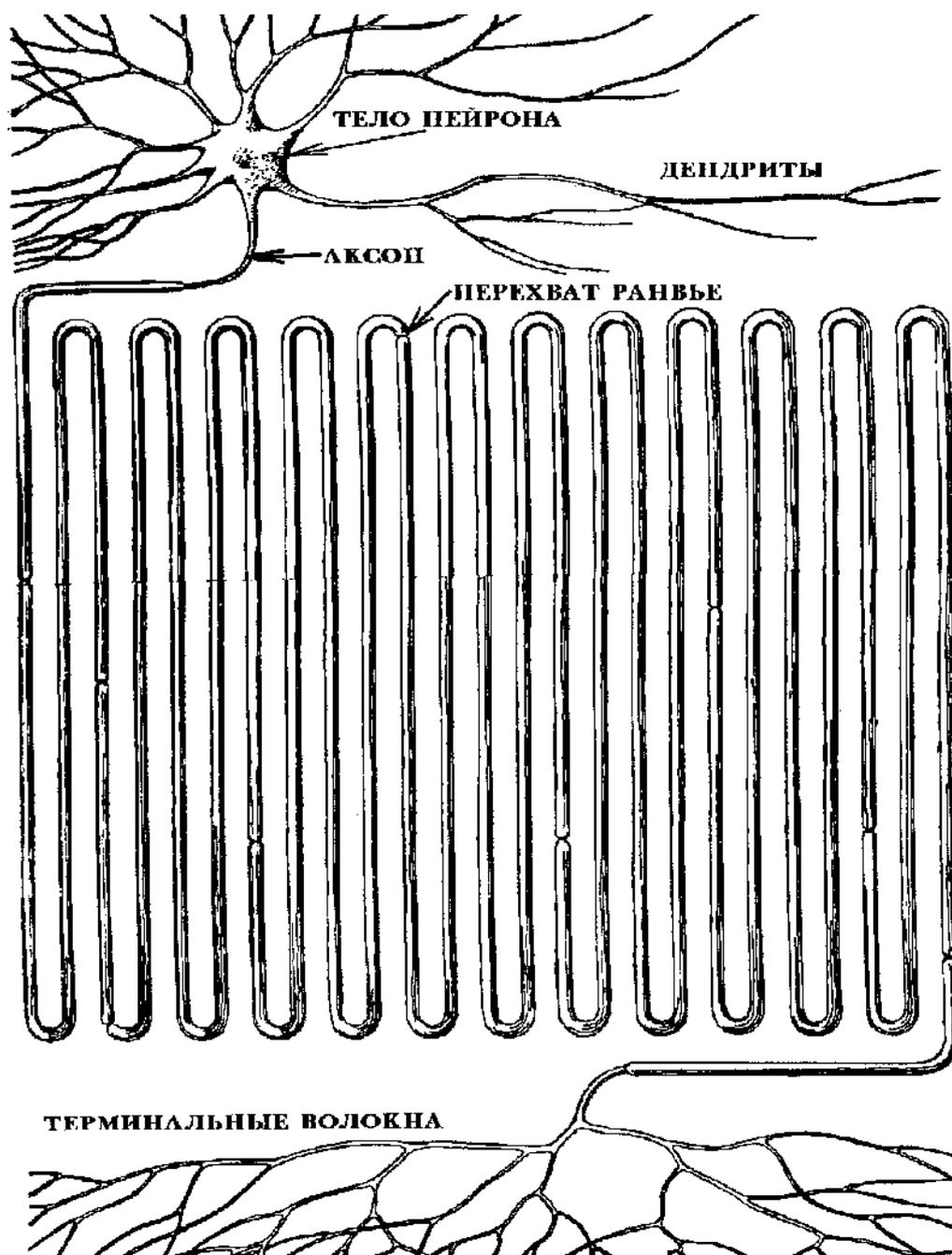


Рисунок 2.1. – Строение нейрона

В каждом нейроне различают несколько участков:

**1. Дендритическая зона** – является рецепторной областью нейрона.

**2. Инициальный сегмент** – в котором возникает возбуждение (потенциал действия).

**3. Аксон (нейрит)** – проводит из дендритической зоны раздражение уже с модулированными частотами.

**Телодендрион** – представляет собой главный выходной участок, приспособленный для освобождения синаптических медиаторов или для нейросекреции.

Несмотря на большое множество вариантов структур нейронов из различных отделов и зон мозга их формы укладываются в небольшое число широких категорий и большинству присущи определённые структурные особенности.

Характерным признаком жизни, как в растительном, так и в животном мире является движение цитоплазмы внутри клеток. Принимая во внимание особенности формы нейрона, этот процесс имеет здесь особое значение для обеспечения функциональной активности. Для поддержания жизнеспособности как аксоплазмы, так и дендритов, объём которых может достигать значительных размеров, существуют два механизма (Schlote, 1970):

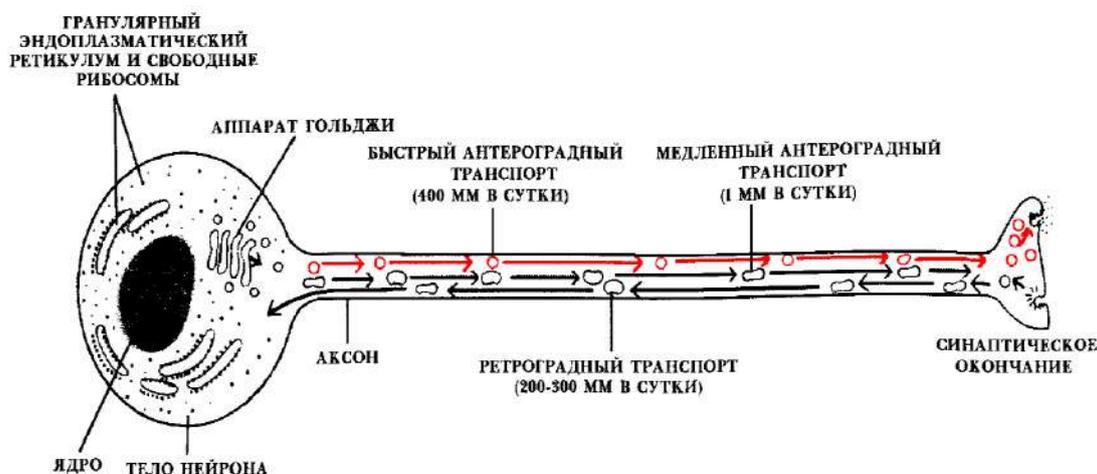
**1. Трансверзальный транспорт веществ** – обмен веществ из внеклеточного пространства. В основе служит для обеспечения энергетического метаболизма нейроплазмы.

**2. Лонгитудинальный транспорт** – непрерывный обмен веществ между телом и отростками нейрона, касается, главным образом, репродукции нейроплазмы.

Предположения о продольном передвижении веществ по нерву существовали уже давно, но впервые экспериментальные доказательства этого явления дали Young (1937) и Weiss (1943). Подтверждениями существования нейроплазматического потока являются:

- транспорт нейросекреторного материала;
- скопление аксоплазмы по обе стороны сдавления нерва и наоборот, утончение волокна за сдавленным местом;

- проксимодистальный градиент концентрации веществ и активных энзимов или количество митохондрий на всей протяженности нейрона;
- раннее наступление изменений в проксимальной части дистальной культы после пересечения аксона;
- применение меченных веществ. Используются как флуоресцирующие и энзиматические (пероксидаза) трассеры, так и изотопы меченных предшественников.



**Рисунок 2.2. – Схема потоков аксонального транспорта**

С помощью аутодиографических методов было показано движение цитоплазмы в дендридах. Но, в отличие от аксона, здесь наблюдается отчётливый соматофугальный градиент, снижающийся с увеличением расстояния от перикариона. Данный факт объясняется тем, что переносимый протеин направляется как в аксонах, так и в дендридах прежде всего к синаптическим мембранам, которых у дендритов гораздо больше.

Нейроплазматическое движение выполняет несколько важных функций:

#### **Функции аксонального плазматического тока**

1. Непрерывное возмещение составных частей нейрона в норме и при патологии.
2. Освобождение веществ из нейрона в связи с синаптическим переносом, его трофическими или другими функциями.

3. Транспорт трофических веществ из целевого органа в тело нейрона.

4. Передача метаболической информации между отдельными участками нейрона.

**В быстром антероградном транспорте участвуют:**

- митохондрии;
- синаптические пузырьки;
- лизосомы (частично);
- структурные белки (пресинаптических мембран, синаптических пузырьков и митохондрий);
- гликопротеины;
- нейроспецифический сиалогликопротеин GP- 350;
- свободные аминокислоты (частично);
- гликозаминогликаны;
- липиды;
- нуклеотиды.

**В медленном антероградном транспорте участвуют:**

- нейрофиламенты, микротрубочки и растворимые белки, гликопротеины, входящие в их структуру;
- растворимые белки аксоплазмы;
- гликопротеины.

40-50% белков, мигрирующих с медленным аксотокком, являются растворимыми, остальные связаны с цитоплазматическими волокнами.

85% белков, движущихся с быстрым аксотокком, связаны с “текущими” органеллами, остальные являются растворимыми.

Основная роль медленного аксотока – поставка молекул и структур, входящих в транспортную систему цитоплазматических нитей, т.е. медленный аксоток “работает” на быстрый.

С медленным аксотокком движутся в основном цитоплазматические волокна (микротрубочки и нейрофиламенты) и растворимые белки, гликопротеины,

входящие в их структуры, а также растворимые белки аксоплазмы, митохондрий и частично синаптических пузырьков и незернистой части.

Гликозаминогликаны, липиды, нуклеотиды мигрируют с быстрым аксотоком. С быстрым аксотоком мигрируют органеллы (синаптические пузырьки, митохондрии, частично лизосомы и ферменты незернистой цитоплазматической сети), а также структурные белки, главным образом активной зоны пресинаптических мембран, белки, входящие в состав синаптических пузырьков и частично в синаптические митохондрии, микротрубочки и нейрофиламенты. С быстрым аксотоком мигрирует нейроспецифический кислый сиалогликопротеин GP-350.

Нейроспецифические белки, такие как белок 14-3-2, белок S-100, мигрирует с медленным аксотоком.

Свободные аминокислоты мигрируют как с медленным, так и с быстрым аксотоком.

Не мигрирует с аксотоком – ядерный материал, ДНК и цитоплазматические рибосомы.

Обратный, т.е. ретроградный аксоток был открыт в 1963г. Lubinska. По её данным объём прямого аксотока превышает объём обратного.

Роль обратного аксотока заключается в удалении из терминалей продуктов обмена, регуляции метаболизма и скорости транспорта веществ по аксону, в осуществлении обратных связей от пост- и пресинаптических структур к центру исполнительного аксона, в регуляции процессов дегенерации и регенерации нервов.

В регенерирующем нейроне повышенный синтез белков направлен на обновление структурных белков цитоплазматических волокон за счёт снижения синтеза других белков. Большая роль в регуляции аксотока в условиях регенерации играет нервно-ростовой фактор (НРФ). НРФ увеличивает скорость быстрого аксотока белков.

Мощность аксотока определяется уровнем обмена в теле нейрона, а также состоянием локального синтеза макромолекул и интенсивностью бионергетических процессов непосредственно в аксонах. Ингибиторы энергетических процессов тормозят прямой

аксоток в большей степени, чем обратный. Энергетическое обеспечение аксотока осуществляется совокупностью процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза в аксоплазме.

### **Механизм аксотока**

Нейрофиламенты и микротрубочки, характерные для аксонов (и дендридов) цитоплазматические волокна, впервые описал Schmitt (1957).

**Нейрофиламенты** представляют собой трубчатые структуры диаметром до 7 – 10 нм (толщина стенки 3 нм), ориентированные вдоль оси аксона, они расположены параллельно друг другу, не прерываются в аксоне и переходят через перехваты Ранвье. От стенки филаментов в радиальных направлениях отходят короткие палочкообразные выступы. Каждый нейрофиламент представляет собой спирально скрученную нить, состоящую из глобулярных белковых субъединиц.

**Микротрубочки** – структуры диаметром 20 – 26 нм, толщина стенки их составляет 5 – 6 нм. В центре трубочки может находиться тонкая филаментозная нить. Плотная стенка микротрубочки состоит из 10 – 13 спирально скрученных филаментозных нитей диаметром 3 – 4 нм. В состав микротрубочек входят глобулярные белковые субъединицы – тубулин. Микротрубочки, как и нейрофиламенты, располагаются параллельно и составляют пространственный каркас аксона.

Микротрубочки и нейрофиламенты обладают сократительными свойствами. С микротрубочками связан быстрый аксоток органелл, а с нейрофиламентами – медленный аксоток веществ.

Транспортную функцию в нитях аксоплазмы выполняет система АТФ – АТФаза – сократительный белок, регулируемая двухвалентными ионами, особенно  $Ca^{2+}$ .

Считается, что медленный аксоток – это пассивный, а быстрый аксоток – активный транспорт органелл и веществ по аксону.

### **Факторы, лимитирующие скорость и объём аксотока:**

1. Состояние синтеза мигрирующего материала.
2. Скорость новообразования микротрубочек и нейрофиламентов в теле нейрона в аксоплазме.
3. Влияние веществ (местных анестетиков, нервно-ростового фактора) непосредственно на систему сократительных нитей аксоплазмы.
4. Состояние биоэнергетических процессов в теле нейрона и аксоплазме.

Если учесть большую мощность аксотока, то возникает вопрос, куда исчезает вся масса веществ, поступающих в нервные окончания, и почему они «не лопаются».

Поступающие в терминали белки могут расходоваться:

1. В процессах «функционального старения» (часть отростков утрачивается при старении организма, необходимо их восстановление).
2. На гидролиз части поступивших белков пептидазами и вовлечение аминокислот в локальный синтез.
3. При трансформации сложных белков из простых.
4. В ходе синаптической передачи.

Для такого длинного и тонкого отростка, как аксон, толщина которого может составлять лишь миллионную долю его длины, всегда существует опасность повреждения. Нейрону необходима какая-то внутренняя структура, обеспечивающая прочность, и такую структуру образуют нейрофиламенты и микротрубочки, пронизывающие цитоплазму практически всех отростков нервной клетки.

Цитоскелет нейрона важен в двух отношениях: он не только служит механической опорой, но и играет решающую роль в химической интеграции клетки, чрезвычайно удлинённая форма которой создаёт серьёзные проблемы внутренней связи. Например, белки необходимые на всём протяжении аксона и дендритов, синтезируются в ядре, которое может быть удалено на целый метр от места, где требуется белок. В условиях пассивной диффузии среднему по размеру белку для преодоления расстояния в один метр понадобилось бы 50 лет. Следовательно, нейрону необходимы активные механизмы аксонального транспорта.

В аксоне можно видеть пузырьки разнообразных размеров и формы, и если аксон пережать, скопление пузырьков происходит с обеих сторон от пережатого участка. Значит, имеет место как anterogradный транспорт от тела клетки на периферию, так и обратный, или retrogradный транспорт от окончания аксона к телу клетки.

«Возвращающиеся» пузырьки обычно крупнее таковых, переносимых от тела нейрона, и содержат остатки разрушенных структур, предназначенных для расщепления в лизосомах. В них часто содержатся такие молекулы, поглощенные окончанием аксона из внеклеточной среды путём эндоцитоза.

Передвижение по аксону пузырьков, переносящих липиды, гликопротеины мембран и материал для секреции, составляют быстрый аксональный транспорт. Кроме того, имеется медленный аксональный транспорт, в процессе которого перемещаются сами по себе белки цитоскелета, непрерывно выходящие из тела клетки и ферменты цитозоля. Тубулин и белки нейрофиламентов движутся со скоростью  $\approx 1$  мм в сутки, что примерно соответствует скорости, с которой удлиняются микротрубочки путём присоединения тубулиновых мономеров в других структурах, таких как митотическое веретено. Подобные механизмы медленного и быстрого транспорта свойственны и дендритам.

## 2.2. Характеристика клеток глии

Вторым большим типом клеток нервной ткани является глия. Нейроглия – система клеток, непосредственно окружающих нервные клетки головного и спинного мозга и прямо не участвующих в специфической функции нервной ткани.

Термин глия (впервые с греческого означает «связующее») ввёл Вирхов. Однако он описал в основном те элементы, которые позже были названы астроглией. Наименование «глия» было потом перенесено и на другие, позже открытые клетки нервной ткани, которые не имели характера нейронов.

**Глия центральной нервной системы.** Клетки глии ЦНС делятся на макроглию (глиоциты) и микроглию.

К **макроглии** относятся эпендимоциты, астроциты и олигодендроциты.

*Эпендимоциты* выстилают стенки внутренней полости желудочков головного мозга и центральный канал спинного мозга. Это клетки цилиндрической формы. Они образуют слой эпителиального типа. Между соседними клетками имеются пояски сцепления, пространство между которыми заполнено цереброспинальной жидкостью. Большинство эпендимоцитов имеют подвижные реснички, вызывающие ток цереброспинальной жидкости. Цитоплазма эпендимоцитов содержит многочисленные митохондрии, аппарат Гольджи, расположенный над ядром, и слабо развитый эндоплазматический ретикулум.

*Астроциты* – клетки с большим количеством отростков, бедные органеллами. Они выполняют в основном опорную и разграничительную функции. Различают протоплазматические астроциты, локализующиеся в сером веществе центральной нервной системы, и волокнистые астроциты, присутствующие в белом веществе.

*Олигодендроциты* имеют по сравнению с астроцитами более мелкие и более интенсивно окрашивающиеся ядра. Их отростки немногочисленны. Олигодендроциты присутствуют как в сером, так и в белом веществе. В сером веществе они локализируются вблизи перикарионов. В миелинизированных нервных волокнах белого вещества их растянутые плазматические мембраны образуют миелиновый слой, причем, в противоположность нейроглии периферической нервной системы, один олигодендроцит может участвовать в миелинизации нескольких аксонов. Цитоплазма олигодендроцитов содержит много митохондрий, развитый аппарат Гольджи, цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, многочисленные микротрубочки.

**Микроглия** представляет собой фагоцитирующие клетки, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов и происходящие из стволовой кроветворной клетки. Функция микроглии – защита от инфекции и повреждения, а также удаление продуктов разрушения нервной ткани. Клетки микроглии небольшие по размерам, имеют тела продолговатой

формы. Их короткие отростки несут на своей поверхности вторичные и третичные ответвления, что создает впечатление колючести клетки. В отличие от других типов нейроглии, имеющих сферические ядра, ядра микроглии продолговатые с компактным хроматином. Описанная морфология характерна для типичной (ветвистой, покоящейся) микроглии ЦНС.

**Глия периферической нервной системы (периферическая нейроглия).** Отличается от макроглии ЦНС – ее клетки происходят из нервного гребня. К периферической нейроглии относятся шванновские клетки (нейролеммоциты) и глиоциты ганглиев. Нейролеммоциты формируют оболочки отростков нервных клеток в нервных волокнах периферической нервной системы. Глиоциты ганглиев окружают тела нейронов в нервных узлах и участвуют в обмене веществ нейронов.

Популяция клеток глии в ЦНС более чем в 10 раз превышает количество нейронов.

В последнее время становится очевидным, что морфологические отличия отдельных типов клеток глии отвечает их разному назначению. У астроглии преобладают механическая и изоляционная функции; олигодендроцит обеспечивает создание миелина; микроглия действует, главным образом, в качестве «уборочного» элемента. В периферической нервной системе находится только один главный элемент – шванновская глия и её модификации - сателлитная клетка.

Элементы нейроглии специализируются на выполнении вспомогательной, в отношении нейронов, функций: опорной, трофической, изоляционной, секреторной, защитной, поглощение глией химических медиаторов, участие в восстановлении и регенерации (глиальные клетки сохраняют способность к делению в течение всей жизни животного).

Распределение астроцитов в ЦНС в общем равномерно, однако в белом веществе они расположены несколько реже. Олигодендроцит необходима как в сером, так и в белом веществе. Там она располагается рядами между нервными волокнами, образуя своими отростками миелиновую оболочку нервов.

Таблица 2.1. – Доля различных структур в общем объеме головного мозга человека (в %)

Тела нейронов	4–10
Тела нейронов + дендриты	45–50
Аксоны	15–20
Сосуды	10
Глиальные клетки	15

Клетки глии, как видно, в коре больших полушарий занимают объем, в несколько раз превышающий объем тела нейронов. Если учитывать белое вещество головного мозга, где нейронов нет, а также подкорковые образования, где особенно заметно преобладание глиальных клеток над числом нейронов, то станет очевидным, что в общей популяции ткани головного мозга следует иметь в виду не только массу нейронов, но и массу различных видов глиальных клеток. Отношение числа глиальных клеток к числу нейронов (так называемый **глиальный индекс**) в различных отделах головного мозга человека следующий:

Ядра черепно-мозговых нервов	10 – 73
Ретикулярная формация	7 – 45
Таламус	2,9 – 4,7
Кора больших полушарий	1,3 – 4,7

Трудность отдельного биохимического исследования нейронов и глии состоит в том, что все виды глиальных клеток диффузно рассеяны по нервной ткани в виде густой сети, оплетающей тела и отростки нейронов, а также сосудистые элементы мозга. В этой связи важной проблемой этого направления является разработка адекватных прямых методов отдельного биохимического анализа нейронов и глии. Усилиями биохимиков различных стран разработан ряд таких методов.

**Методы отдельного биохимического анализа нейронов и глии:**

1. Метод микроманипуляций (1950 – 1960гг. – Хиден и Эндстрем в Швейцарии; Лоури в США).
2. Метод количественной цитохимии – Т.Касперсон, 30-е годы 20 века.
3. Метод обогащения фракций – Rose, 1965г.

### ***Метод микроманипуляций***

Основы этого метода заложены работниками Лоури в США, Джакобини, Хиденса и Эдстрема в Швеции в середине 50-х годов нашего столетия.

Из срезов нервной ткани под контролем стереомикроскопа иссекают тела отдельных нейронов или скопления прилегающих к ним клеток глиальной капсулы с помощью самодельных микроигл, микролезвий или стандартных микроманипуляторов различной конструкции. Последующий анализ столь малых навесок требует ультрамикрохимических методик. Практическое освоение метода микроманипуляций требует дорогого ультрамикрохимического оборудования. Кроме того, следует помнить, что анализируемая этим методом глия состоит только из тел глиальных клеток, но и из обрывков аксонов и дендритов нейронов, капилляров и т.д.

### ***Метод количественной цитохимии***

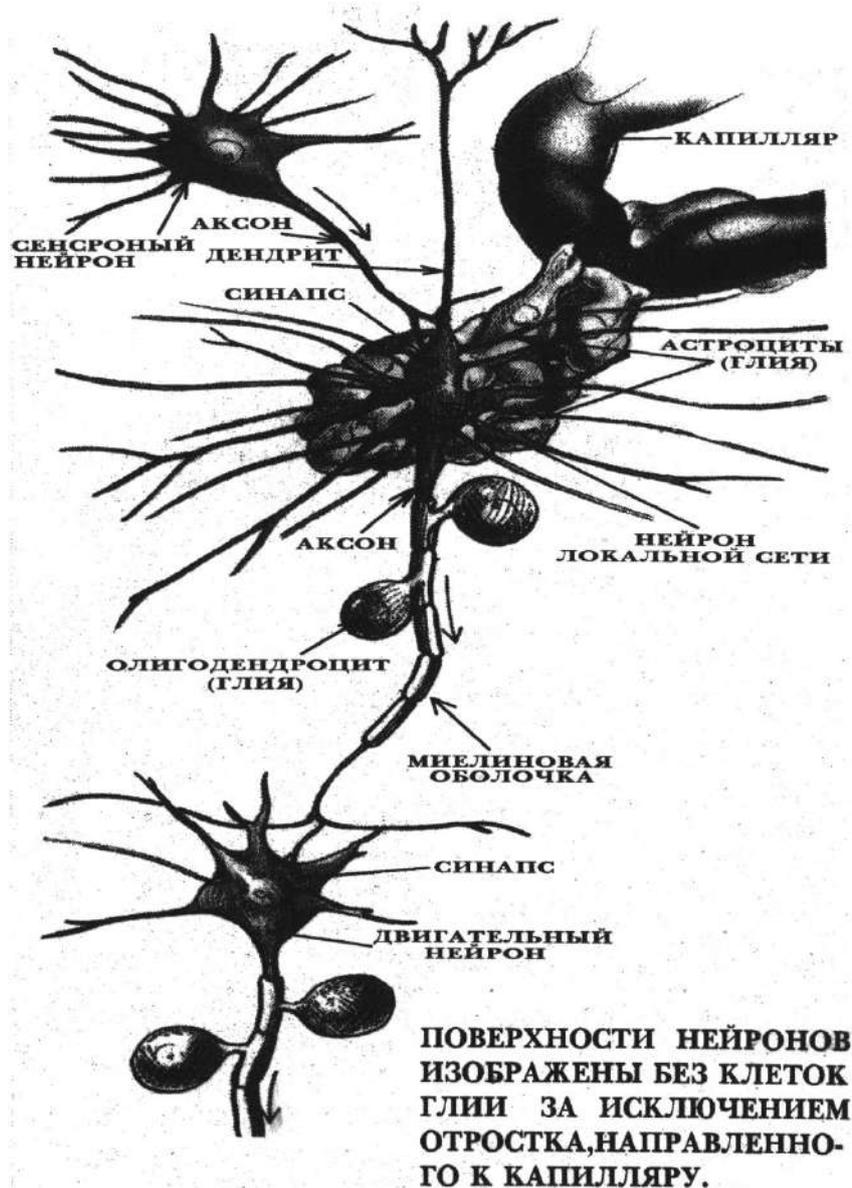
Этот метод использует микроскопию клеток в гистологическом препарате для спектрального анализа их химического состава. Такой цитоспектрофотометрический подход был предложен шведским гистологом Т.Касперссоном в 30-х годах нашего столетия.

Если химическое вещество обладает естественным поглощением (например, пигменты в видимом свете, нуклеиновые кислоты в ультрафиолетовом), то срез не требует окрашивания. Чаще применяют гистохимические красители, выявляющие в клетке нужное соединение и обладающие двумя основными свойствами: специфичностью и стехиометрией (т.е. стабильной пропорциональностью между числом молекул красителя и числом молекул окрашиваемого вещества).

К адсорбционной цитофотометрии добавилась эмиссионная цитофотометрия, т.е. оценка содержания веществ в клетке не по ослаблению, а наоборот, по испусканию ими света. Это достигается благодаря флюоресценции, возбуждаемой в препарате при освещении его светом определённой длины волны.

### *Метод обогащения фракций*

Отличия между телами нейронов и глиальными клетками в отношении размеров и удельного веса явились основой для создания методов получения достаточно больших фракций клеток, обогащёнными соответственно нейронами или клетками глиии.



**Рисунок 2.3. – Цитоархитектоника клеток головного мозга**

В 1965 г. была опубликована 1-я схема одновременного получения нейрональной и глиальной обогащённых фракций, принадлежащая английскому биохимику Rose. Впоследствии

были предложены и другие схемы. При всём разнообразии этих схем можно выделить 3 основных этапа свойственных этим схемам:

1. дезинтеграция нервной ткани химическими или механическими способами;
2. процеживание через нейлоновые или стальные сита с уменьшающимся диаметром пор;
3. центрифугирование в градиенте плотности сахарозы или фенола.

Разделение исходной клеточной смеси на нейроны и глию может быть одновременным или же требует дополнительной обработки глиальной фракции.

### **2.3. Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ)**

Большая часть стенок капилляров мозга (85 – 90%) покрыты выростами астроцитов, а остальная часть их поверхности окружена собственно телами глиальных клеток. Контакт между астроцитами и стенкой капилляров настолько тесен, что внешне поверхности мембран этих двух элементов как бы сливаются, образуя двойную перегородку. Благодаря такой двойной перегородке возникает барьер, через который в систему с трудом проникают многие растворимые в крови вещества. Кроме того отмечается необычно плотное расположение клеток эндотелия сосудов мозга, без пространства между ними – соседние клетки перекрывают одна другую черепицеобразно, образуя сплошную эндотелиальную трубку. То есть морфологическую основу ГЭБ составляет – эндотелий сосудов мозга, периваскулярная базальная мембрана и плазматическая мембрана глиальных клеток.

Однако некоторые области мозга лишены ГЭБ – это сплетение сосудистой оболочки глаза, нейрогипофиз, эпифиз. ГЭБ следует рассматривать не столько как морфологическое, а в первую очередь физиологическое понятие. Интенсивность проникновения в мозг ряда веществ через ГЭБ определяется не только состоянием ГЭБ, но и интенсивностью функционирования

и метаболизма ЦНС. Уровень деятельности и метаболизма нервной ткани является фактором, регулирующим функцию ГЭБ.

Гематоэнцефалический барьер исключительно важен для обеспечения гомеостаза головного мозга, однако многие вопросы, касающиеся его формирования, все еще окончательно не выяснены. Но уже сейчас совершенно ясно, что ГЭБ представляет собой максимально выраженный по дифференцированности, сложности и плотности гистогематический барьер. Основная структурная и функциональная его единица – эндотелиальные клетки капилляров мозга. ГЭБ считается окончательно сформировавшимся, когда свойства этих клеток будут удовлетворять двум условиям. Во-первых, скорость жидкофазного эндоцитоза (пиноцитоза) в них должна быть крайне низкой. Во-вторых, между клетками должны формироваться специфические плотные контакты, для которых характерно очень высокое электрическое сопротивление. Оно достигает величин 1000-3000 Ом/см<sup>2</sup> для капилляров мягкой мозговой оболочки и от 2000 до 8000 Ом/см<sup>2</sup> для интрапаренхимальных мозговых капилляров. Для сравнения: средняя величина трансэндотелиального электрического сопротивления капилляров скелетной мышцы составляет всего 20 Ом/см<sup>2</sup>.

Проницаемость гематоэнцефалогического барьера для большинства веществ в значительной степени определяется их свойствами, а также способностью нейронов синтезировать эти вещества самостоятельно. К веществам, которые могут преодолевать этот барьер, относятся, прежде всего, кислород и углекислый газ, а также различные ионы металлов, глюкоза, незаменимые аминокислоты и жирные кислоты, необходимые для нормального функционирования мозга. Транспорт глюкозы и витаминов осуществляется с использованием переносчиков. Вместе с тем D- и L-глюкоза обладают различной скоростью проникновения через барьер – у первой она более чем в 100 раз выше. Глюкоза играет главную роль как в энергетическом обмене мозга, так и в синтезе ряда аминокислот и белков.

Ведущим фактором, определяющим функционирование гематоэнцефалогического барьера, является уровень метаболизма нервных клеток.

Многие нейромедиаторы, присутствующие в крови, не способны проникать через ГЭБ. Так, дофамин не обладает этой способностью, в то время как L-ДОФА проникает через ГЭБ с помощью системы транспорта нейтральных аминокислот. Кроме того, клетки капилляров содержат ферменты, метаболизирующие нейромедиаторы (холинэстераза, ГАМК-трансаминаза, аминопептидазы и др.), лекарственные и токсические вещества, что обеспечивает защиту мозга не только от циркулирующих в крови нейромедиаторов, но и от токсинов.

В работе ГЭБ участвуют также белки-переносчики, осуществляющие транспорт веществ из эндотелиальных клеток капилляров головного мозга в кровь, препятствуя их проникновению в мозг, например Р-гликопротеид.

В ходе онтогенеза скорость транспорта различных веществ через ГЭБ существенно изменяется. Так, скорость переноса  $\beta$ -гидроксипутирата, триптофана, аденина, холина, а также глюкозы у новорожденных существенно выше, чем у взрослых. Это отражает относительно более высокую потребность развивающегося мозга в энергии и макромолекулярных субстратах.

Существуют некоторые указания на то, что ГЭБ, с одной стороны, играет роль в защите головного мозга от экзогенных и эндогенных токсинов, циркулирующих в крови, а с другой – препятствует «ускользанию» нейромедиаторов и других активных соединений из интерстициальной жидкости в кровь. Однако его наиболее важная функция, по-видимому, состоит в том, что он создаёт возможность сохранения особой внутренней среды для головного мозга. Деятельность нервной системы чрезвычайно чувствительна к введённым непосредственно в цереброспинальную жидкость растворам, содержащим более высокие, чем физиологические, концентрации калия, кальция или магния. Эффекты, вызываемые калием, вплоть до судорог, обусловлены его деполяризующим влиянием на потенциал покоя мембраны. Кальций и магний снижают активность головного мозга, причём первый за счёт снижения проницаемости

мембраны аксонов, а второй, вероятно, за счёт блокады выделения медиаторов. Гомеостаз уровня калия, кальция и магния, а также концентрации ионов водорода в интерстициальной жидкости головного мозга, по-видимому, является необходимым условием его устойчивой деятельности.

ГЭБ, по всей вероятности, обеспечивает возможность гомеостаза и других соединений. Особый интерес представляет влияние предшественников медиаторов. Парадоксально, но, по-видимому, существует удивительная зависимость содержания некоторых медиаторов в головном мозге от концентрации соответствующих предшественников в плазме крови. Адаптивное значение этой зависимости, если она действительно есть, остаётся неясным. Несомненно, существуют мощные механизмы активного транспорта для удаления продуктов распада нейромедиаторов из цереброспинальной жидкости и интерстициальной жидкости головного мозга в кровь.

Высокая проницаемость ГЭБ для  $\text{CO}_2$  и его относительная непроницаемость для  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  создаёт возможность существования любопытного механизма регуляции кровотока в головном мозге и вентиляции лёгких. Так, хотя главным детерминантом обеих этих физиологических функций является  $\text{PCO}_2$  артериальной крови, в действительности чувствительные клетки реагируют на pH интерстициальной жидкости головного мозга.

## 2.4. Миелин

Ещё одним уникальным образованием, характерным для нервной ткани является миелин. Мозг человека содержит около 120 грамм миелина, что составляет одну треть его сухой массы. Миелиновая оболочка – высокоорганизованная многослойная структура, состоящая из сильно растянутой и модифицированной плазматической мембраны олигодендроглиальной клетки. Касаясь функциональной активности миелина, большинство считает, что миелин – это, прежде всего, электрический изолятор. Отчасти это справедливо, хотя главная функция данного волокна – облегчение проведения нервного импульса в волокнах, что

гораздо важнее, чем предохранение от короткого замыкания в близлежащих волокнах. Проведение импульса в миелинизированном аксоне отличается от немиелинизированного по самой своей природе. В первом оно скачкообразно и осуществляется  $\approx$  в 6 раз быстрее, чем в немиелинизированном аксоне, где проведение осуществляется местными токами. Проведение импульса в миелинизированном аксоне требует  $\approx$  в 300 раз меньше энергии, чем в немиелинизированном.

Миелиновая оболочка (миелин) не сплошная, а прерывается через определённые промежутки в перехватах Ранвье. Количество перехватов Ранвье, возникающих во время миелогенеза, при нормальных условиях остаётся в зрелом периоде уже постоянным. В месте расположения перехватов Ранвье возникают биоэлектрические токи. Они действуют до расположения следующего перехвата. Механизм такого проведения раздражения очень эффективен. Относительно медленно протекающая деполяризация мембраны «перескакивает» через большую поверхность аксона (проведение скачками). Благодаря этому деполяризация мембраны, требующая энергии, происходит в миелинизированном волокне лишь на незначительной поверхности перехвата Ранвье.

Миелиновая оболочка «ограничивает вхождение» токов, распространяющихся вокруг. Нервное волокно в этом случае напоминает некую автостраду без побочных въездов, по которым машина мчится только в главном направлении.

Миелинизация в ЦНС, как и на периферии, наступает в ходе онтогенеза сравнительно поздно и протекает неделями и даже месяцами в постнатальный период. Окончание миелинизации очень различно в зависимости от вида. Существуют различия в наличии миелинизации у разных систем волокон. В целом действует правильно, что миелинизация начинается раньше в филогенетически более старых системах – в рогах спинного мозга; двигательные волокна миелинизируются раньше, чем чувствительные.

Начальной фазой возникновения миелина является удвоение плазматической мембраны глиальной клетки, получившей название – **мезаксон**. Удвоение возникает в том месте, где соприкасаются мембраны глии, которая постепенно окружила

аксон (нейрит). Щель внеклеточного пространства в месте мезаксона на этом раннем этапе имеет ширину 100 – 150 Å, но она быстро сужается, так как внешние белковые слои обеих поверхностных мембран глиальной клетки сливаются. В течение дальнейшего роста нерва мезаксон удлиняется и совершает спиральное движение вдоль аксона. Результатом обоих этих движений, т.е. роста аксона и спирального движения мезаксона, является то, что цитоплазма вместе с поверхностными мембранами глиальных клеток спиралеобразно окружают аксон. Судя по толщине миелина, таких оборотов может быть более 100.

Миелиновая оболочка не является непрерывной по всей длине, т.к. каждая клетка одевает миелином только сегмент аксона. Между сегментами остаются непокрытые короткие участки – перехваты Ранвье. Миелиновая оболочка у перехватов имеет несколько иное строение: миелиновая петля соединяется и образует комплекс с аксолеммой, а в межперехватной области миелиновая оболочка отделена от аксона щелью межклеточного пространства, названного щелью Шмидта-Лантермана. Одна глиальная или швановская клетка могут миелинизировать в среднем около 40 аксонов, а в ПНС один аксон может иметь более 100 слоев.

### **Химический состав миелина**

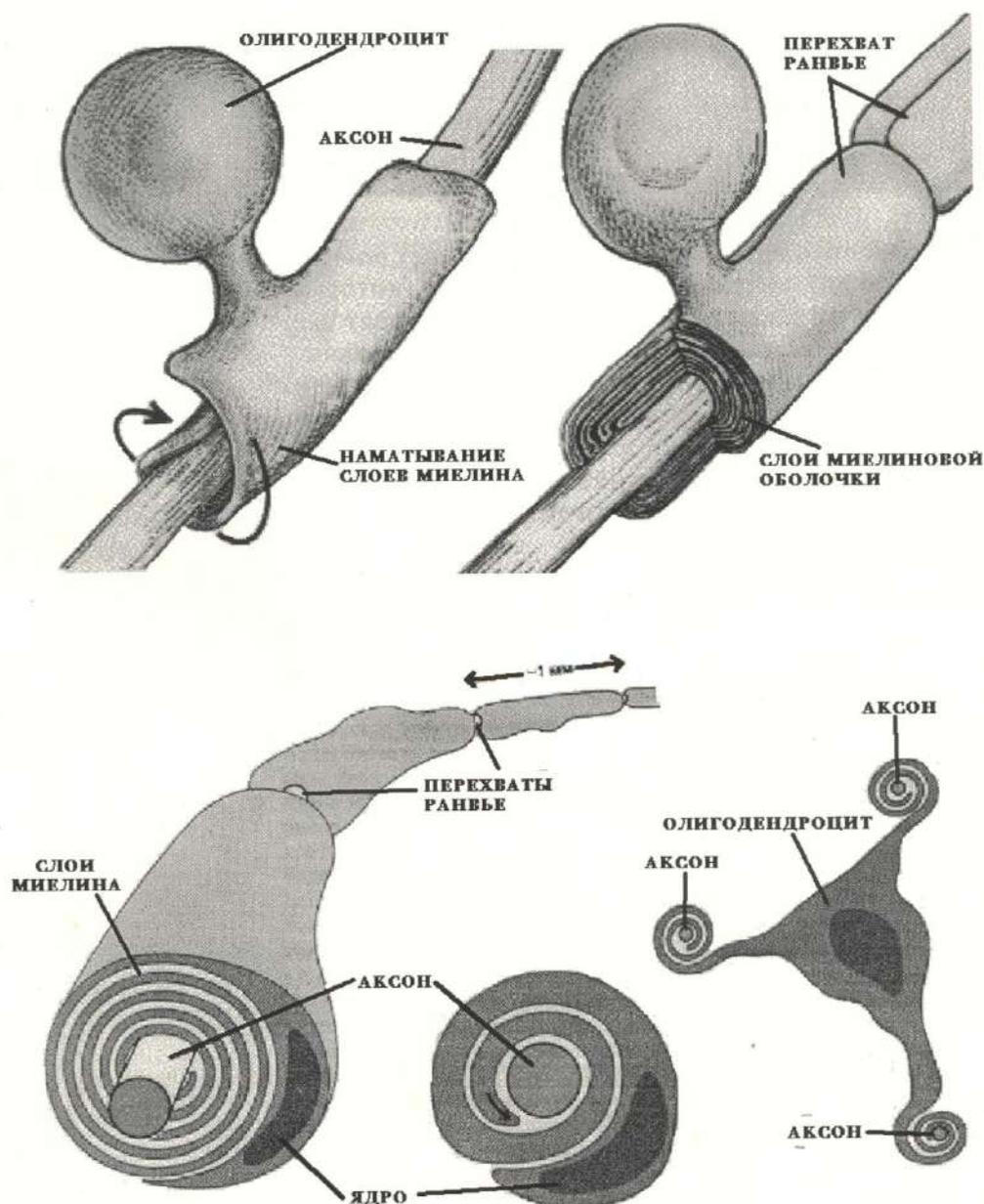
Миелин является доминирующим элементом белого вещества, составляя 50% его сухого веса, и имеет самое высокое содержание липидов, низкое содержание белка и воды. Миелин довольно дегидратированная структура, в нём около 40% воды (немиелиновая часть белого вещества содержит 80% воды). Твёрдый остаток миелина в среднем содержит 70-80% липидов и 20-30% белка.

Специфическими компонентами миелина являются цереброзиды, сульфатиды и протеолипидный белок. Вообще в миелине нет только кардиолипина из липидов, представленных в мозге. Состав миелина ЦНС различных видов неодинаков.

Для миелина характерен очень низкий уровень ганглиозидов. В миелине сосредоточено 94% плазмалогенов от их общего количества в целом мозге, в результате чего

длинноцепочечные жирные кислоты миелина характеризуются очень высокой пропорцией альдегидов. Они составляют около 1/6 часть от жирных кислот миелина.

Олигодендроцит наматывает свою мембрану вокруг аксона, образуя многослойную миелиновую оболочку. В миелинизированном аксоне переход ионов через мембрану происходит только в разрывах между сегментами миелиновой оболочки – перехват Ранвье.



**Рисунок 2.4. – Формирование многослойной миелиновой мембраны вокруг аксона**

Таблица 2.2. – Состав миелина ЦНС человека (белки и общие липиды выражены в % к сухому весу, а фракции липидов в % к общим липидам)

Компонент	Общая фракция миелина	Белое вещество	Серое вещество
<b>Белок</b>	<b>30</b>	<b>39</b>	<b>55</b>
<b>Липиды</b>	<b>70 (100%)</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>33 (100%)</b>
Холестерин	28	28	22
Цереброзиды	23	20	5,5
Сульфатиды	4	5,5	1,7
Общие фосфолипиды	43	46	70

Преобладающими жирными кислотами миелина являются пальмитиновая, стеариновая и олеиновая.

Цереброзиды миелина ЦНС содержат 18% нормальных и 82% оксикислот, тогда как цереброзиды миелина ПНС (периферической нервной системы) содержат 65% нормальных и 35% оксикислот.

### **В миелине обнаружено три класса белков:**

1. Классический протеолипид Фолча – 30-35%.
2. Кислоторастворимый белок (протеолипид Вольгрема) – 20%.
3. «Основной» белок – 30-35%.

Кроме этого миелин содержит ещё 15-20 различных высокомолекулярных белков. Как правило, миелин ПНС имеет более высокое отношение липид/белок, чем миелин ЦНС, и содержит мало протеолипидного белка

**Протеолипид Фолча.** Белковая часть непрочно связана с фосфатидами, цереброзидами, иногда с холестерином, после удаления которых в протеолипиде остаётся ещё 5-15% кислых липидов (фосфатидилсерин, сульфатиды), прочно связанных с белком ионной связью.

Белок имеет М.м. 34 000 – 36 000, растворим в воде и солевых растворах, устойчив к действию трипсина и других протеолитических ферментов, кроме проназы. Он содержит 40% полярных и 60% неполярных аминокислот. Протеолипид Фолча обладает низкой обменяемостью.

**Кислый белок Вальгрема** (по имени его открывателя). Не растворим в воде и нейтральной смеси хлороформа и метанола. Содержит 53% полярных и 47% неполярных аминокислот. Белок Вальгрема является исключительно олигодендроглиальным белком и включается в миелин в процессе миелинизации.

**«Основной» белок** или щелочной протеин. М.м. 18 000. Содержит 54% полярных и 46% неполярных аминокислот, не содержит цистеина. Изоэлектрическая точка его выше рН 12,0. В миелине он связан с липидами главным образом за счёт ионного взаимодействия.

При введении в организм «щелочной» протеин вызывает аллергический энцефаломиелит, т.е. приводит к очаговому распаду миелина. Этот протеин является тканевым антигеном, а его введение – причина так называемой аутоагрессивной реакции иммунитета. Его действенной составной частью является щелочной полипептид, содержащий 9 аминокислот с молекулярным весом 1 000. Эффективность этого компонента определяется порядком расположения аминокислот.

В отличие от других белков миелина щелочной протеин быстро подвергается фосфорилированию под действием ц-АМФ-зависимой протеинкиназы, которая локализована в том же месте на поверхности мембраны, что и щелочной белок. В общей функции миелина фосфорилированию «основного» белка придаётся определённое значение. Поскольку «основной» белок миелина появляется в нервной ткани непосредственно перед началом активной миелинизации, предполагают, что он играет огромную роль в иницировании этого процесса.

«Основной» белок ЦНС и ПНС различны по составу. В ПНС обнаружены два «основных» белка. Один из них схож с таковым для ЦНС, но в нём меньше выражены основные свойства и содержится меньше гистидина, аргинина, глицина и тирозина. Второй «основной» белок ПНС, обозначенный ВФ (Uyemura, 1972) или Р-2 (Brostoff, 1974), является уникальным белковым компонентом миелина ПНС. Это основной глобулярный белок с заблокированным N-концом. Он содержит 120-130 аминокислотных остатка.

Показано, что некоторые из 15-20 высокомолекулярных белков миелина обладают ферментативной активностью.

Вообще, для миелина характерна крайне малая ферментативная активность, за исключением нескольких ферментов. В миелине присутствует **аденозин-2,3-циклическая нуклеотид-3-фосфогидролаза**, которая считается маркерным ферментом миелина. Увеличение активности этого фермента происходит параллельно процессу миелинизации.

Почти исключительно в миелине локализована гидролаза эфиров холестерина.

В миелине обнаружена карбоангидраза, которая, как предполагают, поддерживает нужное содержание воды в миелине.

Кроме того в миелине присутствует активность  $\beta$ -галактозидазы,  $\beta$ -глюкозидазы и пептидаз. Белки миелина обладают низкой обменяемостью. Так, период полураспада общих белков мозга 6 дней, а период полураспада белков миелина 14 дней.

Следует отметить, что исследования миелина выявили химическую гетерогенность его белковых компонентов. В различных отделах ЦНС и ПНС образуются различные молекулярные типы миелина, отличающиеся не только количественными соотношениями белка Фолча и «основного» белка, но и физико-химическими свойствами. Так, в миелине спинного мозга общее содержание белка (13%) значительно ниже, чем в миелине головного мозга, и почти вдвое меньше белка Фолча. Существование химической гетерогенности как липидного, так и белкового состава миелина позволяет предположить, что олигодендроциты и шванновские клетки в различных отделах ЦНС и ПНС способны формировать различные молекулярные типы миелина, отличающиеся не только молекулярной архитектурой, но и функциональными и иммунохимическими свойствами.

**Различия между центральным и периферическим миелином:**

- миелин в ЦНС приблизительно на 10% тоньше, чем в ПНС;
- в ЦНС нет никаких структур, напоминающих шмидтлантермановские насечки, которые имеются в ПНС. Они имеются в тех участках миелина, от которых отслоились

слившиеся мембраны: во-первых, в области интермедиаторной линии; во-вторых и преимущественно, в области главной линии, так что здесь обнаруживается цитоплазма шванновской клетки. Щель, образуемая в результате отделения внешних листков плазмолеммы в месте интермедиарной линии, размерами 50-100Å, посредством внешнего мезаксона создаёт непрерывное соединение с внеклеточной средой.

▪ В ЦНС интермедиарная линия отличается равномерно прерываемыми утолщениями, которых нет в ПНС. Интермедиарная линия с этими признаками называется радиальным компонентом.

Миелинизация не происходит во всех частях нервной системы одновременно, а следует в порядке филогенетического развития. ПНС миелинизируется первой, затем спинной мозг, стволовая часть, мозжечок, таламус и последними – полушария головного мозга и область межкорковых ассоциаций. Максимальная скорость миелинизации у человека имеет место до рождения, двигательные тракты начинают миелинизироваться на пятом месяце внутриутробного развития. Мозг человека почти полностью миелинизируется ко второму году жизни, хотя, по-видимому, миелинизация продолжается в мозге человека почти до 20 лет.

Таким образом, миелиновая оболочка – это мильтиламеллярная структура, созданная мембранами олигодендроглии (ЦНС) или шванновских клеток (ПНС). Её основные функции заключаются в изоляции аксонов, ускорении проведения нервного импульса (скачкообразная проводимость) и сохранении ионных потоков путём сокращения ёмкости мембраны. В результате экономится энергия, поскольку меньшее число ионов необходимо откачать из аксона после деполяризации мембраны. Миелин экономит также пространство, так как при одинаковой проводимости миелинизированные волокна тоньше, чем немиелинизированные. Миелин появляется на поздних стадиях филогенеза и онтогенеза.

## 2.5. Общие особенности состава и метаболизма нервной ткани

В силу морфологических различий серого и белого вещества головного мозга (первое представлено в основном телами нейронов, второе – аксонами), они различаются по своему химическому составу.

Таблица 2.3. – Химический состав серого и белого вещества головного мозга человека (% от массы ткани)

<i>Показатель</i>	<i>Серое вещество</i>	<i>Белое вещество</i>
Вода	84	70
Сухой остаток	16	30
Белки	8	9
Липиды	5	17
Минеральные вещества	1	2

Своеобразие химического состава нервной ткани выражается в необычайно высоком и стабильном содержании липидов. Они составляют не менее 50% сухого остатка нервной ткани. При этом на долю фосфолипидов приходится половина, холестерин составляет  $\approx 25\%$ , примерно столько же содержится гликопротеинов. В состав нервной ткани входят специфические липиды, ди- и трифосфатидилинозиты, которые в других органах отсутствуют или обнаруживаются в очень малых количествах.

В нервной ткани обнаружены специфические белки (гликопротеины и др.), а также нейропептиды, участвующие в специфических функциях нейронов.

### **Общие особенности метаболизма нервной ткани**

1. Очень высокая интенсивность в сравнении с другими тканями.

2. Поразительно высокий уровень обмена сохраняется при отсутствии большой функциональной активности – во время сна.

3. Метаболизм в периферических нервных волокнах отличается от обмена самих нервных клеток.

4. Общая интенсивность метаболизма в нервных волокнах низка.

Таблица 2.4. – Липидный состав мозга человека (% от массы сырой ткани)

фракции	серое вещество		белое вещество	
	% от массы ткани	общие липиды	% от массы ткани	общие липиды
вода	84	-	70	
протеолипидный белок	0,5	-	2,4	
общие липиды	5,5	100%	16,5	100%
холестерин	1,2	22	4,4	27
цереброзиды	0,2	3,4	3,2	19
сульфатиды	0,1	1,7	1,0	6,1
общие фосфолипиды	4,0	72	7,2	46
фракции фосфолипидов				
фосфатидилэтаноламин	1,3	23	2,3	14
фосфатидилхолин	1,5	27	2,0	12
фосфатидилсерин	0,5	9	1,2	8
плазмалогены	0,7	13	1,7	11

**Характеризуя морфохимический состав и метаболизм нервной ткани следует выделить наиболее важные особенности:**

1. Следует отметить, что для нервной ткани в целом, и особенно для головного мозга, характерно наличие специфических надмолекулярных образований, представляющих собой сложные комплексы разнообразных белковых и небелковых компонентов, а также возникновение особых межклеточных связей, образующих ансамбли (ассоциации) нейронов по функциональному признаку.

2. Для нейронов головного мозга и других отделов нервной системы характерна хорошо выраженная компартментация, т.е. пространственная разобщённость различных метаболических процессов, протекающих в различных участках нейрона.

3. Нервная ткань характеризуется наличием разнообразных сложных компенсаторных механизмов на различных уровнях: молекулярном, ферментативном, клеточном (система нейрон ↔ нейроглия) и анатомо-морфологическом (кровь, цереброспинальная жидкость, ГЭБ).

4. Нервная ткань обладает исключительно большими компенсаторными возможностями благодаря наличию системы нейрон ↔ нейроглия. Между ними существует теснейшая метаболическая связь, образующая своеобразный «симбиоз», который обеспечивает специфические и важнейшие функции нервной ткани: возникновение и проведение нервного импульса, формирование и хранение долговременной памяти и т.д.

5. Одной из наиболее характерных особенностей нервной ткани является её высокая функциональная пластичность (динамичность) при сохранении стабильного состава. Эта особенность связана с наличием в нейронах синаптических образований, количество которых при различных состояниях меняется из-за непрерывного образования синапсов и их распада. В одном нейроне может быть от 30 до 1000 синапсов. Одновременно благодаря синапсам возникают связи (контакты) как внутри нейронов, так и между отдельными нейронами не только по локальному, но и функциональному признаку.

6. В нейронах имеется специфическая морфо-функциональная система (аксоплазма и аксональный ток), с помощью которой осуществляется непрерывный прямой и ретроградный перенос различных пластических и энергетических веществ от тела нейрона до синаптических окончаний и обратно. Всё это обеспечивает постоянную интенсивную метаболическую связь тела нейрона с синаптическими образованиями. Следовательно, нейрон в целом, и особенно функционирующие компартменты (зоны), находятся в динамическом состоянии, что в значительной степени объясняет высокую метаболическую активность нервной ткани.

7. Одним из важнейших регуляторных центров метаболических процессов в головном мозге является гипоталамус – гипофиз.

Благодаря непрерывному функционированию этой связи и соответствующих желёз эндокринной системы осуществляется

регуляция метаболических процессов. Гипоталамус служит местом непосредственного взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы. В нервных клетках гипоталамуса образуются вещества, которые по системе портальных капилляров достигают гипофиза и регулируют секрецию гипофизарных гормонов.

Соединения, которые стимулируют высвобождение гипофизарных гормонов, называются либеринами или рилизинг-факторами. Вещества с противоположным действием, т.е. угнетающих освобождение (и, возможно, биосинтез) гипофизарных гормонов, получили название **статинов**.

## **ГЛАВА 3. СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

### **ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В НЕРВНОЙ ТКАНИ**

Аминокислоты играют исключительно важную роль в метаболизме и функционировании головного мозга. Это объясняется не только исключительной ролью аминокислот как источников синтеза большого числа биологически важных соединений, таких, как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, витаминов, биологически активных аминов и др. Аминокислоты или их дериваты участвуют и в синаптической передаче, в осуществлении межнейрональных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Существенной является также их энергетическая значимость, ибо аминокислоты глутаминовой группы непосредственно связаны с циклом трикарбоновых кислот.

#### **Особенности пула свободных аминокислот в головном мозге**

1. Большая способность нервной ткани поддерживать относительное постоянство уровней аминокислот.
2. Содержание свободных аминокислот в головном мозге в 8 – 10 раз выше, чем в плазме крови.
3. Существование высокого концентрационного градиента аминокислот между кровью и мозгом за счет избирательного активного переноса через ГЭБ.
4. Высокое содержание глутамата, глутамина, аспарагиновой, N-ацетиласпарагиновой кислот и ГАМК. Они составляют 75 % пула свободных аминокислот головного мозга.
5. Выраженная региональность содержания аминокислот в различных отделах мозга.
6. Существование компартиментализированных фондов аминокислот в различных субклеточных структурах нервных клеток.

Транспорт аминокислот в мозг и из мозга, скорости их метаболических превращений, включения в белки и катаболизм определяют их концентрацию в этом органе. Состав пула свободных аминокислот при нормальных физиологических условиях довольно стабилен и характерен для мозга. Нервная ткань обладает уникальной способностью поддерживать относительное постоянство уровней аминокислот при различных физиологических и даже некоторых патологических состояниях. Аминокислотный фонд мозга человека составляет в среднем 34 мкмоль на 1 г ткани, что значительно превышает их содержание как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости.

Постоянство суммарного аминокислотного пула головного мозга сопровождается региональной неоднородностью их содержания, что отражает морфологическую, физиологическую и функциональную гетерогенность этого органа. Наиболее неравномерно распределены аминокислоты, выполняющие функцию нейротрансмиттеров, такие, как глутаминовая кислота, таурин, ГАМК, глицин и др.

Различные органеллы клеток головного мозга контролируют уровень аминокислот, накапливая их часто против концентрационных градиентов.

Постоянство качественного и количественного состава аминокислот в метаболических фондах мозга обеспечивается такими взаимосвязанными процессами, как поступление аминокислот из циркулирующей крови, отток их из мозга в кровь и участие в реакциях внутриклеточного метаболизма. В организме все эти процессы сбалансированы слаженным функционированием гомеостатических механизмов, гематоэнцефалического барьера и мембранным транспортом.

Транспорт аминокислот в мозг – многоступенчатый процесс. Прежде всего происходит транспорт через гематоэнцефалический барьер, локализованный в эндотелии мозговых капилляров, затем осуществляется транспорт из внеклеточной жидкости в клетки мозга, а далее – в субклеточные органеллы. Существуют системы активного транспорта аминокислот не только в мозг, но и из него, - обе они энергозависимы.

Исследование конкурентных отношений в транспорте аминокислот выявило наличие восьми классов транспортных систем, которые существуют для аминокислот с родственной структурой и зависят от ионного заряда и размеров их молекул. В ряде случаев одна аминокислота может транспортироваться с участием нескольких транспортных систем, выбор той или иной системы определяется составом аминокислотного пула. Для мембранного транспорта аминокислот характерен ряд особенностей: а) перенос аминокислот часто происходит против высоких концентрационных градиентов; б) этот процесс энергозависим; в) на него влияют температура и рН среды; г) он ингибируется анаэробнозом и ферментными ядами; д) перенос аминокислот связан с активным мембранным транспортом ионов, в частности, он Na-зависим; е) обнаружено конкурентное торможение мембранного транспорта одних аминокислот другими. Такие конкурентные взаимодействия играют важную роль в патологии, когда изменяется уровень индивидуальных аминокислот в крови.

Уровень специфичности транспортных систем для разных аминокислот неодинаков. Особенно велика специфичность и мощность систем для аминокислот, выполняющих роль нейротрансмиттеров (глицин, ГАМК, таурин, глутаминовая кислота и т. д.). Эти системы не только обеспечивают пластические и энергетические нужды клетки, но служат также для специфического процесса быстрого снижения концентрации нейротрансмиттера в зоне синаптической щели. Высокоизбирательное поглощение нейротрансмиттера осуществляется как пресинаптической областью, так и клетками окружающей глии.

Еще один своеобразный механизм транспорта аминокислот связан с метаболизмом широко распространенного во всех тканях, в том числе и в нервной, трипептида глутатиона, цикл синтеза и деградации которого известен под названием  $\gamma$ -глутамильного цикла. Наиболее интересным и ключевым ферментом этого цикла является  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, прочно связанная с клеточной мембраной. Этот фермент способен переносить  $\gamma$ -глутамильную группу глутатиона, находящегося внутри клетки, на аминокислоту, локализованную с наружной

стороны мембраны, и переносить образующийся дипептид внутрь клетки. Следующий фермент этого цикла -  $\gamma$ -глутамилциклотрансфераза высвобождает аминокислоту. Таким образом  $\gamma$ -глутамилтранспептидазная реакция является одним из механизмов транспорта аминокислот внутрь клетки.

При нормальных условиях скорость транспорта аминокислот не лимитирует непосредственно их метаболизм, так как скорости синтеза и деградации ниже скорости транспорта. Поэтому аминокислоты и аккумулируются мозгом, формируя пул свободных аминокислот. Без пополнения извне пул свободных аминокислот довольно быстро истощается. Так, количество аминокислот, которое используется для синтеза белков мозга, нейропептидов и нейромедиаторов в течение 30 мин, равно общему церебральному пулу большинства свободных аминокислот.

Активность систем транспорта аминокислот, так же как и состав их пула, изменяется в процессе развития мозга. Аминокислоты проникают в мозг молодых животных быстрее и достигают более высоких концентраций, чем у взрослых.

В литературе отсутствуют сообщения о болезнях, вызванных нарушением транспорта аминокислот в мозг, вероятно, потому, что они летальны. Даже дефекты транспорта аминокислот в другие ткани ведут к заболеваниям, имеющим неврологические последствия.

### **Метаболизм дикарбоновых аминокислот и глутамина**

Выше указывалось, что более 2/3 аминокислот приходится на долю глутамата и его производных; эти аминокислоты доминируют в количественном отношении в мозге всех изученных видов животных. В спинном мозге наблюдается аналогичная картина, а периферическая нервная система содержит значительно меньше глутамата, глутамина, N-ацетиласпартата, чем головной мозг, а ГАМК почти отсутствует в периферических нервах позвоночных. При высоком уровне этих аминокислот в головном мозге метаболизм их также чрезвычайно быстрый.

## Глутамат и аспартат

Особенностью метаболизма глутамата в нервной ткани является его тесная связь с интенсивно функционирующим в этом органе циклом трикарбоновых кислот (ЦТК), что и позволяет считать его промежуточным продуктом энергетического метаболизма. Так, уже через 30 мин после инъекции меченной глюкозы более 70 % радиоактивности растворимой фракции приходится на долю глутамата и его производных. Этому способствует чрезвычайно быстрое взаимопревращение глутамата и  $\alpha$ -кетоглутарата в ЦНС. Высокий процент включения радиоактивности из глюкозы в аминокислоты мозга явился основанием для предположения, что утилизация глюкозы в этом органе в значительной степени происходит через биосинтез и окисление аминокислот.

Непосредственным предшественником для синтеза глутамата в мозге является  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, которая может превращаться в глутамат или путем прямого восстановительного аминирования с участием глутаматдегидрогеназы или путем переаминирования.

Таким образом, в головном мозге глутаматдегидрогеназная реакция участвует не столько в окислении глутамата, сколько в синтезе его из  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, обеспечивая тем самым непрерывное превращение свободного аммиака в аминогруппу аминокислот. Основной же путь окисления глутамата в мозге – через переаминирование.

В митохондриях мозга 90% глутамата подвергается переаминированию с образованием аспартата. Фермент, катализирующий переаминирование глутамата с щавелевоуксусной кислотой (ЩУК), - аспартатаминотрансфераза является наиболее мощной трансаминазой головного мозга. Выделены два изоэнзима аспартатаминотрансферазы, локализованных в митохондриях и цитоплазме. Функциональная роль их различна. Митохондриальный фермент связан в основном с функционированием ЦТК, цитоплазматический определяет интенсивность глюконеогенеза.

При нормальном функционировании ЦТК дегидрогеназный путь окисления глутамата подавлен, а трансаминазный активно

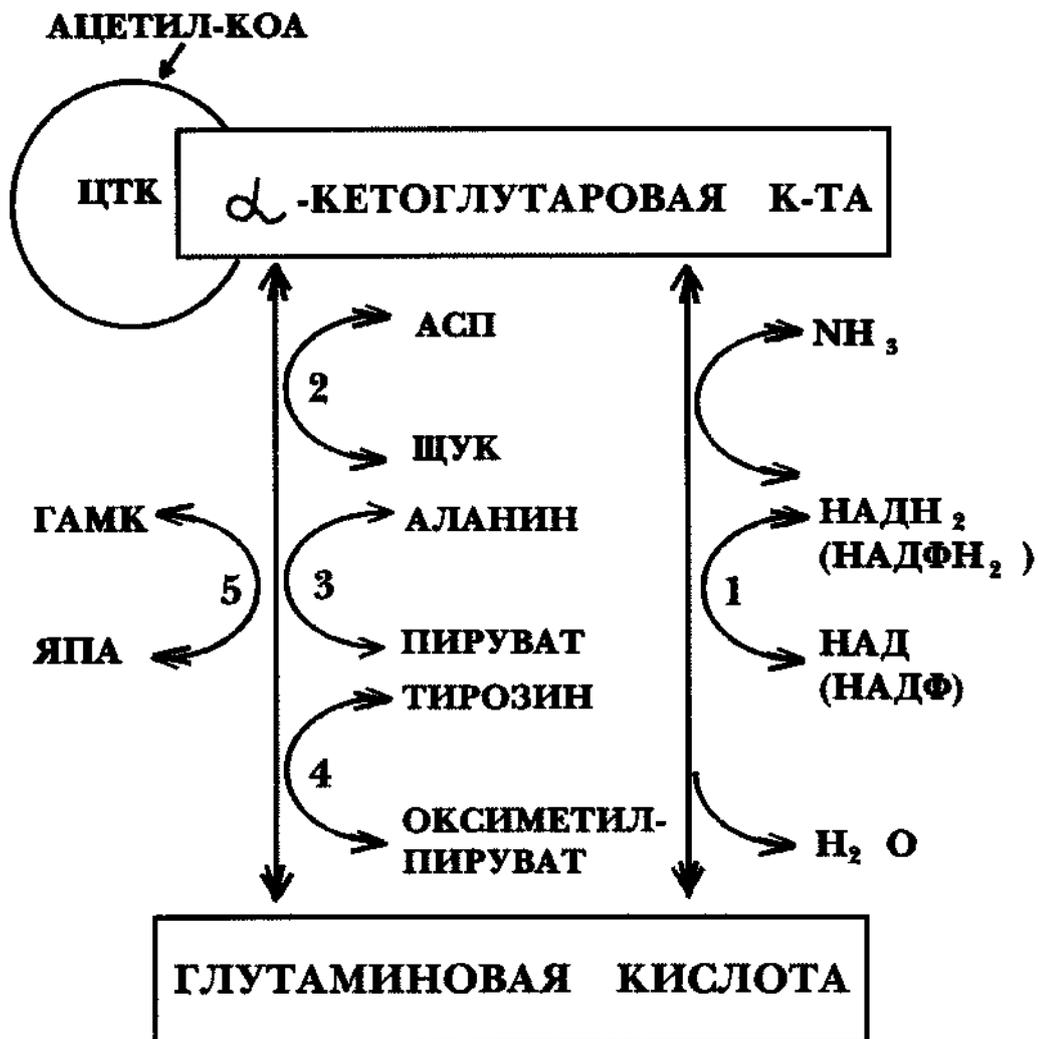
протекает. В результате уменьшения количества макроэргических соединений, например при добавлении к митохондриям разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола, подавляется трансаминазный путь при одновременном резком усилении дегидрогеназного пути окисления глутамата.

Взаимопревращение  $\alpha$ -кетоглутарата и глутамата происходит чрезвычайно быстро. В мозге был идентифицирован метаболический путь такого взаимодействия, получивший название аспартатмалатного «шунта», служащего для транспорта восстановительных эквивалентов из цитозоля в митохондрии.

Таким образом, глутаминовая кислота выполняет чрезвычайно важную функцию в энергетическом обеспечении головного мозга, которая заключается в поддержании метаболитов ЦТК на определенном и довольно высоком уровне, а также в снабжении митохондриальных синтетических процессов восстановительными эквивалентами.

Большое значение имеет образование аммиака из глутамата. В головном мозге обнаружены многочисленные аминотрансферазы основных, кислых, нейтральных и ароматических аминокислот. При участии этих ферментов аминокислоты различных аминокислот переносятся в конечном счете на глутаминовую кислоту. Последняя переаминируется с ЦУК при участии аспартатаминотрансферазы с образованием аспартата. Образование аммиака из аспартата происходит различным образом в митохондриях и цитоплазме. В митохондриях этот процесс связан с аминированием дезаминоформ НАД<sup>+</sup> и включает в себя три ферментативных реакции.

Образование глутамина является важным механизмом детоксикации аммония, к которому мозг чрезвычайно чувствителен и накопление которого губительно для ЦНС. В частности, повышение аммиака в мозге до концентрации 0,6 мМ сопровождается судорогами. Системное введение солей аммония вызывает конвульсии и увеличение содержания глутамина в мозге. В случае серьезных повреждений печени повышается концентрация аммония и глутамина в спинномозговой жидкости – в этих случаях наблюдается кома. Симптомы печеночной комы



- 1 – ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗА
- 2 – АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА
- 3 – АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА
- 4 – ТИРОЗИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА
- 5 – ГАМК-ТРАНСАМИНАЗА

Рисунок 3.1. – Метаболизм глутаминовой кислоты  
в головном мозге

смягчаются введением глутамата. Основная часть глутаминсинтетазы локализована в глиальных клетках, и лишь небольшая часть ее представлена в нервных окончаниях.

Деаминация глутамин катализируется глутаминазой, ферментом, наиболее активным в нейронах, где он локализован в митохондриях. Следует отметить, что активность этого фермента в головном мозге невелика; продукты реакции – глутаминовая кислота и аммоний – тормозят активность фермента.

Предполагается участие этого фермента в мембранном транспорте глутамата. Известно, что биологические мембраны более проницаемы для глутамин, чем для глутамата, и глутаминаза может участвовать в превращении глутамин крови во внутриклеточный глутамат. Глутаминаза играет важную роль также в регуляции содержания глутамата в нервных окончаниях. Тот факт, что глутаминсинтетаза локализована в основном в глиальных клетках, а глутаминаза наиболее активна в нейронах, а также то, что глутамин оказался главным предшественником глутамата и ГАМК, выполняющих трансмиссивную функцию, послужил основанием для концепции о существовании глутаминового цикла. Глутамат, поглощаясь глиальными клетками, превращается в глутамин в синтетической реакции, последний входит в нейроны, образуя там глутаминовую кислоту, Таким образом, глутамин служит глиальнонейрональным транспортером глутамата.

Другой важной функцией глутамата является его участие в синтезе белков и биологически активных пептидов. Глутамат и глутамин составляют вместе от 8 до 10 % общих аминокислотных остатков в гидролизате белков мозга. В частности, два хорошо изученных мозгоспецифических белка – S-100 и 14-3-2 – содержат особенно высокую долю глутаминовой кислоты. Глутамат является также составной частью ряда малых и средних регуляторных пептидов мозга. Это прежде всего глутатион и ряд  $\gamma$ -глутамильных дипептидов. Некоторые нейропептиды содержат циклическое производное глутамата – пироглутамат в качестве N-терминального остатка, который предохраняет эти пептиды от протеолиза. К таким пептидам относятся люлиберин, тиролиберин, нейротензин, бомбезин и др.

Введение глутамата в различные районы мозга приводит либо к судорожной активности, либо к распространяющейся депрессии, даже если количество его мало по сравнению с нормальной концентрацией глутамата в мозге. Глутамин не вызывает такого эффекта. При внутривенном введении глутамат может вызвать гибель клеток в определенных районах ЦНС, особенно вокруг желудочков мозга, где менее развит гематоэнцефалический барьер. Нейроны незрелых животных, у которых еще отсутствует высокоразвитый гематоэнцефалический барьер, также очень чувствительны к глутамату. Оральной введение больших количеств глутамата не действует на ЦНС большинства людей, а соли глутамата широко используются в качестве пищевой приправы. Однако у некоторых лиц обнаруживается повышенная чувствительность к глутамату натрия, он вызывает сенсорные и моторные нарушения, включая ощущение жжения, напряжение лица, боль в грудной клетке и головную боль. Эти симптомы известны как «синдром китайских ресторанов», так как глутамат натрия широко используется в китайской кухне. Многие аналоги глутамата токсичны.

Остановимся на некоторых сторонах нейротрансмиттерной функции глутамата. Для того чтобы глутамат эффективно функционировал в качестве нейротрансмиттера его внеклеточная концентрация должна быть ниже той, которая вызывает деполяризацию мембран. В действительности она колеблется от 1 до 10 мкМ, такая низкая внеклеточная концентрация глутамата поддерживается активным транспортом в нейроны и особенно в глиальные клетки.

В процессе выхода глутамата в синаптическую щель концентрация его там значительно повышается – до 1 мМ. Последующий обратный захват глутамата нейронами и астроцитами осуществляется с участием Na-зависимых высокоаффинных переносчиков, из синаптической щели глутамат удаляется в основном путем захвата астроцитами. Для функционирования глутамата в качестве нейротрансмиттера необходимо постоянное пополнение его пула в нервных окончаниях.

Предшественниками трансмисмиттерного пула глутамата могут быть глюкоза и  $\alpha$ -кетоглутарат. Глутамат может также

образовываться из орнитина и аргинина (через глутамат-полуальдегид). Но основным источником нейротрансмиттерного глутаматного пула, по данным изотопных исследований, оказался глутамин, который синтезируется в основном в астроцитах, где локализована глутаминсинтетаза. Далее он легко транспортируется через мембрану астроцитов и с помощью активных переносчиков достигает нервных окончаний.

### **N- Ацетиласпарагиновая кислота**

Одним из доминирующих компонентов пула свободных аминокислот мозга является N-ацетиласпарагиновая кислота (АцА)

Ее концентрация у большинства видов животных в два раза превышает таковую аспарагиновой кислоты. В нейрональной ткани обнаружены только следы АцА. Она находится в более высокой концентрации в сером веществе по сравнению с белым, представлена также в периферической нервной системе, в сетчатке. Ее концентрация низка при рождении и повышается в процессе развития животного.

АцА образуется с участием ацетил-КоА. Энзим, катализирующий эту реакцию, очищен и изучен. Точная функция АцА в мозге еще не ясна, хотя имеются предположения, что она является частью внутриклеточного фиксированного пула анионов или резервуаром ацетильных групп, а также источником N-ацетилированных конечных групп для синтеза определенных белков и пептидов мозга. Показано, что ацетильные группы экзогенной АцА служат предпочтительным источником углерода для синтеза жирных кислот в развивающемся головном мозге.

### **Гамма-аминомасляная кислота**

Одним из главных компонентов пула свободных аминокислот головного мозга различных животных является  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), продукт  $\alpha$ -декарбоксилирования глутаминовой кислоты. Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряженных энзиматических реакции, получившие название ГАМК-шунта .

Он является ответвлением ЦТК на участке от  $\alpha$ -кетоглутарата до сукцината. При участии фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК) отщепляется первый карбоксил L-глутаминовой кислоты с образованием ГАМК. Этот энзим присутствует только в ЦНС и, главным образом, в сером веществе. ГДК синтезируется в нейрональной коме, а затем очень быстро транспортируется вдоль аксона. ГДК нуждается в пиридоксальфосфате в качестве кофактора, как большинство других декарбоксилаз аминокислот. Кофактор прочно связан с энзимом. Скорость ГДК-реакции – лимитирующая ступень синтеза ГАМК. Уровень ГАМК в различных областях нервной системы регулируется действием ГДК и при нормальных условиях мало зависит от действия энзимов деградации ГАМК. ГДК является маркером ГАМК-ергических синапсов.

Энзимы катаболизма ГАМК локализованы отдельно от ГДК. ГАМК-трансаминаза (ГАМК-Т) находится в сером веществе мозга, но встречается также и в других тканях. Она также требует пиридоксальфосфат в качестве кофактора и связана с ним прочно. ГАМК-Т обнаружена в митохондриях, в то время как ГДК и ГАМК локализованы в синапсосомах.

Конечный энзим шунта – дегидрогеназа янтарного полуальдегида – превращает янтарный полуальдегид в янтарную кислоту. Он распространен в ЦНС там же, где и ГАМК-Т. Это митохондриальный энзим, который специфичен для янтарного полуальдегида и  $\text{НАД}^+$ , активируется сульфгидрильными реагентами.

ГАМК является наиболее широко распространенным медиатором торможения в нервной системе. У млекопитающих она локализована в нервных окончаниях тормозных нейронов ЦНС, ГАМК тормозит биоэлектрическую активность не только головного мозга позвоночных, но и нервных цепочек и ганглиев беспозвоночных животных. Соответственно ГАМК и ферменты ее обмена также локализованы в нервных структурах беспозвоночных, совпадающих с расположением тормозных синапсов. Физиологическое действие ГАМК обусловлено взаимодействием со специальными рецепторами и рассматривается далее.

## Компартментализация метаболизма аминокислот

Компартментализация метаболизма является ключевым фактором взаимоотношений между глутаматом, глутамином и ГАМК. Впервые это явление было открыто в лаборатории Вэлша в конце 50-х – начале 60-х годов и известно под названием эффекта Вэлша. При определенных условиях в опытах с использованием меченных предшественников специфическая радиоактивность продукта, образованного в короткий промежуток времени, превышает специфическую активность предшественника (выделенного из ткани в тех же условиях) иногда в несколько раз. Эти наблюдения позволяют сделать заключение, что метаболизм имеет место в малом, высокоактивном пуле, а меченный предшественник разбавляется при выделении большим количеством немеченного предшественника из другого, малоактивного пула.

Эффект Вэлша – специфическое свойство нервной системы и демонстрируется в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*. В дальнейшем кинетическими исследованиями с различными метаболическими предшественниками было показано наличие в головном мозге различных метаболических компартментов цикла трикарбоновых кислот и аминокислот, связанных с этим циклом. Некоторые исследователи ограничивают число компартментов двумя – большим и малым, другие описывают до шести метаболических компартментов. Очевидным является факт, что каждый компартмент является суммой большого числа микрокомпартментов с более или менее сходными метаболическими свойствами.

Значение метаболических компартментов состоит в пространственном отделении биосинтетических процессов от тех метаболических путей, которые строго контролируются энергетическими нуждами. Это явление характерно именно для нервной ткани, которая отличается большой функциональной гетерогенностью составляющих ее элементов, большой долей крупных и средних клеток с разнообразными системами органелл и, наконец, большой протяженностью отростков нервных клеток, что затрудняет возможность смешивания метаболитов.

Метаболическая компартментализация аминокислот, в частности аминокислот глутаминовой группы, особенно ярко проявляется в субклеточной локализации ферментов в ГАМК-ергическом нейроне и в астроцитах. Так, пируваткарбоксилаза локализована преимущественно в астроцитах, в то время как пируватдегидрогеназный комплекс более активен в нейронах, чем в астроцитах. Преимущественная локализация пируватдегидрогеназы в нейронах ответственна, в конечном счете, за низкое включение углерода глюкозы, лактата и глицерина в глутамин. Глутамин-синтетаза преимущественно локализована в астроцитах, а глутаминаза – в нейронах. Глутамат, поглощаясь астроцитами, превращается в глутамин в глутамин-синтетазной реакции. Глутамин, выйдя из астроцитов и входя в нейроны, образует глутамат и далее ГАМК. Таким образом, глутамин и ГАМК осуществляют коммуникацию между большим и малым метаболическими компартментами.

Помимо нейронально-глиального транспорта аминокислот в последние годы установлена возможность перемещения свободных аминокислот от проксимального к дистальному концу нейрона. Так, глутамат, введенный в мозг, передвигается вдоль аксонов двигательных нейронов и оказывается в мышечных нервных окончаниях.

### **Глицин и пути его обмена**

Глицин участвует не только в биосинтезе белков, но и в других многочисленных биосинтетических процессах, таких, как образование пуринов, порфиринов, креатина, этаноламина, холина, глутатиона и др. Глицин функционирует также в качестве ингибиторного трансммиттера, главным образом, в спинном мозге.

Так как потребление глицина в нервной ткани относительно велико, а поступление его из крови происходит медленно, значительная часть глицина синтезируется в мозге *de novo*. Глюкоза и серин являются главными источниками глицина в ЦНС. Серин может образовываться из глюкозы через 3-фосфоглицериновую кислоту. Кроме того, серин сравнительно быстро поступает из циркулирующей крови.

Синтез глицина *de novo* происходит в нервной ткани из серина путем обратимой  $N^5$ , метилентетрагидрофолатзависимой

трансформации при участии фермента серингидроксиметилтрансферазы.

### Нейротрансмиттерные функции аминокислот

Они реализуются по двум направлениям:

1. Во-первых, ряд аминокислот являются предшественниками в синтезе нейромедиаторов.
2. Доля синапсов в ЦНС, содержащие такие медиаторы, как ацетилхолин, биогенные амины невелика. Основной фонд синапсов в ЦНС составляют аминокислотергические синапсы. К медиаторным аминокислотам следует прежде всего отнести ГАМК, глутаминовую кислоту, глицин, аспартат, таурин.

Медиаторные аминокислоты распределены более неравномерно по сравнению с другими в различных отделах ЦНС.

Таблица 3.1. – Синаптические функции некоторых аминокислот и их структурных аналогов

Аминокислоты и их аналоги	Свойства и функции в мозге
Аспарагиновая кислота	Вызывает, как глутамат, при системном введении судороги. Глутаминмиметик. Вызывает обратимую деполяризацию спинальных мотонейронов.
Глицин	Обладает некоторыми свойствами нейромедиатора торможения. Ингибирующее действие в некоторых зонах спинного мозга по силе не отличается от эффектов ГАМК. Вызывает гиперполяризацию постсинаптических мембран за счет увеличения проницаемости для Cl <sup>-</sup> .
Глутаминовая кислота	Один из вероятных нейромедиаторов возбуждения ЦНС. Способна возбуждать большинство центральных нейронов за счет деполяризации мембран.
Таурин	Тормозящее постсинаптическое действие. Глицин-миметик в спинном и продолговатом мозге, в других отделах головного мозга – ГАМК-миметик.
ГОМК	Пролонгирует действие наркотиков. Тормозит передачу в аксодендритических и облегчает ее в аксосоматических синапсах. Тормозит секрецию дофамина.

**Таким образом, резюмируя данные об обмене свободных аминокислот в головном мозге, можно сделать следующие выводы:**

1. Метаболизм аминокислот имеет в нервной ткани ряд специфических черт. Особую роль здесь играют дикарбоновые аминокислоты, содержание и интенсивность метаболизма которых в мозге заметно выше, чем в других тканях.
2. Аминокислоты широко используются для синтеза многих белков, пептидов, нейромедиаторов и других биологически важных соединений.
3. Наряду с участием в биосинтезе пептидов и белков, с возможностью служить дополнительными энергетическими субстратами, ряд аминокислот выполняет особые функции, выступая в роли нейромедиаторов или их непосредственными предшественниками.
4. Состав пула свободных аминокислот в нормальных физиологических условиях отличается постоянством, отдельные районы мозга имеют свои характерные метаболические пулы.
5. Существование нескольких систем транспорта для различных групп аминокислот в ЦНС – низко- и высокоафинные, натрийзависимые и независимые и др.
6. В нервной ткани отмечается пространственная разобщенность отдельных ступеней метаболизма аминокислот (так называемая метаболическая компартментализация). Это создает условия для пространственного разобщения энергетического метаболизма и других путей превращения аминокислот.
7. Головной мозг характеризуется высокой концентрацией аминокислот глутаминовой группы. Глутаминовая кислота, глутамин, ГАМК, аспарагиновая и N-ацетиласпарагиновая кислоты составляют в сумме 75% пула свободных аминокислот мозга.
8. Метаболизм аминокислот глутаминовой группы также чрезвычайно интенсивен. Эти аминокислоты выполняют ряд важных функций в ЦНС: энергетическую, служат для

образования и устранения аммиака, выполняют роль нейромедиаторов и нейромодуляторов.

9. Ароматические аминокислоты имеют особое значение как предшественники катехоламинов и серотонина.
10. Нарушения, особенно генетические, в энзиматической системе метаболизма аминокислот часто имеют тяжелые неврологические последствия. Нарушение транспорта аминокислот в других органах часто также сопровождается неврологическими расстройствами.

## ГЛАВА 4. НЕЙРОПЕПТИДЫ

В последнее время значительно увеличился интерес к управлению важнейшими функциями мозга с помощью пептидов. Открыто достаточно большое количество пептидов, способных в очень низких концентрациях воздействовать на нервную ткань, выступая в качестве модуляторов ряда функций, а также действия нейромедиаторов, гормонов, фармакологических средств. Пептиды в ряде случаев могут изменять поведенческие реакции, участвуют в механизмах памяти. С учетом преимущественной локализации этих пептидов в ЦНС они получили название нейропептидов (НП). По сравнению с другими системами межклеточной сигнализации пептидная система оказалась наиболее многочисленной (сейчас открыто свыше 600 природных НП) и полифункциональной.

НП широко представлены в мозге и в периферической нервной системе. Содержание их в тканях варьирует преимущественно в пределах  $10^{-12}$  –  $10^{-9}$  М. В разных отделах и образованиях мозга, а также в нейронах разной специализации различия в содержании НП очень велики. Кроме того, в ряде органов и тканей нервными клетками синтезируются и секретируются пептиды, идентичные или близкие многим НП. Это заставляет считать НП частью общей системы регуляторных пептидов (РП) организма.

В категорию НП включают обычно малые и средние по размеру пептиды – от 2 до 50-60 аминокислотных остатков (а. о.). Более крупные пептиды, в число которых входит ряд гормонов, некоторые факторы роста клеток и ряд других факторов, содержат, как правило, свыше 100 а. о., и их относят обычно к категории регуляторных белков. Большинство НП представляет собой линейные пептиды. С-концевые аминокислоты в них нередко амидированы, N-концевые остатки глутаминовой кислоты часто представлены в виде пироглутамата. Другие модификации аминокислотных остатков встречаются редко.

НП образуются в результате ограниченного («прицельного») протеолиза больших пептидов-предшественников. Последние синтезируются на рибосомах,

транспортируются далее в везикулы нервных окончаний, расщепляясь протеазами до конечных форм НП, и секретируются с помощью механизмов, подобных тем, которые описаны для медиаторов непептидной природы.

Многие из НП выполняют функции нейромедиаторов, передающих сигнал в пределах синапса, подобно уже описанным классическим нейромедиаторам непептидной природы. При этом они, как правило, «сотрудничают» с непептидными медиаторами. В одном и том же нервном окончании локализованы определенные комбинации непептидного нейромедиатора с одним, двумя, а иногда и тремя НП. В зависимости от частоты и длительности импульсации они выделяются совместно или раздельно. Иногда такие НП называют ко-нейротрансмиттерами или конейромедиаторами. Кроме участия в передаче сигнала в синапсе НП способны осуществлять передачу информации и на более значительные дистанции – в небольших зонах, в органе и даже в пределах целого организма. В этом случае их функции неотличимы от функций гормонов (в том числе гистогормонов). Объектом дистантного действия НП являются про- и постсинаптические зоны нейронов, а также другие клетки. НП могут при этом облегчить или тормозить передачу импульса и оказывать другие влияния на состояние нейрона, т. е. функционировать как нейромодуляторы.

В разных отделах и подотделах мозга, в различных нейронах одни и те же НП могут выполнять или нейромедиаторные (ко-нейромедиаторные) или дистантные нейромодуляторные функции, а иногда сочетать эти функции. Сложность и неоднозначность функций НП такова, что для понимания этой проблемы полезно оценить их место среди других веществ, передающих информацию в организме.

## **Классификация и биологическая активность нейропептидов.**

### **Понятие о функциональном континууме НП и каскадной регуляции**

Современная классификация НП основана на сочетании трех принципов: функционального, структурного и топологического (по месту синтеза) и представлена в табл. 4.1.

Таблица 4.1 – Классификация нейропептидов

№ п/п	Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
1.	Гипоталамические либерины и статины	Либерины		Тиролиберин, кортиколиберин, люлиберин
		Статины		Соматолиберин, соматостатин, меланостатин
2.	Опиоидные пептиды	Энкефалиновые опиоиды	Дериваты проопиомеланокортина	$\beta$ -Эндорфин, $\gamma$ -эндорфин, $\alpha$ -эндорфин, мет-энкефалин
			Дериваты продинорфина А	Динорфины, лей-энке-фалин, $\alpha$ –и $\beta$ -неоэндорфин, леуморфин, риморфин
			Дериваты про-энкефалина А	Адренорфин, лей-энке-фалин, «октапептид»
			Параэнкефалиновые опиоиды	Дерморфины Казаморфины
3.	Мелано-кортины	Кортикотропины		Адренотропический гормон и его фрагменты
		Меланотропины		$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ - Меланотропин
4.	Вазопресинтоцины	Вазопресины		Арг- вазопресин, лиз-вазопресин
		Тоцины		Окситоцин, мезотоцин, изотоцин,
5.	"Панкреатические" пептиды			Нейропептид Y, пептид YY, панкреатический пептид
6.	Глюкагон-секретины	Глицентины		Глицентин, глюкагон

№ п/п	Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
		ВИП-группа		Вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-изолейцин,
7.		Гастрины		Гастрин-14, -17, -34
8.	Тахикинины			Вещество Р, нейрокинин А, кассинин
9.	Мотилин			Мотилин
10.	Нейротензины			Нейротензин, нейромедин N, ксенопсин
11.	Бомбезины			Гастрин-рилизинг пептид, бомбезин, литорин
12.	Кинины			Брадикинин, каллидин
13.	Ангиотензины			Ангиотензины I, II
14.	Кальцитонины			Кальцитонин, кальцитонин-генродственный пептид (CGRP)
15.	Атриопептиды			Атриопептид-28
16.	Эндозепины			Пептид - ингибитор связывания диазепама (DBI), октадеканейропептид (ODN) - DBI 33-50, DBI...
17.	Галанин			Галанин
18.	Эндотелины			Эндотелин I, II, III

Таблица 4.2 – Биологические функции представителей семейств нейропептидов

№ сем.	Пептид	Наиболее важные биологические свойства
1.	Тиролиберин	Активирует эмоциональное поведение и бодрствование, активирует дыхательный центр, антидепрессант и антиопиоид; стимулятор широкого круга соматических функций; индуктор секреции тиротропина и (с меньшей эффективностью) ряда других регуляторных пептидов (сравнить с кортиколиберином)
2.	Люлиберин	Активирует половое поведение и секрецию гонадотропина и лютропина
3.	В-Эндорфин	Опиоид; индуцирует комплекс соматических эффектов и изменений поведения, близкий к опиоидному (аналгезия, положительное подкрепление), а также ретроградную амнезию; агонист преимущественно $\mu$ -рецепторов, регулятор некоторых реакций иммунитета (стимулятор клеток-киллеров)
4.	Динорфин А	Опиоиды; при центральном введении проявляют (в отличие от $\beta$ -эндорфина) седативное действие; агонисты преимущественно $\kappa$ -рецепторов
5.	$\alpha$ -Меланотропин	Стимулятор внимания и запоминания. Активатор эмоционального поведения
6.	Вазопрессин	Подавляет диурез, стимулирует гипертензию, активирует консолидацию памяти (преимущественно на фоне подавления консолидации различными факторами), подавляет реакции, связанные с системой положительного подкрепления; один из факторов латерализации
7.	Нейропептид Y	Индукцирует пищедобывательное поведение; ко-трансммиттер и усилитель эффектов норадреналина, вызывает сужение сосудов головного мозга и на периферии; умеренный анксиолитик
8.	Вазоактивный интестинальный полипептид	Вызывает гипотензию и бронходилатацию, стимулятор функций органов репродукции, активирует моторику и секрецию во многих отделах желудочно-кишечного тракта;

		стимулятор выхода многих регуляторных пептидов
9.	Холецисто-кенин-8	Мощный ингибитор пищедобывательного поведения и умеренный нейролептик, стимулятор моторики и секреции некоторых органов желудочно-кишечного тракта (особенно желчного пузыря)
10.	Вещество P	Один из медиаторов и модуляторов сенсорных импульсов; гипотензивный и противострессовый фактор; индуктор нейрогенного воспаления
11.	Мотилин	Стимулятор перистальтики желудка и двенадцатиперстной кишки
12.	Нейротензин	Сочетает значительную гипотензивную и гипотермическую активность с анальгетическим действием (неопиоидного типа) и индукцией положительного подкрепления
13.	Бомбезин	Мощный гипотермический фактор, не обладающий гипотензивным действием; активатор моторики и секреции желудочно-кишечного тракта; умеренный ингибитор пищевого поведения
14.	Брадикинин	Местный вазодилататор; повышает проницаемость сосудистой стенки; местный модулятор боли
15.	Ангиотензин II	Вызывает сужение сосудов, гипертензию и (при центральном введении) жажду
16.	$\alpha$ -Кокальцигенин	Мощный вазодилататор периферических и мозговых сосудов (артериол); модулятор болевых импульсов
17.	Атриопептид-28	Диуретик, особенно натрий-уретик
18.	Эндозепин-6	Вызывает проконфликтное поведение; беспокойство; ингибитор ГАМК <sub>A</sub> -синапсов
19.	Галанин	Индукцирует секрецию гормона роста, пролактина и глюкагона; подавляет выход ацетилхолина и соматостатина; стимулирует пищедобывательное поведение; усиливает сократимость гладкой мускулатуры кишечника и уrogenитального тракта
20.	Эндотелин I	Регулятор просвета коронарных сосудов

Остановимся на наиболее характерных особенностях отдельных представителей каждого семейства НП.

НП первого семейства – либерины и статины гипоталамуса – объединяет общность одной из главных функций, состоящей в регуляции выхода гормонов гипофиза, и общность места образования, установленного первыми исследователями этих НП. Либерины стимулируют выход (а в ряде случаев и синтез) определенных гормонов из клеток гипофиза, а статины тормозят его. По структуре они весьма разнообразны. Что касается места их образования, то синтез этих НП происходит не только в гипоталамусе, но и во многих других отделах мозга и организма в целом. В гипоталамусе синтезируется та часть либеринов и статинов, преимущественной (но не единственной) функцией которых является действие на гипофиз. Тем не менее, ассоциация либеринов и статинов прежде всего с гипоталамусом стала традицией.

Помимо действия на выход гипофизарных гормонов каждый из либеринов и статинов обладает большим числом биологических активностей, осуществляемых прямым действием на определенные нейроны и другие клетки мозга и организма. Так, тиролиберин является мощным стимулятором эмоционального поведения, двигательной активности, дыхательного центра и др.

Индуцируемый тиролиберином тиротропин в свою очередь изменяет уровень фосфорилирования белков хроматина клеток щитовидной железы в транскрипционно активных зонах последнего.

Принципиально важной для понимания функций НП является иллюстрированная выше способность этих соединений запускать после взаимодействия с рецептором целую гамму процессов на всех уровнях метаболической иерархии клеток – от мембраны до генома ~ с различной продолжительностью – от минут (долей минуты) до часов. Хотя ряд подобных явлений отмечен и в исследованиях действия нейромедиаторов обычного типа, пептидные регуляторы имеют важное исходное отличие – более значительную, в общем, продолжительность существования и, следовательно, возможность более длительного воздействия на рецепторы. Если РГТ выступает в данном синапсе

как сопутствующий медиатор, то после его воздействия клетка в течение относительно длительного времени может претерпевать сложные изменения своего состояния. В частности, может меняться и восприимчивость к сигналам от разнообразных рецепторов, на ней расположенных (потенциация синаптической передачи, «проторение» синапсов и др.), и способность к генерации импульсов и т. д. То, что продолжительность таких изменений, вызванных НП, может варьировать от минут до, по крайней мере, суток, и заставляет рассматривать их как один из элементов в механизмах формирования памяти, да и других сложных форм поведения.

Приведенные краткие характеристики биологической активности представителей различных семейств НП далеко не исчерпывают всего многообразия их функций. Многочисленная система НП образует так называемый функциональный континуум. Это означает, что, с одной стороны, каждый НП обладает уникальными свойствами. С другой стороны, многие представления биологической активности каждого из пептидов совпадают или близки к таковым ряда других пептидов. В результате каждый пептид выступает как созданный эволюцией «пакет программ» для включения или модуляции определенного комплекса функций.

Кроме обеспечения разнообразнейших комплексов биоактивностей пептидный континуум выполняет еще одну функцию – образование сложных регуляторных цепей и каскадов. Каждый из НП обладает способностью индуцировать выход в кровь, в цереброспинальную жидкость, в межклеточные среды организма определенных НП. Частным случаем этой системы взаимной индукции является описанное действие либеринов и статинов гипоталамуса на выход гормонов гипофиза. Каждый НП, выход которого индуцирован другим пептидом, в свою очередь может индуцировать выход ряда следующих НП, так что возникает цепной, каскадный регуляторный процесс. Сейчас трудно судить о том, сколь длинной может быть такая цепь. Известно, однако, что многие НП, период полураспада которых измеряется минутами, способны вызывать многочасовые и даже многосуточные

эффекты после введения в организм. Вероятно, основой этого и являются такие цепные процессы.

Общий принцип синтеза всех достаточно изученных НП состоит в образовании относительно больших пептидов-предшественников, из которых после завершения трансляции выщепляются **протеазами** соответствующие НП. Как правило, в состав пептида-предшественника входит одна или большее число последовательностей НП (иногда весьма различных по структуре) и так называемая сигнальная последовательность, способствующая миграции предшественника внутри клетки после завершения трансляции в шероховатой эндоплазматической сети (первые несколько минут) и отщепляемая в конце этой части пути. Многие пептиды-предшественники образуют промежуточное соединение с гликозидами, которые тоже оказывают стабилизирующее действие на некоторых стадиях процессинга и влияют на выбор мест атаки протеиназами.

Нейропептиды обладают некоторыми биохимическими особенностями, отличающими их от обычных, классических нейромедиаторов:

1. Большая, в общем, продолжительность существования НП в жидких средах организма, в особенности НП среднего и большого размера с числом аминокислотных остатков, превышающим 14-20; это обуславливает длительность внутрисинаптической модуляции и возможность дистантного действия на отдаленные синаптические системы.

2. Наличие определенной, нередко высокой и специфичной, активности у продуктов неполного протеолиза НП; протеолиз ряда НП нельзя рассматривать как простую инактивацию, происходит в той или иной степени трансформация их активности.

3. Очень большое число различных НП, намного превосходящее (в 10-30, а возможно, и большее число раз) численность обычных нейромедиаторов; это создает не только количественные, но и качественно новые возможности «сотрудничества» разнообразных НП и нейромедиаторов в пределах одного нейрона, одной терминали.

**Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно сделать несколько обобщений:**

1. Нейропептиды – межклеточные передатчики информации. Они выполняют, нередко одновременно, функции нейромедиаторов, нейромодуляторов и дистантных регуляторов.

2. Нейропептиды представляют собой малые и средние по размеру пептиды, как правило, линейные, содержащие от 2 до 40-50 а.о. Часть нейропептидов модифицирована по концевым аминокислотам (амидинирование с С-конца, ацетилирование или циклизация остатка глутамата в пироглутамат и др.). Иногда встречаются и модификации неконцевых аминокислот (посттрансляционное формирование дисульфидных связей, D-аланина и др.).

3. Общее число известных нейропептидов измеряется многими сотнями. Они образуют более 40 семейств.

4. Нейропептиды (вместе с другими регуляторными соединениями) образуют функционально непрерывную систему, функциональный континуум. Каждый нейропептид обладает своеобразным комплексом биологических активностей.

5. Нейропептиды синтезируются путем протеолиза больших пептидов-предшественников в нейронах и сосредотачиваются в везикулах нервных окончаний. Так они, как правило, сосуществуют и совместно функционируют с мономолекулярными нейромедиаторами.

6. Действие нейропептидов реализуется через систему рецепторов «медленного» типа, содержащих G-белки.

7. Срок полураспада большинства нейропептидов в жидкостях организма варьирует от минут (для олигопептидов) до часов (для пептидов среднего размера).

8. Существует сложная иерархическая система, в которой одни нейропептиды индуцируют или подавляют выход других нейропептидов. При этом сами нейропептиды-индукторы обладают, кроме того, способностью непосредственно вызывать ряд биохимических и физиологических эффектов.

## ГЛАВА 5. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Нуклеиновые кислоты – это высокомолекулярные соединения со строго определенной линейной последовательностью мономеров. Структура ДНК и РНК – способ «записи информации», которая обеспечивает формирование в организме двух информационных потоков. Один из них осуществляет воспроизведение информации, заключенной в молекулах ДНК. В результате репликации ДНК и последующего деления дочерние клетки наследуют геном родительской клетки. Второй поток информации реализуется в процессе жизнедеятельности клетки, когда происходит «считывание» или транскрипция генов в форме матричных РНК и использование их для синтеза соответствующих белков. Совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма, формирует его геном. Однако в целом генетические и регуляторные последовательности ядерной и митохондриальной ДНК нервных клеток идентичны или очень близки к таковым клеток большинства других тканей. Кажется, на первый взгляд, кощунственным утверждение, что ДНК нейрона качественно не отличается от ДНК клеток кожи, желудка и т.п. Однако это так. Отличие состоит не в ДНК, а в том, что значительная часть функционирующих «включенных» генов нервных клеток – это не те гены, которые функционируют в других тканях. Кроме того, набор генов, которые действуют в нервных клетках, гораздо многообразнее, чем в клетках других тканей. Это соответствует представлению о нервных клетках как высшем создании эволюционного процесса, но требует раскрытия механизмов, которые определяют избирательное и многообразное раскрытие функций их генома.

## ДНК головного мозга

В конце 1960-х – начале 1970-х годов в результате многочисленных исследований методом цитофотометрии ДНК по Фельгену получило широкое распространение представление о существовании избыточной по сравнению с диплоидным набором ДНК в клетках мозга млекопитающих и птиц. Особенно популярной была точка зрения о тетраплоидности (в ряде случаев – и полиплоидности более высокого порядка) крупных нейронов – таких, как клетки Пуркинье мозжечка и пирамидные нейроны гиппокампа.

Применение более совершенных методов в последующие годы показало, что большинство «подозреваемых» нейронов в действительности содержит диплоидное количество ДНК, хотя в ограниченных популяциях нейронов определенных типов содержание ДНК может быть более высоким. Наиболее достоверно гипердиплоидизация обнаружена в клетках Пуркинье мозжечка, в небольшой части которых выявлено избирательное умножение (амплификация) генов рибосомальной РНК (В. Я. Бродский и др., 1985). Общепринятое почти до недавнего времени представление о накоплении избыточной ДНК в ядрах нейронов неокортекса млекопитающих в первые недели постнатального онтогенеза не подтвердилось при исследовании более совершенными методами. (R. Nobietal., 1984).

Выше мы обращали внимание на отсутствие качественных отличий ДНК клеток мозга от ДНК других клеток организма, имея в виду одинаковый набор генов, но в то же время глубокие различия в наборе работающих и неработающих генов. В течение последних четырех лет появились данные об особой роли в функциях мозга ряда монотонно повторяющихся тринуклеотидных последовательностей в ДНК. Например, тринуклеотид CAG содержится в различных частях генома группами по 8-33 копий. Увеличение числа копий в 3-10 раз ассоциируется с рядом тяжелых нервных болезней (болезни Хантингтона, спинальной и бульбарной мышечной атрофией, спиноцереbellарной атаксией и др.). Аналогичная ситуация установлена для последовательностей CGG, GCC и CTG. Это служит яркой иллюстрацией того, как велико значение точной

организации всех элементов ДНК нейронов, даже относительно простых и монотонных.

Действие систем репарации ДНК в любой клетке является необходимым условием нормального функционирования ее генетического аппарата. Этот процесс особенно важен для клеток долгоживущих, медленно обновляющихся популяций, классическим примером которых являются именно клетки нервной системы. Замечено, что прогрессивные нарушения функционирования нервных клеток в стареющем мозге человека и животных коррелируют с постепенным накоплением повреждений в их ДНК. При действии умеренных доз гамма-облучения в нейронах и глиальных клетках наблюдается стимуляция репаративного синтеза ДНК. Вместе с тем в нейронах мозжечка гамма-облучение *in vivo* сопровождается накоплением каких-то нерепарируемых повреждений ДНК, которые в конце концов приводят к деградации ДНК и гибели нейронов. Очевидно, существует определенная пороговая доза повреждений, после которой системы репарации ДНК в клетках уже не способны справиться с их дезорганизирующим действием.

Преобладающая часть ядерной ДНК мозга организована в типичную нуклеосомную структуру (В. В. Ашапкин, Б. Ф. Ванюшин, 1984). Однако по сравнению с хроматином печени хроматин мозга более гетерогенен по длине линкерных участков и обладает более разнообразным набором негистоновых белков. Длина нуклеосомных единиц в большинстве эукариотических клеток близка к 200 н.п. Некоторые вариации этой величины связаны с изменчивостью в длине линкерных участков, тогда как с кором нуклеосом всегда ассоциирован фрагмент ДНК длиной 146 н.п. В дифференцированных нейронах неокортекса нуклеосомная ДНК необычно короткая и составляет ~ 160-162 н.п., а клетки неастроцитарной глиии неокортекса и нейроны мозжечка имеют обычные по длине нуклеосомы. Переход в нейронах неокортекса к атипично коротким нуклеосомам коррелирует с окончательной дифференцировкой этих нейронов: у кроликов, мышей и крыс он проходит в первую неделю постнатального онтогенеза, а у более зрелорождающихся морских свинок – между 32-м и 44-м днями эмбриогенеза.

Хроматин нервных клеток является динамичным, активным образованием, состояние которого изменяется в ходе нормального развития и при действии различных внешних и внутренних стимулов. В первые недели постнатального онтогенеза в хроматине нейронов неокортекса крыс происходит заметное уменьшение числа участков с повышенной чувствительностью к ДНКазе I. В мозге стареющих животных эти изменения еще более выражены, что свидетельствует об уменьшении матричной активности хроматина в ходе старения.

Одним из механизмов регуляции матричной активности хроматина является обратимое ацетилирование гистонов. В ядрах нейронов ацетилирование гистонов более выражено по сравнению с глиальными клетками. Это коррелирует с более высокой активностью эндогенных РНК-полимераз нейронов и с большим числом активных участков инициации транскрипции. С другой стороны, в первые дни постнатального онтогенеза степень ацетилирования гистонов в неокортексе крыс быстро уменьшается.

### **РНК нервной ткани**

По сравнению с другими соматическими клетками организма крупные нервные клетки характеризуются самым высоким содержанием РНК и, вероятно, наиболее высокой скоростью образования этих нуклеиновых кислот в организме. Основное количество РНК в нервных клетках находится в субстанции Ниссля, которая представляет собой рибосомальные агрегаты различного размера. Молодые униполярные нейробласты,  $\frac{2}{3}$  объема которых занимает ядро, содержат относительно мало РНК. В процессе развития клетки через стадию мультиполярного нейробласта до нейрона и зрелой нервной клетки содержание РНК значительно возрастает в основном за счет активного образования рибосомальной РНК в ядрышке. Одновременно увеличивается содержание белка. Среднее отношение РНК: ДНК достигает 50 (!) и сравнительно редко бывает ниже 3. Это превышает отношение, характерное для особенно интенсивно метаболизирующих клеток секреторных тканей (печени, поджелудочной железы, почек и др.), где оно

составляет 2-4,5. В мотонейронах головного мозга и в спинальных ганглиях количество РНК в одной клетке достигает 500-2500 пг. (Напомним для сравнения, что в диплоидной клетке человека содержание ДНК близко к 6 пг). Такое обилие РНК обусловлено, главным образом, наличием мощного рибосомального белоксинтезирующего аппарата в цитоплазме нейрона. Быстро обменивающаяся мессенджер-РНК (мРНК), тоже относительно широко представленная в нейронах, занимает в количественном отношении скромное место (доли процента) по сравнению с рибосомальной РНК.

Рибосомальная РНК мозга и аппарат трансляции не имеют принципиальных отличий от других тканей и органов. Поэтому, отметив особую мощность последнего, сосредоточим далее внимание на особенностях синтеза и многообразии мРНК мозга, обуславливающих качественное своеобразие белков и многих других компонентов нервных клеток.

Скорость метаболизма РНК зависит от характера функционирования нерва. Содержание РНК увеличивается после кратковременного интенсивного раздражения. После продолжительного раздражения отмечено уменьшение содержания РНК. Когда речь идет о метаболизме нуклеиновых кислот в мозге, то следует учитывать типы клеток и отделы мозга, поскольку ткань его гетерогенна. Экстракты мозга содержат большее, чем другие ткани, количество информационной РНК.

Обобщая данные о содержании и обмене нуклеиновых кислот в головном мозге можно резюмировать:

1. Различные структуры головного мозга отличаются неодинаковым содержанием нуклеиновых кислот. Различия в содержании РНК выражены в большей степени.
2. Общее содержание РНК в большинстве нервных клеток очень велико. Отношение РНК:ДНК в головном мозге значительно превышает таковое в других тканях.
3. В клетках мозга млекопитающих имеются активно функционирующие системы репарации ДНК, поддерживающие целостность и эффективность генетического аппарата.

4. Хроматин нервных клеток имеет типичную для эукариотических клеток нуклеосомную организацию. Особенности хроматина нейронов неокортекса млекопитающих являются необычно короткие нуклеосомные единицы, присутствие редких вариантов гистонов, высокое разнообразие негистоновых белков и высокая матричная активность.
5. В мозге млекопитающих экспрессируется несколько десятков тысяч уникальных генов, из которых не менее половины имеют мозгоспецифический характер экспрессии.
6. Огромное разнообразие экспрессируемых в мозге генов складывается из перекрывающихся, но не одинаковых популяций генов, экспрессируемых в отдельных нервных клетках.
7. Наряду с разнообразнейшими мозгоспецифическими мессенджер-РНК в центральной нервной системе синтезируется ограниченное число особых малых РНК с последовательностями нуклеотидов, общими для всех отделов мозга.

## ГЛАВА 6. БЕЛКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

### Белки нервной системы

Белки нервной системы представляют собой сложную гетерогенную систему, включающую кроме белковой части липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы, их производные и другие небелковые компоненты. Для белков нервной системы особенно характерно образование надмолекулярных комплексов различной сложности.

Значительная часть белков нервной системы идентична белкам других органов и тканей в силу общности ряда базовых процессов жизнедеятельности. Однако существует обширная категория нейроспецифических белков (НСБ), связанных с особым устройством и функциями нервной системы. Поскольку эта система функционирует как единое целое, невозможно в ряде случаев рассматривать только нейроспецифические белки, отвлекаясь от других белков.

Специфичность белков для нервной ткани определяется критериями: а) наличием их преимущественно в нервной ткани, причем их количество должно существенно превышать таковое в остальных тканях животного организма, - условный, но общепринятый критерий; б) участием этих белков в реализации специфических функций нервной системы, например процессах генерации и проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, в механизмах обучения и формировании памяти; в) тесной взаимосвязью между биоактивностью нейроспецифических белков и функциональным состоянием нервной системы.

Изучение физико-химических свойств, локализации в отделах мозга, клетках и субклеточных структурах нервной ткани, особенностей метаболизма нейроспецифических белков или сроков появления их в процессе онтогенеза позволяет приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов функционирования мозга. Установлена связь

нейроспецифических белков с некоторыми патологическими состояниями организма, главным образом с развитием нервно-психических заболеваний. Обнаружение некоторых нейроспецифических белков в спинномозговой жидкости или сыворотке крови может рассматриваться в качестве индикатора повреждения нервной ткани.

### **Основные этапы изучения белков нервной ткани**

**Первый этап.** Исследование белковых компонентов мозга начато в начале 19 века. Этот период продолжался примерно до 40-50х годов 20 века.

Вокелен, 1811 г. – перечислив главные химические компоненты ткани головного мозга, он назвал и белки.

Д. Петровский, 1873 г. – выделял белки головного мозга коров с помощью органических растворителей. Впервые установил различия в соотношении белков и липидов в сером и белом веществе мозга.

А. Я. Данилевский, 1891 г. – впервые обратил внимание на важную функциональную роль белков в деятельности головного мозга. Он считал, что раздражимость и другие специфические функции нервной клетки зависят в большей степени от представления в ней определенных белковых компонентов.

Петровский, Галлибуртон и другие авторы установили, что в сухом остатке различных отделов нервной системы белка содержится в среднем:

в сером веществе	- 51%
в белом веществе	- 33%
в спинном мозге	- 31%
в седалищном нерве	- 29%

В начале 30-х годов 20 столетия академиком А.В. Палладиным с сотрудниками были проведены классические работы по исследованию белков нервной ткани. В различных растворителях были выделены растворимые белки головного мозга, основная масса которых приходится на долю глобулинов (80-90%), а альбумины составляют в среднем не более 5%. Палладин пришел к выводу, что в филогенетически более молодом и функционально более сложном отделе нервной

системы, а именно в коре больших полушарий, содержится не только больше белка, чем в белом веществе, но и качественно белки серого и белого вещества различны.

**Второй этап.** Систематическое исследование белков в нервной ткани началось с конца 40-х – начала 50-х годов XX века. Этот период характеризуется исключительно широким применением современных разнообразных физических, химических, биохимических и других методов исследования, таких как – парамагнитный и ядерно-магнитный резонанс, иммуноэлектрофорез и иммунобиологические реакции, радиоизотопные методы (метод радиоактивной индикации).

Ввиду уникальных свойств белков нервной ткани их трудно классифицировать по единому принципу. В силу этого белки нервной ткани можно подразделять:

- по химическому составу на: простые и сложные
- по физико-химическим свойствам на: растворимые и нерастворимые, кислые и основные и т. д.
- по локализации в различных отделах ЦНС и ПНС и субклеточных структурах нейронов
- по метаболической активности
- по функциональной роли.

**(I) Простые белки головного мозга**

1. Нейроальбумины и нейроглобулины
2. Основные белки (гистоны и негистоны)
3. Нейросклеропротеины

**(II) Сложные белки головного мозга**

1. Липопротеины
2. Протеолипиды
3. Фосфопротеины
4. Гликопротеины
5. Нуклеопротеины
6. Хромопротеины

**(III) Специфические белки нервной ткани**

1. Белок S-100

2. Белок 14-3-2
3. Нейрофизин
4. Нейротубулин
5. Нейростенин

## **(I) Простые белки головного мозга**

### **1) Нейроальбумины и нейроглобулины**

Поскольку альбумины и глобулины головного мозга по своим свойствам несколько отличаются от аналогичных белков сыворотки крови, то они, как правило, называются нейроальбуминами и нейроглобулинами.

**Нейроальбумины.** Их количество в головном мозге относительно невелико, оно составляет в среднем  $\approx 5\%$  от всех растворимых белков. Нейроальбумины являются основным белковым компонентом растворимых фракций фосфопротеинов.

В периферических нервных волокнах содержание нейроальбуминов достигает 20-25 % от всех растворимых там белков. Следует отметить, что растворимые белки головного мозга существенно отличаются от белков в периферических нервах, и особенно это относится к альбуминам.

**Нейроглобулины.** Составляют основную массу растворимых белков (89-90%). В свободном состоянии содержатся в небольшом количестве, значительная их часть входит в состав сложных белков: липопротеинов, нуклеопротеинов, гликопротеинов и т. д. Иммунохимическими методами нейроглобулины делятся  $\sim$  на 15 фракций.

### **2) Основные белки нервной ткани (гистоны и негистоны)**

Их еще называют катионными белками. При электрофоретическом разделении они движутся к катоду при рН 10,5 – 12,0.

Главными представителями этого класса являются гистоны, которые преимущественно сосредоточены в хроматине нейронов. Молекулы гистонов состоят из одной полипептидной цепи и не имеют четвертичной структуры. Гистоны делятся на пять основных фракций:  $H_1$ ,  $H_{2B}$ ,  $H_{2a}$ ,  $H_4$  и  $H_3$ .

Принцип деления их основан на содержании лизина, аргинина и глицина, а также N и C-концевых аминокислотных остатков.

M. M. гистонов, как правило, составляет 10-20 тысяч ед.

Состав и структура гистонов отличается стабильностью и консервативностью.

Особенности функциональной деятельности мозга определяют, по-видимому, ряд особенностей состава хроматина мозга: повышенное содержание ДНК и высокий уровень мРНК в ядрах нейронов в отличие от клеток печени и почек. Кроме того обнаружена отчётливо выраженная корреляция между РНК-синтезирующей активностью и функциональным состоянием нейронов в различных отделах головного мозга. Хроматин мозга характеризуется также большим разнообразием негистоновых белков по сравнению с хроматином печени и почек. Негистоновые белки наряду с ацетилированными и фосфолированными фракциями гистонов мозга являются важнейшими компонентами регуляторных механизмов транскрипции в нервной ткани.

### **3) Нейросклеропротеины**

Их можно охарактеризовать, как структурно-опорные белки, по своему строению они относятся к фибриллярным белкам. Основными представителями этих белков являются нейроколлагены, нейроэластины и нейростромины. Они составляют 8-10% от суммы всех простых белков нервной ткани и локализованы в различных отделах нервной системы неравномерно. Так, в белом веществе больших полушарий головного мозга содержание опорных белков достигает 20% от всех простых белков, а в сером веществе их не более 5%. Высокое содержание опорных белков обнаружено в периферической нервной системе.

Нейросклеропротеины обнаруживают большую устойчивость к протеолитическим ферментам и отличаются низкой метаболической активностью.

Коренным переломом в изучении строения опорных белков явился метод рентгеноструктурного анализа. В 30-х годах 20 века Астбюри впервые получил рентгенограммы белков, в которых

пептидные цепи ориентированны в одном определённом направлении с образованием  $\alpha$ -спиралей. В дальнейшем Полинг и другие благодаря этому методу установили пространственную конформацию полипептидных цепей.

Аминокислотный состав склеропротеинов существенно отличается от других белков. Он не сложен: на долю глицина, аланина и серина приходится не менее 30-50%, в нейроколлагене имеется большое количество и оксипролина ( $\approx 20\%$ ), а в нейрокератине содержится 12-13% цистеина и цистина.

#### **(IV) Сложные белки головного мозга.**

Сложные белки нервной ткани можно разделить на 6 классов:

1. Липопротеины.
2. Протеолипиды.
3. Фосфопротеины.
4. Гликопротеины.
5. Нуклеопротеины.
6. Хромопротеины.

Однако такое деление следует считать условным, т.к. в нативной мозговой ткани часто содержатся более сложные надмолекулярные образования, например липонуклеопротеины, липогликопротеины и др. Обычные методы, применяемые для выделения и очистки сложных белков мало пригодны, т.к. надмолекулярные связи (типа водородных и др.) являются непрочными и при любых способах обработки, как правило, разрушаются. Поэтому количественных данных, касающихся отдельных представителей сложных белков до сих пор всё ещё мало. В тоже время сложные надмолекулярные белковые образования мозговой ткани представляют исключительный интерес, поскольку они участвуют в важнейших специфических функциях головного мозга и других отделов нервной системы.

##### **1. Липопротеины**

Основная масса сложных белков в головном мозге представлена в виде монопротеидных комплексов. Точных данных о количестве липопротеинов в мозге, отделах ЦНС и ПНС не имеется.

Значительная часть растворимых белков нервной ткани связана с липидами, причём типы связей могут быть различными – водородные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные и др. Белки, входящие в состав липопротеинов, являются преимущественно глобулинами и составляют примерно 70-75% всех глобулинов нервной ткани.

Роль липопротеинов особенно велика в нервной ткани, т.к. в ней имеется много специализированных мембран.

## **2. Протеолипиды**

В протеолипидах, как и в липопротеинах, небелковыми компонентами также являются липиды. Однако по ряду физико-химических и биологических свойств, а также по количественному содержанию, локализации и функциональной роли протеолипиды существенно отличаются от липопротеинов. Протеолипиды по своей растворимости близки к липидам, они хорошо растворимы и легко извлекаются смесью хлороформ-метанол.

Впервые протеолипиды были выделены из белого вещества в 1951 г. Фолчем. К настоящему времени из всех представителей сложных белков протеолипиды наиболее полно изучены.

Наибольшее количество протеолипидов сосредоточено в миелине, в небольших количествах они входят в состав синаптических мембран, мембран митохондрий, цитоплазмы и других субклеточных структур. Протеолипиды участвуют в образовании миелиновых оболочек, этим объясняется наиболее интенсивное накопление протеолипидов в период миелинизации.

### Протеолипиды Фолча делят на три фракции:

<u>Протеолипид А</u>	
Белок	20%
Цереброзиды	
Фосфолипиды	
Холестерин	
<u>Протеолипид В</u>	
Белок	40%
Цереброзиды	
Фосфолипиды	
Холестерин	
<u>Протеолипид С</u>	
Белок	60%
Преимущественно фосфолипиды	25-30%

Протеолипиды нервной ткани устойчивы к действию пепсина, трипсина, папаина, причём эта резистентность зависит не от липидного компонента, т.к. при его удалении белок остаётся устойчивым к действию протеолитических ферментов.

### Особенности аминокислотного состава протеолипидов:

- незначительное содержание аспартата и глутамата  $\approx 10\%$ ;
- количество аргинина и лизина не превышает  $10\%$ ;
- неполярные аминокислоты – лейцин, изолейцин, валин, аланин, глицин – составляют  $60\%$  от всех аминокислот в протеолипидах.

Значительная часть белков нервной системы идентична белкам других органов и тканей в силу общности ряда базовых процессов жизнедеятельности. Однако существует обширная категория нейроспецифических белков, связанных с особым устройством и функциями нервной системы. Поскольку эта система функционирует как единое целое, невозможно в ряде случаев рассматривать только неспецифические белки, отвлекаясь от других белков, Можно лишь, стремясь

акцентировать биохимические особенности нервной системы, уделить особое внимание нейроспецифическим белкам, не исключая из описания и некоторые другие белки в той мере, в которой это необходимо для полной характеристики белковых комплексов.

**Специфичность белков для нервной ткани определяется критериями:** а) наличием их преимущественно в нервной ткани, причем их количество должно существенно превышать таковое в остальных тканях животного организма, - условный, но общепринятый критерий; б) участием этих белков в реализации специфических функций нервной системы, например процессах генерации и проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, в механизмах обучения и формировании памяти; в) тесной взаимосвязью между биоактивностью нейроспецифических белков и функциональным состоянием нервной системы.

Изучение физико-химических свойств, локализации в отделах мозга, клетках и субклеточных структурах нервной ткани, особенностей метаболизма нейроспецифических белков или сроков появления их в процессе онтогенеза позволяет приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов функционирования мозга. Установлена связь нейроспецифических белков с некоторыми патологическими состояниями организма, главным образом с развитием нервно-психических заболеваний. Обнаружение некоторых нейроспецифических белков в спинномозговой жидкости или сыворотке крови может рассматриваться в качестве индикатора повреждения нервной ткани.

**Идентификация нейроспецифических белков может быть осуществлена различными способами:**

1. сравнением белкового спектра мозга с белковыми спектрами других органов, в том числе путем наложения электрофореграмм (пептидных карт) после двумерного электрофореза; при этом могут быть выявлены как новые белки, характерные только (или преимущественно) для нервной ткани, так и их

изоэлектрические точки, молекулярные массы, субъединичный состав и даже примерное количество;

2. с использованием иммунохимических методов, позволяющих определить нейроспецифические антигенные детерминанты, в том числе методом моноклональных антител и с помощью антисывороток (т. е. с использованием антисывороток к белковым экстрактам мозга, предварительно абсорбированных экстрактами других органов с целью удаления антител к детерминантам, общим для мозга и других органов); обработанные таким образом антисыворотки содержат антитела только к нейроспецифическим антигенным детерминантам;

3. с помощью направленного поиска нейроспецифических белков в различных участках и отделах мозга, в клеточных популяциях (нейронах и глии) и в субклеточных структурах;

4. с помощью направленного поиска нейроспецифических изоферментов путем выявления ферментативной активности уже известных ферментов у вновь выделенных нейроспецифических белков;

5. с использованием методов генной инженерии, когда в качестве исходного материала применяется м-РНК мозга, с которой транскрибируется характерный нейроспецифических белок;

6. посредством «дедуктивного» определения аминокислотных последовательностей белков нервной ткани – по нуклеотидным последовательностям генетической ДНК и м-РНК.

К настоящему времени различными методами идентифицировано более двух сотен нейроспецифических белков, однако информация о большинстве из них сводится в основном к сообщению об их выявлении и описанию ряда физико-химических и антигенных свойств. Описание всех известных нейроспецифических белков не является задачей данной главы. Представлены примеры наиболее изученных из них, классифицированных по функциональным и химическим характеристикам. В частности описание белков, модулирующих состояние мембран и эффекты ионов  $Ca^{++}$ , неслучайно представлено первым, так как к ним относится первый из открытых и обстоятельно изученных нейроспецифических белков – S-100.

## Неферментные нейроспецифические $\text{Ca}^{2+}$ - связывающие белки

Очень многие белки ЦНС так или иначе взаимодействуют с ионами  $\text{Ca}$ . Однако особо выделяют группу белков с очень высоким сродством к  $\text{Ca}^{2+}$ , которые регулируют перемещения и концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и, благодаря способности менять конформацию при связывании  $\text{Ca}^{2+}$ , участвуют в разнообразных специфических процессах. Многие из белков этой группы называют калбиндинами. По особенностям структуры различают аннексины, содержащие длинные консервативные последовательности аминокислот, преимущественно дикарбоновых, и белки, обладающих так называемой «EF-рукой», - петлей из 12-14-ти аминокислот, образующих как бы гнездо для  $\text{Ca}^{2+}$ .

К аннексинам относится первый открытый нейроспецифический белок – S-100. Белок S-100, точнее, как было установлено позже, - группа белков S-100, был открыт в 1965 г. Б. Муром и Мак-Грегором при сравнении белковых карт водорастворимых белков мозга и печени. После хроматографии и электрофореза был выявлен первый специфический белок нервной ткани, названный белком Мура или белком S-100, поскольку он остается в растворе при 100%-ном насыщении  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  при pH 7,2 (а высаливается при pH 4,2). В дальнейшем белок S-100 был выделен в препаративных количествах из головного мозга человека, обезьяны, собаки, кролики, свиньи, крысы, мыши. В других тканях животных этих же видов – печени, почках, мышцах, в эритроцитах и сыворотке крови – он практически отсутствовал. Установлено, что S-100 может содержаться в других органах и тканях, но в количествах, в  $10^3$ - $10^4$  раз меньших, чем в нервной ткани. Интересно, что в 1984 г. белок S-100 был обнаружен японскими исследователями в жировой ткани, из которой он высвобождался при действии адреналина *in vitro*. Кроме того, его присутствие иммунологически выявлено на поверхности клеток Лангерганса и родственных им клеток лимфоузлов.

S-100 является гетерогенным кислым Ca-связывающим белком. Он состоит из двух главных фракций: S-100 А и S-100 В, субъединичный состав которых соответственно  $\alpha\alpha$  и  $\alpha\beta$ .

Белок S-100 обнаружен в ЦНС и ПНС, преимущественно он сосредоточен в нейроглии (85-90%), значительное количество содержится в астроцитах; в нейронах 10-15%. Это было показано Хиденом (1966 г.) и Муром (1968-1970 гг.). Период полужизни белка S-100 составляет 12 дней.

Основная масса белка S-100 сосредоточена в цитоплазме (85%) и только 15% в мембранных структурах.

### **Функциональная роль белка S-100**

1. Образую комплекс с ДНК-протеинами, вызывает депрессию матричной активности ДНК.
2. Активно метаболизируясь, является связующим началом между нейронами и глией.
3. Конкурирует с актиноподобными белками филаментов за ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в период проведения нервного импульса
4. При соединении ионов  $\text{Ca}^{2+}$  с белком S-100 он изменяет свою конформацию, ионные каналы в синаптических мембранах становятся открытым для транспорта  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ .
5. Участвует в процессах формирования и хранения памяти.

### **Неферментные нейроспецифические белки, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания**

В эту группу входят преимущественно гликопротеины. Они представляют собой исключительно гетерогенную группу белков. Гликопротеины являются важнейшими участниками межклеточных контактов, обеспечивая взаимное узнавание и адгезию определенных нейронов, участвуют в синаптической передаче, рецепторных реакциях, формировании и хранении памяти. Они входят в состав сложных надмолекулярных образований синаптических мембран и других цитоструктурных образований.

Интенсивно исследуются особенности биосинтеза гликопротеинов. Установлено, что их пептидная часть

синтезируется на рибосомах независимо от биосинтеза углеводных компонентов. Далее полипептидная цепь транспортируется через эндоплазматический ретикулум в аппарат Гольджи, где происходит последовательное присоединение отдельных углеводных компонентов при участии гликозилтрансфераз. При этом N-ацетилнейраминовая кислота и фруктоза присоединяются последними.

Ввиду гетерогенности и большого разнообразия гликопротеинов до сих пор не разработан единый принцип их классификации. Более того, как уже отмечалось в начале предыдущего параграфа, ранее они не очень четко дифференцируются с кислыми белками, некоторые из которых трудноотделимы от углеводного компонента. Обычно гликопротеины делят на две основные группы по количеству белков и углеводов в составе их молекул.

Первая группа содержит от 5 до 40% углеводов и их производных. Белковая часть сходна с альбуминами и глобулинами. Между пептидными и углеводными компонентами гликопротеинов существуют не только ковалентные, но и водородные, гидрофобные и ван-дер-ваальсовы связи.

Вторая группа гликопротеинов содержит большое количество углеводов – от 40 до 85%; в состав представителей этой группы иногда входят липидные компоненты. В последнем случае образуются более сложные комплексы – глико-липопротеины.

### **Нейроспецифические белки – ферменты**

Первым ферментным нейроспецифическим белком, открытым в 1968 г. Б. Муром и Р. Пересом в мозге крупного рогатого скота, оказался белок 14-3-2; название он получил по номерам хроматографических и электрофоретических фракций. 14-3-2 оказался ферментом – енолазой. В настоящее время показано, что енолаза, встречающаяся во всех тканях и органах животных и человека, построена из двух типов субъединиц –  $\alpha$  и  $\gamma$ , причём именно  $\gamma$ -субъединица является нейроспецифической. В нервной ткани встречаются следующие изоформы енолазы:  $\alpha$ -неспецифическая енолаза, идентичная енолазе печени

(локализована в глиальных клетках);  $\alpha\gamma$ - гибридная форма, обозначаемая как белок 14-3-1,  $\gamma\gamma$ -нейроспецифический изоэнзим енолазы (белок 14-3-2) только в нейронах.

Молекулярная масса белка 14-3-2 близка к 80 кД. Как и белок S – 100, он содержит относительно много дикарбоновых кислот (изоэлектрическая точка около рН-5). Интересно, что эта изоформа термостабильна до температуры 50<sup>0</sup>С. Значительно различаются и периоды полужизни изоферментов енолазы: для  $\gamma\gamma$ -димера он равен 320 мин, а для  $\alpha\alpha$ -димера – 15 мин.

Белок 14-3-2 широко распространён в ЦНС и ПНС млекопитающих и птиц. Его количество составляет около 1,5% от общих растворимых белков мозга. В отличие от белка S – 100 он локализован главным образом в нейронах, а в клетках нейроглии его содержание незначительно.

Белок 14-3-2 сосредоточен в сером веществе больших полушарий. В других органах и тканях человека этот белок отсутствует или содержится в количествах, в 50-100 раз меньших. Имунно-химическим методом показано, что в постнатальный период развития головного мозга крыс белок 14-3-2 наиболее интенсивно синтезируется в гиппокампе и синаптических мембранах. В опытах с дегенерацией зрительного нерва было обнаружено снижение содержания и интенсивности метаболизма белка 14-3-2.

По своей внутриклеточной локализации белок 14-3-2 является в основном цитоплазматическим и присутствует в цитоплазме как нейронов, так и периферических нервов. Он транспортируется с помощью медленного аксотока. Обнаружено три типа нейронов: а) приобретающие белок 14-3-2 раньше других в ходе онтогенеза и сохраняющие его постоянно; б) имеющие белок 14-3-2 только в определённый период онтогенеза; в) не имеющие этого белка (к таковым относятся нейроны моторной зоны коры больших полушарий).

Открытие нейроспецифического белка 14-3-2 явилось в своё время важным событием, поскольку, во-первых, был обнаружен новый специфический нейрональный белок (в отличие от преимущественно глиального белка S – 100), во-вторых, показано, что нейроспецифические белки могут представлять собой мозговые изоферменты уже известных энзимов.

## Секретируемые регуляторные и транспортные нейроспецифические белки

Особо необходимо остановиться на секретируемых белках, выполняющих функцию транспорта и защиты от разрушения пептидных регуляторов, вырабатываемых ЦНС. Из них наиболее изучены нейрофизины (НФ), локализованные преимущественно в задней доле гипофиза и гипоталамуса. Они представляют собой группу низкомолекулярных кислых белков. Нейрофизины головного мозга человека и ряда животных достаточно хорошо исследованы. Выделены три фракции этих нейроспецифических белков – НФ I, НФ II, НФ III а также четыре минорные фракции. Суммарная фракция НФ имеет молекулярную массу около 10 кД. Содержание НФ в задней доле гипофиза относительно очень велико и нМ. В небольших количествах (в 20-30 раз меньших) НФ обнаружены также в плазме крови составляет у крыс в среднем 0,15 нМ, а в гипоталамусе 0,01.

Пептидная цепь НФ состоит из 91-95 а.о. Известно, что 85-90% аминокислотных остатков в составе нейрофизинов идентичны у человека и исследованных видов животных. Иммуно-химическими методами установлено, что фракция НФ I синтезируется в паравентрикулярных ядрах, а НФ II – в супраоптическом ядре.

В интактном состоянии нейрофизины находятся в прочном комплексе с окситоцином или вазопрессинном. Связь НФ с этими гипофизарными гормонами нековалентная и осуществляется фрагментом молекулы, находящимся в пределах 37-54-го аминокислотных остатков полипептидной цепи НФ. В нормальных условиях существует определенное молярное соотношение между НФ и гипофизарными гормонами. Так, в гипофизе это соотношение между НФ и окситоцином равно 1:10, а в гипоталамусе – 1:14.

Применение метода ЯМР позволило показать, что происходит очень быстрый (в пределах  $5 \cdot 10^{-8} \sim \text{с}$ ) обмен между комплексами НФ-окситоцин или НФ-вазопрессин и свободным гормоном.

В последнее время обнаружено, что нейрофизины отнюдь не являются единственными представителями белков-носителей

пептидных регуляторов. Установлено существование разнообразных по структуре белков, которые находятся в тесной, но нековалентной связи с опиоидными пептидами, кортиколиберином, тафцином и др., защищая их от расщепления протеазами в жидкостях организма.

На примере гликопротеинов симпатических нейронов в культуре показана возможность их секретирования в среду после ряда модификаций как белковой, так и углеводной части молекул. Содержащие маннозу и несиалированные гликопротеины P1 и P3 после сиалирования и включения в плазматическую мембрану модифицируются в гликопротеины B1 и B3, которые в ходе дальнейших модификаций превращаются, соответственно, в гликопротеины B2 и B4 а затем секретируются в форме растворимых производных S2 и S4. Процессы модификации гликопротеинов ускоряются при выбросе медиаторов. Производные гликопротеина B1 иммунологически идентичны большому поверхностному гликопротеину различных типов нейронов центральной и периферической нервной системы, увеличение концентрации которого индуцируется фактором роста нервов.

К секретлируемым белкам относятся и некоторые из эпендиминов –  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Нейроспецифичны только  $\beta$  и  $\gamma$  (M = 32 и 25 кД соответственно). Они обнаружены в мозге рыб, амфибий, крыс. Под действием специфической протеазы эпендимин  $\beta$  превращается в эпендимин  $\gamma$  и секретируется из нейронов. В опытах с золотыми рыбками показано, что этот процесс усиливается при адаптации рыб к новым условиям плавания, что позволило предположить участие эпендиминов в механизмах формирования долговременной памяти.

Приводя примеры регуляторных белков нервной ткани, следует особо остановиться на нейротрофинах. Нейротрофины определяются вообще как факторы, стимулирующие дифференциацию нейронов, поддерживающие их выживание (*in vitro* и *in vivo*), индуцирующие рост дендритов и аксонов в направлении клеток-мишеней. Перечисленные процессы управляются большим числом факторов различной природы. Однако среди них важную роль играют интенсивно изучаемые белковые соединения. Прежде всего – семейство белков –

факторов роста и трофики нервов. Отнесение их к категории нейроспецифических белков не безоговорочно: их содержание велико, например, в слюнной железе самца мыши, ядах некоторых змей и в некоторых других периферических тканях. Тем не менее, их содержание и функции в нервной ткани достаточно специфичны.

### **Интенсивность метаболизма белков в различных отделах нервной системы**

Современное представление о динамическом состоянии белков в нервной ткани было установлено благодаря применению изотопов А. В. Палладиным, Д. Рихтером, А. Лайтом и другими исследователями. Начиная с конца 50-х и в течение 60-х годов 20 века при изучении метаболизма белка использовались различные предшественники их биосинтеза (аминокислоты, глюкоза, ацетат и другие). При этом было показано, что белки и аминокислоты в головном мозге взрослого животного метаболизируются, в общем, более интенсивно, чем в других органах и тканях.

Например, в опытах *in vivo* при применении в качестве предшественника равномерно меченной-<sup>14</sup>C-1-6-глюкозы оказалось, что по интенсивности образования аминокислот за счет глюкозы ряд органов можно расположить в следующем порядке: головной мозг > кровь > печень > селезенка и легкие > мышца.

Аналогичная картина наблюдалась при использовании и других меченных предшественников. Показано, что из <sup>14</sup>C-ацетата в головном мозге интенсивно синтезируется углеродный скелет аминокислот, особенно моноаминомонокарбоновых кислот и прежде всего глутамата, достаточно интенсивно образуются глицин, аланин, серин и др. Следует отметить, что особое место в метаболизме аминокислот занимает глутамат. В опытах *in vitro* с использованием меченого глутамата показано, что если в реакционную среду гомогената мозга добавить только одну глутаминовую кислоту, то она может быть источником образования 90-95% аминокислот.

Были проведены многочисленные исследования по изучению различий в интенсивности метаболизма суммарных и

индивидуальных белков с помощью меченных предшественников. В опытах *in vivo* при использовании  $^{14}\text{C}$ -глутамата было показано, что он включается в 4-7 раз интенсивнее в белки серого вещества, чем белого. Во всех случаях интенсивность обмена суммарных белков серого вещества больших полушарий мозга и мозжечка оказалась значительно выше, чем белого вещества тех же отделов мозга, какой бы предшественник ни применялся при исследовании. При этом различие интенсивности обмена суммарных белков серого вещества по сравнению с белками белого вещества имеет место не только в норме, но, как правило, и при различных функциональных состояниях организма.

Проводились также исследования по изучению различий в интенсивности включения меченых предшественников в суммарные белки центральной и периферической нервной систем. Оказалось, что, несмотря на существенные различия в составе, метаболизме и функциональной деятельности различных отделов ЦНС и ПНС, а также на сложность и гетерогенность белков, входящих в их состав, суммарные белки ЦНС взрослых животных обновляются значительно интенсивнее, чем суммарные белки ПНС.

Много исследований посвящено метаболизму белков в различных отделах головного мозга. Например, при изучении распределения радиоактивности (в %) в головном мозге после введения  $^{14}\text{C}$ -глутамата оказалось, что на долю серого вещества больших полушарий приходится 67,5 радиоактивности, мозжечка – 16,4, продолговатого мозга – 4,4, на долю других отделов головного мозга – около 11,7. В опытах *in vivo* при введении взрослым животным различных предшественников, оказалось, что по интенсивности включения метки в суммарные белки различные отделы нервной системы располагаются в такой последовательности: серое вещество больших полушарий и мозжечка > таламус > зрительный бугор > средний и промежуточный мозг > Варолиев мост > продолговатый мозг > белое вещество больших полушарий и мозжечка > спинной мозг > седалищный нерв > миелин.

Проводились также исследования, посвященные изучению интенсивности обмена белков в различных отделах ЦНС с

использованием автордиографического метода. Получена аналогичная картина: наиболее интенсивное включение метки имело место в белках серого вещества больших полушарий и мозжечка, медленное – в спинном мозге и ещё более медленное – в белках седалищного нерва. Что же касается подкорковых образований, то интенсивность обмена их белков была средней между скоростью обновления белков серого и белого вещества больших полушарий и мозжечка. Между отдельными подкорковыми образованиями наблюдаются менее существенные различия, чем между метаболической активностью белого и серого вещества.

Исследовались также суммарные белки различных областей (долей) коры больших полушарий – лобной, височных, теменной и затылочной. По данным Вэлша и В.А.Палладина, более высокой обновляемостью обладают белки сенсорной области коры, а более низкой – белки височной доли коры больших полушарий. Эти же авторы показали, что более высокая обновляемость белков характерна для филогенетически более молодых и функционально более активных структурных образований мозга.

На фоне, в общем, высокой обновляемости белков мозга особого упоминания заслуживают немногие довольно инертные белки. К ним относятся гистоны нейронов неокортекса – катионные белки хроматина этих клеток. В соответствии с этим темп обновления гистонов очень незначителен. Среднестатистические сроки обновления половины молекул некоторых фракций гистонов измеряются десятками суток.

В головном мозге отсутствуют абсолютно инертные белки, индивидуальные белки и белковые комплексы нейронов претерпевают непрерывную перестройку, связанную с их участием в функциональной деятельности нейронов и нейроглии. Помимо синтеза и распада целых белковых молекул происходят изменения в их структуре, происходящие, в частности, при аминировании и дезаминировании белков мозга. Их следует рассматривать как частичное обновление отдельных фрагментов белковой молекулы.

**На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:**

1. Многие белки нейронов и глиальных клеток близки или полностью идентичны белкам из других органов и тканей. В то же время выделена и идентифицирована многочисленная группа нейроспецифических белков, которые экспрессируются исключительно (или преимущественно) в нервной ткани и участвуют в выполнении нейроспецифических функций.

2. По химической природе нейроспецифические белки представляют собой гетерогенную группу, часто они являются гликопротеинами и фосфопротеинами. Количество открытых нейроспецифических белков превышает 200 и продолжает увеличиваться.

3. Нейроспецифические белки прямо или косвенно участвуют в осуществлении всех функций нервной системы – генерации и проведении нервного импульса, процессах переработки и хранении информации, синаптической передаче, клеточном узнавании, рецепции и др.

4. По локализации в ткани нервной системы различают исключительно или преимущественно нейрональные и глиальные нейроспецифические белки. По субклеточной локализации они могут быть цитоплазматическими, ядерными или мембранно-связанными. Особое значение имеют нейроспецифические белки, локализованные в мембранах синаптических образований.

5. Многие кислые кальций-связывающие нейроспецифические белки (например, цитоплазматический глиальный белок S-100) участвуют в процессах транспорта ионов. Предполагается, что они играют значительную роль в формировании памяти.

6. Особую группу нейроспецифических белков представляют сократительные белки нервной ткани (нейротубулин, нейростенин, актиноподобные белки – кинезин и др.), которые обеспечивают ориентацию и подвижность цитоструктурных образований (микротрубочек и нейрофиламентов), активный транспорт ряда компонентов нейрона и участвуют в нейромедиаторных процессах в синапсах.

7. К группе нейроспецифических белков, связанных с гуморальной регуляцией, осуществляемой головным мозгом, относятся некоторые гликопротеины гипоталамуса, а также нейрофизины и подобные им белки, являющиеся носителями пептидных регуляторов.

8. Разнообразные нейроспецифические гликопротеины участвуют в формировании миелина, в процессах клеточной адгезии, нейрорецепции и взаимном узнавании нейронов в онтогенезе и при регенерации.

9. Ряд нейроспецифических белков представляет собой мозговые изоэнзимы известных ферментов, например енолазы (белок 14-3-2), альдолазы, креатинкиназы и др.

10. Многие нейроспецифические белки весьма активно метаболируют в головном мозге, причём интенсивность метаболизма различна в разных отделах мозга и зависит от функционального состояния нервной системы. В целом по интенсивности обновления белки мозга значительно превосходят белки других тканей и органов.

## ГЛАВА 7. УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

### 7.1. Энергетический обмен в нервной ткани

Наиболее характерной чертой энергетического метаболизма в нервной ткани является его высокая интенсивность. Нервная ткань – наиболее высокоспециализированная в животном организме. Процессы, лежащие в основе таких специфических для неё процессов, как способность к фиксации и хранению поступающей информации, генерирование и проведение нервных импульсов, поддержание пространственной архитектоники мозга с непрерывным образованием и обновлением функциональных ансамблей нейронов и синаптических структур, протекают со значительными энергетическими затратами.

Характерной особенностью энергетического обмена головного мозга является высокая, в сравнении с другими тканями, интенсивность потребления кислорода и глюкозы из крови, а также «взрывной» характер обменных процессов. Эти особенности нервной ткани согласуются с исключительно высокой скоростью физиологических реакций и быстрой сменой процессов возбуждения и торможения.

Важной особенностью энергетического метаболизма нервной ткани является резкое преобладание в ней аэробных процессов. Потребность в кислороде неодинакова в различных элементах нервной системы. Потребление кислорода серым веществом на 30-50% выше, чем белым веществом. По скорости потребления кислорода отделы мозга можно расположить в следующей убывающей последовательности: кора больших полушарий > мозжечок и промежуточный мозг > средний и продолговатый мозг > спинной мозг.

#### **Характерными чертами энергетического обмена в ткани головного мозга являются:**

1. Высокая его интенсивность в сравнение с другими тканями.

2. Большая скорость потребления кислорода и глюкозы из крови. Головной мозг человека, на долю которого приходится 2 % от массы тела, потребляет до 20 % всего кислорода, используемого организмом в покое.

3. Потребление кислорода серым веществом на 30 – 50% выше, чем белым. Периферические нервы используют в 30 раз меньше кислорода, чем эквивалентное по массе количество ткани из ЦНС.

4. Различная скорость потребления кислорода отдельными регионами ЦНС: кора больших полушарий > мозжечок > промежуточный мозг > средний и продолговатый мозг > спинной мозг.

5. Нейроны отличаются более интенсивным дыханием, чем глиальные клетки. В коре больших полушарий 70 % от общего поглощения кислорода приходится на нейроны и 30 % на глиальные клетки.

6. Невозможность замены основного энергетического субстрата, глюкозы, другими соединениями, интенсивно окисляющихся в других тканях.

7. Приблизительно 70% всей производимой в мозге АТФ расходуется на поддержание ионных градиентов между содержимым нервных клеток и окружающей средой.

### **Потребление глюкозы головным мозгом**

Вместе с высокой скоростью дыхания для мозга характерно интенсивное потребление глюкозы крови. Ни один орган не поглощает глюкозу крови с такой скоростью и в таких количествах, как мозг, и ни для одной ткани организма не отмечено такой острой потребности в этом субстрате окисления для поддержания нормального функционального состояния. Головным мозгом потребляется до 70% глюкозы, образующейся в печени и выделяющейся из нее в кровь.

Глюкоза является основным субстратом окисления в головном мозге. Определение дыхательного коэффициента полностью подтверждает такое предположение. Преимущественным путём метаболизма глюкозы в головном

мозге является её окисление в реакциях аэробного гликолиза, сопряжённых с реакциями цикла трикарбоновых кислот.

Расчёты, проведённые на основании многочисленных экспериментов с глюкозой, содержащей  $^{14}\text{C}$  в различных положениях углеродной цепи, показывают, что около 85-90% глюкозы, потребляемой мозгом взрослого животного, полностью окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ; около 5% расходуется в реакциях гликолиза с образованием молочной кислоты и лишь 5-7% используется в других реакциях (синтез гликогена, синтез керамидной части гликолипидов и гликопротеинов, нейротрансмиттеров и др.)

Необычайная зависимость функционирования головного мозга от постоянного притока глюкозы из крови объясняется прежде всего тем, что собственные запасы данного углевода в мозговой ткани чрезвычайно малы по сравнению с высокой интенсивностью его окисления. По данным многих исследователей, содержание глюкозы в мозге животных и человека составляет в среднем 1,5-4,5 мкмоль/г. Даже при условии использования глюкозы только для окисления её запасы в мозге могут быть полностью исчерпаны за 3-6 мин.

При уменьшении уровня глюкозы в крови печень, почки, скелетные и сердечная мышцы для поддержания энергетического баланса и сохранения функциональной активности способны окислять целый ряд других субстратов (аминокислоты, лактат, жирные кислоты, кетонные тела и др.). Головной же мозг в этих условиях продолжает потреблять по-прежнему высокие количества глюкозы и кислорода. И лишь при снижении концентрации глюкозы крови ниже критических величин (тяжёлая гипогликемия) значительно падает потребление мозговой тканью как глюкозы, так и кислорода и развивается коматозное состояние с потерей сознания.

Попытки компенсировать развитие комы и поддерживать энергетический баланс головного мозга путём введения животным различных метаболитов глюкозы (гексозофосфатов, лактата, пирувата, фруктозы, галактозы и др.) даже в весьма значительных количествах были неудачными; при гипогликемической коме лишь внутривенные инъекции глюкозы могут нормализовать энергетический метаболизм мозга и

вывести животное из коматозного состояния. Эти наблюдения указывают на весьма ограниченную способность головного мозга компенсировать уменьшенное поступление глюкозы за счёт окисления других энергетических субстратов. Основной причиной этого является низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в мозге взрослых животных для других субстратов окисления.

Транспорт глюкозы в мозг осуществляется преимущественно с помощью специальной системы переносчиков, активно функционирующей в широких пределах концентрации глюкозы в крови – от 2,75 до 16,50 мкмоль/мл. На долю пассивной диффузии приходится не более 5% от общего потока глюкозы.

Потребность мозга в кислороде и глюкозе заметно изменяется в ходе онтогенеза, значительно повышаясь с его ростом и дифференцировкой, а также формированием ансамблей нейронов. По мере развития головного мозга скорость окисления глюкозы в нём возрастает и одновременно увеличивается зависимость функциональной активности нейронов от интенсивности окислительных процессов как источника энергии.

### **Роль гликогена в энергетическом обеспечении головного мозга**

Анализ данных по содержанию глюкозы в мозге разных животных и скорости её потребления мозговой тканью показывает, сколь незначительны собственные ресурсы этого метаболита в мозге, и объясняет отмеченную зависимость функциональной активности мозга от поступления углеводов с кровью. Возникает вопрос, в какой мере уровень глюкозы в мозге может поддерживаться за счёт гликогена.

Уровень этого полисахарида в мозговой ткани разных животных составляет в среднем 2,5-4,5 мкмоль/г (в расчёте на глюкозу). Общее содержание гликогена в мозге эмбрионов и новорождённых животных значительно выше, чем в мозге взрослых. Например, в мозге у новорождённых мышей гликогена в 3 раза больше, чем в мозге взрослых животных. По мере роста и дифференцировки мозга, а также возрастания зависимости

функционального состояния мозга от скорости дыхания концентрация гликогена быстро снижается и далее в мозге взрослого животного поддерживается относительно постоянной. Эти изменения связывают с быстрой активацией фосфорилазной системы в первые дни постнатального развития и с повышением её чувствительности к различным регуляторным воздействиям, в частности к гормональной регуляции.

Гликоген в качестве субстрата участвует в энергетическом обмене. Расчёты показывают, что лишь до 7-10% энергетических потребностей головного мозга могут покрываться за счёт расщепления гликогена.

В качестве энергетического источника используется свободная фракция гликогена, на долю которой приходится около 20-25% от общего содержания углевода в мозге. Остальная часть гликогена находится в связанном состоянии (главным образом, с белками) – это наиболее интенсивно обновляющаяся фракция гликогена. Именно за счёт связанного гликогена происходит пополнение фонда расщепляющейся (с последующим окислением глюкозы) свободной фракции. Особенно важное значение этот субстрат имеет в головном мозге при экстремальных состояниях, когда уменьшается поступление в мозг глюкозы крови. Однако из-за небольших размеров пула гликогена в мозге полное расщепление его до глюкозы с последующим окислением может произойти в течение 5-7 мин.

Таким образом, собственные углеводные запасы в нервной ткани относительно невелики и не могут обеспечить энергетические потребности нормально функционирующего головного мозга в течение длительного времени. Это обстоятельство наряду с отмеченной ограниченной способностью мозга использовать другие субстраты окисления лежит в основе характерной для нервной ткани зависимости от постоянного поступления глюкозы из крови.

Для того, чтобы понять, каким образом в головном мозге обеспечивается высокий уровень энергетического обмена, за счёт чего глюкоза используется почти полностью именно в реакциях окисления и для обеспечения энергетических потребностей ткани, а не в других метаболических процессах, необходимо более детально рассмотреть вопросы регуляции скоростей

основных путей окисления - гликолиза и цикла трикарбоновых кислот.

### **Фонд макроэргических соединений в головном мозге**

Интенсивный процесс потребления головным мозгом глюкозы и кислорода сопряжен со значительным образованием макроэргических соединений. Среди богатых энергией соединений в мозге основная доля принадлежит компонентам адениннуклеотидной системы и креатинфосфату, в то время как трифосфаты гуанина, цитозина, уридина и других составляют менее 10 % от суммы макроэргов.

В целом соотношение адениновых нуклеотидов в тканях мозга и печени примерно одинаково, основной составляющей адениннуклеотидного пула является в обеих тканях АТФ. Однако уровень АДФ и особенно АМФ в мозге значительно ниже, чем в печени. Распределение основных макроэргических соединений примерно одинаково во всех отделах мозга.

Особого внимания заслуживают накопленные в последние десятилетия данные о минорном компоненте адениннуклеотидной системы – циклическом 3', 5'-АМФ. Установлено, что содержание этого биологически важного соединения (а также циклического 3', 5'-ГМФ) в головном мозге значительно выше, чем во многих других тканях, уровень цАМФ в мозге составляет, в среднем, 1-2 нмоль/г, а цГМФ – до 0,2 нмоль/г. Для мозга характерна также и высокая активность ферментов метаболизма циклических нуклеотидов. Очень высокая активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы в синапсомембранных мембранах указывает на специфическую роль циклических нуклеотидов в мозге – они участвуют в синаптической передаче.

Важную роль в энергетическом метаболизме мозга играет система креатин-креатинфосфат. Высокое содержание креатина и его фосфорилированного производного, более чем в 2 раза превышающее сумму адениловых нуклеотидов, а также значительная активность креатинкиназы позволяют рассматривать креатин-креатинфосфат как мощную систему

стабилизации уровня макроэргических компонентов адениннуклеотидного пула.

В головном мозге до 25-30% активности креатинкиназы связано с митохондриями, фермент локализован на внешней митохондриальной мембране. Равновесие катализируемой им реакции сдвинуто в сторону образования креатинфосфата в отличие от цитоплазматической реакции. Вместе с АТФ-АДФ-трансферазой, находящейся на внутренней мембране митохондрий, креатинкиназа принимает участие в трансформациях макроэргических соединений, а также в переносе их из одного клеточного компартмента в другой.

### **Энергообеспечение некоторых специфических функций нервной ткани**

Детализация суммарных процессов окисления и образования энергопродукции в мозге представляет собой одну сторону проблемы, другая сторона – выявление специфических процессов в нервной ткани, требующих энергетических затрат. Характеристика этих процессов остается до настоящего времени во многом загадочной.

Еще в ранних работах, выполненных Г. Мак-Ильвейном и другими исследователями на изолированных нервах, ганглиях или срезах мозга, установлено, что электростимуляция препаратов сопровождалась усилением потребления кислорода и глюкозы, причем обнаружена прямая зависимость между частотой электрической импульсации и степенью интенсификации окислительных процессов. Электрическое раздражение вызывает резкое и быстрое снижение уровня АТФ, вслед за которым уменьшается содержание креатинфосфата и накапливается неорганический фосфат; после прекращения электростимуляции препаратов в первую очередь восстанавливается уровень АТФ.

Использование  $^{14}\text{C}$ - или  $^3\text{H}$ -дезоксиглюкозы с последующей автордиографией срезов мозга позволило получить более детальное представление о поглощении глюкозы и

интенсивности энергетического метаболизма в самых разных структурах мозга.

Подобные исследования дают представление лишь об итоговых, балансовых изменениях важнейших компонентов энергетического обмена, оставляя неясными количественные характеристики энергозатрат на специфические процессы, присущие только нервной ткани, интенсивность которых меняется при изменении функционального состояния. К сожалению, в настоящее время нет еще исчерпывающего ответа на один из кардинальных вопросов нейрохимии и нейрофизиологии: какие конкретные биохимические реакции лежат в основе целого ряда функций нервной ткани. Многие стороны этой важной проблемы нуждаются в уточнениях и дальнейших углубленных исследованиях. Некоторые специфические энергозависимые функции нервной ткани и биохимические процессы, лежащие в их основе, в общих чертах суммированы табл. 7.1.

Таблица 7.1. – Основные энергозависимые процессы, лежащие в основе специфических функций нервной ткани

Функции	Биохимические реакции
1. Проведение нервных импульсов с последующим восстановлением ионной асимметрии	$K^+$ , $Na^+$ -АТФазная реакция
2. Поддержание определенной пространственной ориентации и конформации структурных единиц нейрона	Фосфорилирование специфических белков нейрофиламентов и другие реакции
3. Образование синаптических структур; функционирование синапсов	Синтез специфических белков, липо- и гликопротеидных комплексов; синтез и метаболизм нейромедиаторов, транспорт, выделение, обратный захват нейромедиаторов
4. Хранение и переработка информации (нейрологическая память)	Синтез специфических белков, нейропептидов, нуклеиновых кислот, липо- и гликопротеидных комплексов
5. Трансмембранный и	Реакции, катализируемые АТФазными

Функции	Биохимические реакции
перенос субстратов, нейромедиаторов	системами, транслоказные реакции
б. Аксональный и ретроградный ток	Фосфорилирование специфических белков (тубулина и др.)

Таким образом, обнаруживается четкий параллелизм между повышением энергетических потребностей в ходе созревания мозга и увеличением активности ферментов, обеспечивающих наработку энергетических ресурсов. Следует добавить, что энергия, требующаяся на прохождение одного нервного импульса в мозге взрослых животных, гораздо выше, чем у новорожденных.

Сопоставление средней частоты прохождения нервных импульсов и объема, требующегося для обеспечения импульсации трансмембранного переноса ионов натрия и калия, со скоростью синтеза макроэргических соединений дает возможность приблизительно оценить затраты энергии на осуществление этой важнейшей функции нервной ткани. По расчетам М. И. Прохоровой, при стационарном состоянии («относительный покой») эти затраты составляют около 10-15% от общего количества АТФ, образующегося в мозге за единицу времени; при изменении функционального состояния - особенно при возбуждении, расход АТФ возрастает. В работах других исследователей приводятся более высокие цифры; например, для коры больших полушарий мозга крыс общие затраты на трансмембранный перенос ионов натрия составляют около 40 %, для гиппокампа – 55 %.

К специфическим функциям нервной ткани относятся также процессы хранения и переработки информации, поступающей в головной мозг. Синтез специфических белков и нейропептидов, компонентов липо- и гликопротеидных комплексов, участвующих в реализации отдельных этапов хранения и переработки информации, в процессе консолидации, временных связей требует значительных (ориентировочно 10-20%) энергетических затрат.

Следовательно, чем интенсивнее протекают в том или ином образовании мозга процессы переработки и запоминания поступающей информации, тем выше потребность в богатых энергией соединениях и субстратах для синтетических реакций. Кроме того, огромную роль в обеспечении функционирования синапсов играют процессы фосфорилирования белков, также связанные с потреблением АТФ или ГТФ. Циклы фосфорилирования – дефосфорилирования белков служат важным регуляторным механизмом, обеспечивающим пластичность на уровне нейронов. Процесс фосфорилирования является  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимым или нуклеотид-зависимым; последнее обстоятельство делает понятным высокую концентрацию циклических нуклеотидов и высокую активность ферментов их метаболизма в синаптических окончаниях. В синапсах процесс фосфорилирования специфических белков включается разнообразными нейромедиаторами. Изменение степени фосфорилирования белков, участвующих в функционировании синаптических окончаний, рецепторов, ферментов синтеза и метаболизма нейромедиаторов может существенно менять проводимость синапса; это доказано на примере фосфорилирования тирозингидроксилазы и ряда других белков.

Фосфорилирование специфических белков служит необходимым этапом синаптической передачи, обеспечивая выход некоторых нейромедиаторов в синаптическую щель.

Следовательно, существование такой важной и специфической функции нервной ткани, как синаптическая передача, требует значительных энергетических затрат. В настоящее время трудно оценить количественно эти затраты, однако их большой объём не вызывает сомнений, поскольку число синаптических контактов на поверхности нейронов необычайно велико.

Обеспечение определённого конформационного состояния белков важных структурных образований нейрональных отростков – нейрофиламентов – также требует энергетических затрат, поскольку конформационные переходы белков нейрофиламентов осуществляются за счёт реакций фосфорилирования-дефосфорилирования. Преимущественная

локализация нейрофиламентов в осевом цилиндре аксонов и дендритов поддерживает определённую пространственную ориентацию нейрональных отростков. Это обстоятельство имеет необычайную важность для осуществления нейрональных контактов, для организации функциональных ансамблей нейронов, т.е. для осуществления интегративной деятельности мозга.

### **Цикл трикарбоновых кислот в нервной ткани**

Главным предшественником, окисляемым в ЦТК, в мозге является пировиноградная кислота, образующаяся в ходе аэробного гликолиза. Главным механизмом ввода углеродного скелета пирувата в ЦТК является окислительное декарбоксилирование под действием пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), который в мозговой ткани преобладает над реакциями карбоксилирования, катализируемые пируваткарбоксилазой и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназой. Активность ПДК в мозге выше, в сравнении с другими ферментами, участвующими в метаболизме пирувата. Учитывая ключевое положение ПДК в метаболизме, её реакция осуществляется сложным, комплексным механизмом. Под действием специфической киназы происходит АТФ-зависимое фосфорилирование ПДК с образованием неактивного комплекса, а дефосфорилирование, катализируемое ПДК-фосфатазой, приводит к образованию неактивной формы фермента.

Доля активной дефосфорилированной формы ПДК в мозге значительно выше, чем в других тканях и составляет  $\approx 70\%$  от общей активности фермента. Фосфорилированию подвергается только первый фермент ПДК-комплекса – пируватдекарбоксилаза, катализирующая наиболее медленную стадию окислительного декарбоксилирования пирувата.

Превращения аминокислот и кетоновых тел в мозге сосредоточены в «малом» глутамин-синтезирующем компартменте, где особенно ярко проявляется анаболическая функция ЦТК и который связывают с глиальными клетками.

Катаболическая, энергетическая функция ЦТК наиболее часто проявляется в «большом» т.е. нейрональном компартменте мозга.

Дополнительным источником для пополнения пула метаболитов ЦТК могут быть аминокислоты, в то время как кетоновые тела и свободные жирные кислоты интенсивно окисляются лишь мозгом растущих особей.

Окисление изолимонной кислоты осуществляется двумя типами изоцитратдегидрогеназ (ИЦДГ): НАД-зависимой, локализирующейся только в митохондриях и катализирующей обратимую реакцию и НАДФ-зависимой ИЦДГ, катализирующей обратимую реакцию как в митохондриях, так и в цитоплазме. В сформированном головном мозге основная часть (до 65-70%) изоцитрата окисляется по НАД-зависимому пути и, таким образом, тесно связана с поддержанием энергетического баланса.

В детском возрасте в период формирования мозга, интенсивного липогенеза, связанного с процессами миелинизации, значительная часть изоцитрата окисляется в НАДФ-ИЦДГ реакции и может служить источником НАДФН Н<sup>+</sup> для биосинтеза специфических липидов мозга.

### **Особенности ЦТК в головном мозге.**

1. Активность лимитирующих ферментов (цитратсинтаза и НАД-изоцитратдегидрогеназа) в мозге значительно выше, чем в других тканях.

2. В головном мозге существует единый функциональный комплекс из двух ферментов – цитратсинтазы и НАД-изоцитратдегидрогеназы, регулируемый однонаправлено и синхронно в зависимости от энергетических потребностей ткани.

3. Доминирующим механизмом регуляции скорости ЦТК в мозге – является адениннуклеотидный контроль, определяемый соотношением компонентов адениннуклеотидного пула.

4. На этапе  $\alpha$ -кетоглутарат  $\rightarrow$  сукцинат наряду с универсальной для всех тканей последовательностью реакций, в мозге возможно шунтирование: ГАМК – шунт.

5. Анаплеротические функции ЦТК выражены в мозговой ткани слабо.

6. ГАМК – шунт представляет собой альтернативный путь превращения  $\alpha$ -кетоглутарата в сукцинат. Он включает следующие реакции:



Через ГАМК-шунт может проходить от 10 до 40 % потока субстратов ЦТК на стадии  $\alpha$ -кетоглутарат-сукцинат. Функциональная активация ГАМК-системы, сопровождающаяся торможением в ЦНС и усилением утилизации ГАМК по пути ГАМК-шунта, хорошо согласуется с возможностью ослабления напряженности энергетического обмена в клетках, находящихся в состоянии торможения. Считают, что активация ГАМК-шунта представляет собой неспецифический метаболический механизм защиты мозга от гипоксических повреждений при экстремальных состояниях.

**Таким образом, резюмируя основные особенности энергетического обмена головного мозга, можно заключить:**

1. Головной мозг характеризуется высокой интенсивностью энергетического метаболизма, что подтверждается значительной скоростью потребления кислорода и глюкозы. Мозг взрослого человека использует до 25% кислорода, поступающего в организм и до 70% кислорода из артериальной крови.

2. Наиболее интенсивно потребление кислорода и глюкозы осуществляется в филогенетически более молодых отделах мозга; максимальная скорость дыхания обнаружена в коре больших полушарий, минимальная – в спинном мозге и периферических нервах. Интенсивность дыхания нейронов, как правило, выше, чем нейроглиальных клеток.

3. Интенсивность энергетического метаболизма мозга заметно возрастает в ходе постнатального онтогенеза, достигая

максимальных значений к периоду окончания миелинизации и завершения процессов дифференцировки.

4. Глюкоза - основной энергетический субстрат мозга, за счет окисления которой, обеспечивается 85-90% энергетических потребностей ткани. Относительно низкое содержание глюкозы в мозге и высокая скорость ее окисления объясняют исключительно тесную зависимость энергетического метаболизма нервной ткани от поступления этого субстрата из крови.

5. В качестве дополнительных энергетических субстратов нейрональные и глиальные клетки могут использовать аминокислоты, в первую очередь – глутамат и аспартат. Окисление свободных жирных кислот и кетоновых тел в мозге возможно, главным образом, в ранний постнатальный период. Степень использования в мозге дополнительных энергетических субстратов во многом определяется проницаемостью для них гематоэнцефалического барьера, а также активностью ферментов их метаболизма. Интенсивность окисления глюкозы и дополнительных энергетических субстратов различна в «большом» и «малом» энергетических компартментах мозга.

6. Для мозга характерны специфические черты функционирования и регуляции ЦТК.

7. С помощью различных экспериментальных подходов продемонстрирована тесная корреляция между интенсивностью энергопродукции и функциональной активностью мозга. Установлены и в общих чертах охарактеризованы специфические функции нервной ткани, требующие высоких энергозатрат.

## **7.2. Углеводный обмен в головном мозге**

В сравнении с другими органами функциональная активность мозга в наибольшей степени зависит от обмена углеводов. При нормальных условиях энергетические потребности головного мозга обеспечиваются почти исключительно за счет глюкозы. Кратковременные (в течение секунд) нарушения доставки глюкозы кровью к мозгу приводят к потере сознания, а более длительные периоды гипогликемии

(минуты) приводят к необратимым морфофункциональным нарушениям в ткани мозга. Для обеспечения достаточного энергетического уровня нейронов катаболизм глюкозы должен осуществляться по аэробному механизму. С этим связана более высокая чувствительность мозга к гипоксии, чем к гипогликемии.

Головной мозг захватывает из притекающей к нему крови около 10% содержащейся в ней глюкозы. На 100 гр ткани мозга в 1 минуту приходится 5 мг глюкозы. Как уже отмечалось выше, головной мозг в качестве энергетического материала использует главным образом глюкозу. Это объясняется тем, что при окислении других субстратов образуются вещества, неблагоприятно влияющие на метаболизм головного мозга. Глюкоза является специфическим, главным, но не единственным субстратом, окисляющимся в мозге. При некоторых патологических состояниях в головном мозге человека в качестве дополнительного, а в исключительных случаях и самостоятельного источника энергии, могут выступать кетоновые тела, свободные жирные кислоты и аминокислоты, поглощаемые из крови.

В экспериментах с радиоактивно меченой глюкозой показано, что функциональная активность ЦНС коррелирует с скоростью метаболизмом глюкозы в ткани мозга. Активизация деятельности ЦНС сопровождается повышением локальной скорости утилизации глюкозы и наоборот.

Глюкоза в мозге является не только источником энергии, но и одним из важнейших исходных пластических метаболитов. Она служит основным источником глицерина, входящего в состав глицерофосфолипидов и нейтральных липидов. Пировиноградная кислота и кетокислоты ЦТК образуются при катаболизме глюкозы, занимают центральное место в метаболизме заменимых аминокислот в нервной ткани.

### **Особенности гликолиза в ткани головного мозга**

Глюкоза входит в ткань мозга в виде глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) с участием гексокиназы. Комплексное исследование ферментов, связанных с превращениями Г-6-Ф и его метаболитов

показали, что из трех основных путей обмена глюкозы (гликолиз, синтез гликогена и ПФП) в мозге основным является первый. Скорость гликолиза по мере развития и формирования мозга возрастает. По мере развития человеческого плода увеличение скорости утилизации глюкозы мозгом коррелирует с массой плода и возрастает в несколько раз.

В мозге человека активность гликолитических ферментов наибольшая в сером веществе коры больших полушарий.

### **Гексокиназа мозга**

Для регуляции углеводного и энергетического метаболизма в головном мозге в отличие от других тканей особое значение имеет гексокиназная реакция. Важность её в нервной ткани состоит в том, что подавляющее количество Г-6-Ф (до 90-95%), вовлекаемого в гликолиз, образуется именно за счет фосфорилирования свободной глюкозы из крови. В других тканях источником значительной части Г-6-Ф может служить гликоген. Кроме того, гексокиназная реакция (ГК) является доминирующим путем пополнения пула метаболитов гликолиза в мозге – основного энергетического пути в этой ткани. Активность ГК в мозге в 10-20 раз выше, чем в других тканях. Интересная особенность ГК мозга отмечена при изучении её распределения между компартментами клетки. В отличие от других тканей в мозге 80-90% активности ГК сосредоточено не в цитоплазме, а на внешней мембране митохондрий.

В культуре глиальных клеток большая часть активности ГК находится в растворимой форме, т. е. в цитозоле. Показано, что ГК удерживается на митохондриях в основном за счет имидазольных связей. В меньшей степени эта фиксация обеспечивается электромагнитными, полярными и гидрофобными взаимодействиями. Связывание ГК с митохондриями обеспечивает эффективную утилизацию АТФ, синтезируемой в митохондриях, и понижение чувствительности фермента к ингибирующему действию Г-6-Ф. Такое взаимодействие окислительного фосфорилирования и гликолиза может отражать механизм эволюционной адаптации

энергетического обмена в мозге, т. к. для этой ткани характерно малое содержание гликогена.

Связанная с митохондриями ГК характеризуется более низкой, чем в печени и мышцах величиной  $K_M$  и более высоким значением  $V_{max}$ .

Митохондриальная ГК способна претерпевать обратимые превращения: солюбилизацию (переход в цитоплазму) и обратное связывание в зависимости от концентрации адениновых нуклеотидов. Накопление АТФ и возрастание отношения АТФ/АДФ приводит к усилению солюбилизации ГК. Это вызывает замедление скорости фосфорилирования глюкозы и торможение гликолиза. Напротив, уменьшение уровня АТФ увеличивает количество связанной формы фермента и активизирует гликолиз.

### **Фосфофруктокиназа мозга**

Активность ФФК в головном мозге и многих других тканях заметно ниже активности остальных ферментов гликолиза, в силу чего данная реакция лимитирует общую скорость гликолиза.

ФФК представляет собой поливалентный аллостерический фермент, активность которого подавляется АТФ и цитратом, а стимулируется АДФ. Действие этих основных регуляторных факторов дополняется другими. В частности, АМФ и  $P_n$  снимают ингибирующее действие АТФ. У плода и новорожденного ФФК мозга состоит из L и M субъединиц (49 и 47 % активности соответственно). 4 % приходится на долю C-субъединицы. По мере развития мозга доля C-субъединицы возрастает до 40 %, а доля L-субъединицы падает до 12-15 %, а суммарная активность растет преимущественно за счёт накопления C и M субъединиц. Такое изменение изоферментного состава ФФК связано с усилением зависимости мозга от глюкозы в постнатальном периоде.

У ФФК имеются каталитические и регуляторные участки, тиоловые группы тесно связаны с каталитическими центрами и не имеют отношения к регуляторным. В зависимости от концентрации АТФ может активировать или тормозить ФФК,

взаимодействуя с её каталитическими и аллостерическими центрами. Для проявления ингибирующего действия необходима концентрация АТФ, превышающая каталитический оптимум.

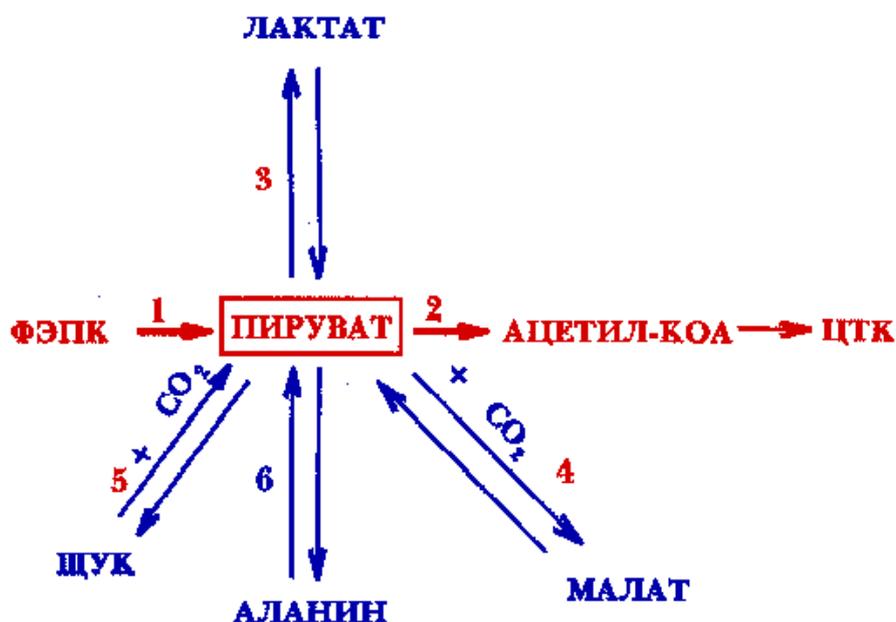
Возрастание отношения АТФ/АДФ приводит к снижению активности ФФК, а уменьшение доли АТФ в пуле адениловых нуклеотидов, напротив, увеличивает скорость фосфорилирования фруктозо-6-фосфата (Фр-6-ф). Этот механизм является ведущим в системе множественного контроля над активностью ФФК в головном мозге. Следует отметить, что отношение АТФ/АДФ одновременно с ФФК контролирует и активность другого лимитирующего фермента гликолиза-ГК, причем направленность изменений одинакова для обоих ферментов. Такая совместная регуляция позволяет рассматривать ГК и ФФК в мозге как единый функциональный комплекс. Наличие синхронной регуляции активности двух лимитирующих ферментов гликолиза одним и тем же фактором позволяет быстро и эффективно изменять скорость окисления глюкозы в клетках головного мозга в зависимости от изменений энергетического баланса.

Фруктозо-1,6-дифосфат выполняет две функции – продукта и активатора ФФК. Активизирующее значение Фр-1,6-Ф на ФФК возрастает в 2-3 раза при увеличении концентрации АМФ. Активность ФФК зависит от присутствия Фр-1,6-Ф двояким образом – он может модифицировать активность фермента, уменьшая ингибирование на аллостерическом центре, и, присутствуя в активном центре ФФК, Фр-1,6-Ф является существенным для её каталитической активности.

Вторым механизмом регуляции активности ФФК, является её ингибирование цитратом. Однако он в головном мозге играет значительно меньшую роль, чем в других тканях. Это обусловлено особенностями метаболизма цитрата в мозге. Образовавшись в митохондриях лимонная кислота быстро окисляется в этом же компартменте, в силу чего ее концентрация в цитоплазме обычно не достигает величин, близких к  $K_i$  фосфофруктокиназы.

Третьим, лимитирующим ферментом гликолиза является пируваткиназа. Известны две формы фермента: в печени – (L-форма) и в мышцах (M-форма). В головном мозге обнаружена M-форма пируваткиназы, активность которой подвержена менее

резким колебаниям при различных физиологических условиях и кинетика реакции подчиняется уравнению Михаэлиса-Ментен.



- 1 - ПИРУВАТКИНАЗА
- 2 - ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНЫЙ КОМПЛЕКС
- 3 - ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА
- 4 - НАДФ-МАЛАТДЕГИДРОГЕНАЗА
- 5 - ПИРУВАТКАРБОКСИЛАЗА
- 6 - АЛТ

Рисунок 7.1. Пути метаболизма пирувата в мозге

Цитоплазматический пируват легко проникает через митохондриальную мембрану и включается там в метаболические превращения. Пируватдегидрогеназная и пируваткарбоксилазная реакции сосредоточены исключительно в митохондриях. Образование пирувата из аминокислот (глицина, серина, треонина) идет в цитоплазме, причем эти превращения наиболее интенсивно осуществляются в печени и почках. В головном мозге они играют весьма небольшую роль в пополнении пула пирувата.

Основную роль в утилизации пирувата в ткани мозга играет пируватдегидрогеназный комплекс.

Часть пирувата может превращаться в лактат под действием ЛДГ. Как уже отмечалось выше, отличительной чертой метаболизма мозговой ткани является преобладание здесь аэробных процессов. Однако наряду с аэробным метаболизмом углеводов мозговая ткань способна к интенсивному анаэробному гликолизу. Значение этой особенности пока недостаточно ясно, т. к. анаэробный гликолиз как источник энергии ни в коем случае не может заменить в ткани мозга аэробный катаболизм глюкозы. В нервной ткани в обычных условиях лишь небольшая часть пирувата восстанавливается до молочной кислоты. Этот процесс заметно усиливается при недостатке кислорода, что приводит к значительному накоплению лактата в ткани мозга и ликворе. В ткани головного мозга преобладают изоферменты ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>. Так в коре больших полушарий процентное соотношение между изоферментами ЛДГ следующее:

$$\text{ЛДГ}_1 - 42\%; \text{ЛДГ}_2 - 24\%; \text{ЛДГ}_3 - 17\%; \text{ЛДГ}_{4+5} - 17\%$$

Гликолитические ферменты локализуются не только в телах нейронов, но и в нервных окончаниях, т. е. на значительном расстоянии от тела клетки. Протекающий в пресинаптических нервных окончаниях гликолиз обеспечивает энергией функционирование синаптической передачи.

### **Пентозофосфатный путь в нервной ткани**

В норме основная часть глюкозы подвергается метаболизму нейронами по пути гликолиза и лишь небольшое количество по ПФП. Суммарно в ПФП катаболизируется 5 % пула глюкозы в мозге. Головной мозг обладает низкой активностью ферментов ПФП в сравнении с печенью, жировой тканью. Однако последнему отводится важная роль в снабжении структур нервной ткани восстановленными НАДФ в липогенезе, а также пентозами в биосинтезе нуклеиновых кислот.

Контроль активности дегидрогеназ окислительной ветви ПФП в мозге определяется соотношением НАДФ/ НАДФН<sub>2</sub> Н<sup>+</sup>.

Гл-6-ф и НАДФН Н<sup>+</sup> вызывают диссоциацию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на субъединицы, а НАДФ стабилизирует активную форму фермента.

Т. к. транскетолаза является лимитирующим ферментом неокислительной ветви ПФП, использующая в качестве кофермента ТДФ, тиамин играет особую роль в регуляции ПФП. Дефицит тиамина не влияет на концентрацию АТФ в ткани мозга, но вызывает умеренное (на 15-30%) снижение в ней концентрации глутамата, α-кетоглутаровой кислоты и ГАМК, а также усиление скорости синтеза ГАМК из глутамата. Таким образом, дефицит тиамина сопровождается усилением метаболического потока через ГАМК-шунт, что обеспечивает утилизацию α-кетоглутарата через глутамат, ГАМК в обход тиаминзависимой α-кетоглутаратдегидрогеназной реакции. Это способствует поддержанию процессов энергообразования и уровня АТФ.

Активность дегидрогеназ ПФП низка в сером веществе головного мозга, более высока в белом веществе и еще выше в миелине спинного мозга, ядрах мозга и олигодендроглии.

## **Мозг и инсулин**

Инсулин является ключевым гормоном, регулирующим метаболизм глюкозы. Несмотря на ключевую роль глюкозы в функционировании мозга, до недавнего времени сопоставление понятий инсулин и мозг не проводилось. Буквально в работах последних лет раскрыты новые стороны активности инсулина, пути и некоторые механизмы его влияния на ЦНС.

С помощью высокочувствительных, радиоиммунологических методов удалось обнаружить минимальную концентрацию инсулина в ткани мозга. Не решен вопрос о происхождении этого инсулина – синтезируется ли инсулин в мозге или туда транспортируется панкреатический гормон.

## Эффекты инсулина в ЦНС

1. Инсулин стимулирует проникновение глюкозы в мозг, ее метаболизм и синтез гликогена в мозговой ткани.

2. Инсулин взаимодействует с глюкорегуляторным центром в гипоталамусе, который моделирует освобождение глюкозы из печени и секрецию панкреатического инсулина.

3. Инсулин участвует в процессах регуляции синтеза белка, нуклеиновых кислот, росте и пролиферации клеток в ткани головного мозга.

Наряду с инсулином в мозге выявлены инсулиноподобные факторы роста (ИРФ) I и II.

Нет однозначного мнения по поводу изменения скорости утилизации глюкозы тканью мозга при сахарном диабете. Инсулин оказывает влияние на некоторые звенья нейромедиаторных превращений в мозге. Считают, что инсулин способен индуцировать нейрохимические изменения путем влияния на активность протеинкиназ в микрососудах мозга. То есть инсулин модулирует состояние нейромедиаторных систем в ткани мозга.

На метаболизм глюкозы в периферических нервах инсулин оказывает более существенное значение, чем в ЦНС.

**Таким образом, основными особенностями углеводного обмена в ткани головного мозга являются следующие:**

1. Функциональная активность мозга в наибольшей степени зависит от обмена углеводов.

2. Головной мозг в качестве энергетического материала использует почти исключительно глюкозу.

3. Доминирующим путем метаболизма глюкозы в нервной ткани является аэробный гликолиз.

4. Необычно важная роль для метаболизма мозга гексокиназы, как основного механизма вовлечения глюкозы в гликолиз.

5. Существование единого функционального комплекса из двух ферментов – гексокиназы и фосфофруктокиназы, синхронно

и однонаправлено регулируемого пулом адениловых нуклеотидов.

6. Специфическая для мозга внутриклеточная локализация лактатдегидрогеназы не только в цитоплазме, но и в митохондриях позволяет более полно использовать лактат и пируват в дальнейших превращениях.

7. Проблематичность взаимоотношений мозг – инсулин.

## ГЛАВА 8. ЛИПИДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ИХ МЕТАБОЛИЗМА

Липидный состав головного мозга уникален не только по высокой концентрации общих липидов, но и по содержанию здесь отдельных фракций. **Почти все липиды нормального мозга представлены тремя главными фракциями:**

1. Глицерофосфолипидами
2. Сфинголипидами
3. Холестерином – который всегда обнаруживается в свободном, а не эстерифицированном состоянии, характерном для большинства других тканей.

В головном мозге практически отсутствуют триглицериды и свободные жирные кислоты.

Белое и серое вещество мозга отличаются как по концентрации, так и по распределению индивидуальных липидов. Белое вещество содержит меньше воды, значительно больше липидов и протеолипидов. В расчете на сырой вес белое вещество содержит в 3 раза больше липидов, чем серое. Фосфолипиды в белом веществе составляют чуть меньше половины всех липидов, а в сером –  $2/3$  от общего количества липидов. Серое вещество значительно богаче ганглиозидами, все другие различия в липидном составе между белым и серым веществом обусловлены, прежде всего, присутствием миелина.

Липиды являются не только структурными компонентами ЦНС, но и важнейшими участниками функциональной активности. Головной мозг характеризуется высоким содержанием липидов (приблизительно 50 % сухой массы). Мозг содержит уникальные мембранные структуры – миелиновые оболочки, которые имеют самое высокое содержание липидов (до 80 %) по сравнению с другими тканями или субклеточными структурами. Для ЦНС характерно и наибольшее структурное разнообразие липидов по сравнению с мембранами других органов.

Липидный состав нервной ткани практически постоянен и остается неизменным даже под влиянием внешних факторов (диета, гормоны, фармакологические вещества, стрессы), которые меняют липидный состав висцеральных органов и плазмы. Это – следствие защищенности ЦНС от различных внешних воздействий. Изменение липидного состава нервной ткани рассматривается обычно как патология, хотя при этом следует помнить, что существенные изменения в липидном составе нервной системы происходят в период развития.

Вся сложнейшая деятельность нервной ткани опосредуется через мембраны, в формировании и функционировании которых липиды принимают непосредственное участие.

Липидный состав белого вещества ближе к миелину, а серое вещество содержит меньше типичных миелиновых липидов (цереброзидов, сульфатидов, фосфатидилэтаноламина), но относительно больше ганглиозидов.

Таблица 8.1. – Липидный состав белого и серого вещества головного мозга человека (% от сухой массы ткани)

Фракция	Серое в-во	Белое в-во
Общие липиды	33	55
Холестерин	7	15
Фосфолипиды	23	25
Цереброзиды	2	11
Сульфатиды	0,6	3
Ганглиозиды	1,7	0,2

Сравнивая молярное содержание основных классов липидов в специализированных клетках мозга, можно видеть, что олигодендроциты и миелин наиболее обогащены цереброзидами, а нейроны и астроциты имеют более высокое содержание фосфолипидов. Это лишний раз подтверждает, что плазматические мембраны совершенно отличны от миелина.

Чем более гистологически дифференцированно подходить к нервной ткани, тем больше различий обнаруживается в липидном составе, поскольку функционально различные нейрональные и глиальные клетки имеют своеобразный липидный состав.

В состав большинства липидов входят жирные кислоты. В мозге они гораздо разнообразнее, чем в других тканях. Это намного увеличивает число индивидуальных липидов мозга. Содержание жирных кислот в головном мозге гораздо выше, чем в других органах, и составляет примерно 20-25% в расчете на сухую массу ткани. Разнообразие жирных кислот в этом органе поразительно. Применение газожидкостной хроматографии позволило продемонстрировать наличие в головном мозге более 50 жирных кислот с длиной цепи от 12 до 26 углеродных атомов, среди которых найдены насыщенные, ненасыщенные, нормальные, гидроксизамещенные, нечетные и др. Ненасыщенные кислоты мозга могут содержать от 1 до 6 двойных связей. Особенностью липидов мозга является относительно большое содержание длинноцепочечных полиеновых кислот 20:4, 22:5, 22:6.

Отдельные классы и фракции липидов мозга характеризуются своим набором жирных кислот. Имеет место также определенная специфичность жирнокислотного состава в липидах разных отделов мозга, разных типов его клеток, субклеточных структур.

Таблица 8.2. – Содержание важнейших жирных кислот в головном мозге (в % от суммы)

Кислота	Целый мозг	Кора больших полушарий
16 : 0 Пальмитиновая	24	29
18 : 0 Стеариновая	23	15
18 : 1 Олеиновая	33	22
20 : 4 Арахидоновая	7	6

Отличается жирнокислотный состав фосфолипидов серого и белого веществ мозга. Существенная разница жирнокислотного состава фосфолипидов и сфинголипидов объясняется прежде всего принадлежностью этих липидов к различным типам нейрональных мембран. Показано, что силы гидрофобного взаимодействия между длинными углеродными цепями жирных

кислот играют большую роль в обеспечении стабильности миелина.

### **Фосфатидилхолин содержит**

Пальмитиновую

Стеариновую } кислоты 80-90%

Олеиновую

### **Сфингомиелин**

Преобладают стеариновая, лигноцериновая (24:0) и нервоновая (24:1) кислоты.

Таким образом, большая жирнокислотная гетерогенность липидов нейрональных мембран – это залог их структурной лабильности и основа их важнейших физико-химических свойств. Определенный состав жирных кислот в отдельных липидах является важным фактором в обеспечении нормальной функциональной активности мозга. Жирнокислотный состав липидов сильно сказывается на активности липидзависимых ферментов.

Мозг обладает довольно высокой способностью синтезировать жирные кислоты. Причем, все синтезируемые жирные кислоты используются для образования фосфолипидов или сфинголипидов, но не резервных жиров. В ходе биосинтеза жирных кислот имеют место несколько восстановительных реакций, которые контролируются пиримидиновыми нуклеотидами. При немитохондриальном биосинтезе жирных кислот *de novo* в качестве восстановительного эквивалента предпочтительнее используется НАДФН Н<sup>+</sup>. При митохондриальном удлинении жирных кислот, по крайней мере одна из двух восстановительных реакций, имеющих место при присоединении каждого двух атомов углерода к цепочке жирной кислоты, протекает интенсивнее в присутствии НАДФН Н<sup>+</sup>, а не НАДН Н<sup>+</sup>. Превращение насыщенных жирных кислот в ненасыщенные также требует наличия восстановленного НАДФ. Если учесть, что ткань головного мозга богата жирными кислотами, то можно представить, как много требуется восстановительных эквивалентов только для биосинтеза жирных кислот. Кроме того НАДФН Н<sup>+</sup> используется также в

восстановительных реакциях, имеющих место при биосинтезе холестерина и сфингозина.

Пул восстановленного НАДФ пополняется за счет НАДФ-зависимых дегидрогеназных реакций, наиболее важными из которых являются:

- гл-6-фосфатдегидрогеназа
- 6-ф-глюконатдегидрогеназа
- изоцитратдегидрогеназа НАДФ-зависимая
- малатдегидрогеназа НАДФ-зависимая

Более половины НАДФ в цитоплазме клеток головного мозга восстанавливается в дегидрогеназных реакциях ПФП, причем, по мере роста роль этих реакций в генерировании НАДФН Н<sup>+</sup> еще увеличивается и в сформированном мозге на их долю приходится образование более 70 % восстановленного НАДФ.

В митохондриях головного мозга НАДФ восстанавливается главным образом за счет изоцитратдегидрогеназной реакции у всех возрастных групп.

В митохондриях мозга практически не происходит β-окисление жирных кислот. Поэтому весь ацетил-КоА, необходимый для выработки энергии в ЦТК и других важных синтетических реакций должен быть получен в результате превращения глюкозы.

Скорость липогенеза в головном мозге неодинакова в различные периоды постнатальной жизни и находится под контролем ряда факторов, действие которых взаимосвязано и хорошо скоординировано.

Значительный интерес представляет фонд свободных жирных кислот мозга. Несмотря на его незначительный объем, он обладает высокой степенью обмениваемости, в 6-10 раз превышающей удельную активность общих липидов мозга. Роль свободных жирных кислот можно рассматривать как фонд, обеспечивающий синтез липидов, и как фонд анионов. Следует отметить, что набор жирных кислот является более лабильным по сравнению с постоянством общего пула липидов.

### **Особенности липидного обмена в нервной ткани:**

- мозг обладает высокой способностью синтезировать жирные кислоты;
- в мозге, практически, не происходит  $\beta$ -окисление жирных кислот;
- скорость липогенеза в головном мозге неодинакова в различные сроки постнатального периода;
- постоянство состава липидов в зрелом мозге подтверждает низкую скорость их обновления в целом;
- фосфатидилхолин и фосфатидилинозит обновляются в ткани мозга быстро;
- метаболизм холестерина, цереброзидов, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина протекает в мозге медленно;
- скорость синтеза холестерина в мозге высока в период его формирования. С возрастом активность этого процесса уменьшается.
- Синтез цереброзидов и сульфатидов протекает наиболее активно в период миелинизации.

В зрелом мозге 90% всех цереброзидов находятся в миелиновых оболочках, тогда как ганглиозиды – типичные компоненты нейронов.

### **Фосфолипиды нервной ткани**

Фосфолипиды мозга отличаются значительным разнообразием. В наибольшем количестве в ткани мозга встречаются фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, составляющие около 50% всех фосфолипидов. Причём, удельная часть этих двух фракций в сером веществе выше, чем в белом.

Жирнокислый спектр характерен для каждой фракции фосфолипидов. Например, в фосфатидилхолине 80-90% всех жирных кислот составляют пальмитиновая и олеиновая, тогда как в сфингомиелине преобладают стеариновая, лигноцериновая (24:0) и нервоновая (24:1) кислоты.

Фосфолипиды мембран клеток содержат значительное количество ненасыщенных жирных кислот, которые легко

подвергаются окислению с внедрением одновременно 2 атомов кислорода в молекулу полиненасыщенной жирной кислоты, т.е. к перекисному окислению липидов (ПОЛ). Вначале считали, что ПОЛ связано только с патологическим состоянием клетки. Затем было показано, что ПОЛ происходит постоянно в нормально функционирующей клетке. НАДФН Н<sup>+</sup>-зависимый транспорт электронов сопровождается генерацией фактора, обладающего свойствами свободного радикала, способного индуцировать ПОЛ ненасыщенных жирных кислот мембранных фосфолипидов. При этом происходит окисление  $\alpha$ -токоферола, что предотвращает перекисное окисление жирных кислот. Перекиси постоянно образуются в митохондриях в ходе  $\beta$ -окисления жирных кислот и являются в определённых количествах элементами нормального метаболического процесса.

### **Ганглиозиды головного мозга**

Нервная ткань характеризуется необычайно разнообразным набором ганглиозидов. Ганглиозиды были открыты в 1941 г. Кленком, но их точная характеристическая структура была выявлена только в 1963 г. Свеннерхолмом. Ганглиозиды являются многокомпонентными соединениями и содержат метаболически инертную керамидную часть, включающую спирт сфингозин и жирную кислоту, и гидрофильную – быстрообмениваемую олигосахаридную часть, состоящую из глюкозы, галактозы, N-ацетилгалактозамина и N-ацетилнейраминовой кислоты.

Олигосахаридная часть необычайно изменчива по числу входящих компонентов - от 2 до 9. Вариации этих компонентов создают молекулярные виды ганглиозидов, которых в настоящее время известно более 10 и которые разделяются на моно-, ди-, три-, тетра-, и пентасиалоганглиозиды по числу молекул N-ацетилнейраминовой кислоты на керамидный остаток.

На этом разнообразии этих соединений не кончается, поскольку всё отмеченное выше отражает только первичную мономерную организацию. Ганглиозиды представляют собой высокомолекулярные соединения с молекулярной массой 180-800

тысяч. Ганглиозиды способны образовывать мицеллы, включающие до 400 мономеров.

Церамидная часть молекулы ганглиозидов внедрена в белки интегральной зоны мембраны, с которыми она образует гидрофобные связи. С какими именно белками соединяется церамидная часть, зависит от жирнокислотного состава ганглиозидов.

Ганглиозиды головного мозга характеризуются высокой метаболической активностью как у детей, так и у взрослых. По интенсивности обмена ганглиозиды сформировавшегося мозга близки к интенсивно метаболизирующим энергетическим веществам головного мозга.

Компоненты молекулы ганглиозидов резко отличаются по интенсивности обмена. Церамидная часть, выполняющая структурно-каркасную роль в нейрональных мембранах, характеризуется слабой метаболической активностью. Компоненты олигосахаридной части обладают высокой метаболической активностью, в несколько раз превышающей активность церамидных компонентов. Наибольшая интенсивность обмена характерна для N-ацетилнейраминовой кислоты.

За физиологическую активность ответственна, в первую очередь, олигосахаридная часть молекулы ганглиозидов, а именно анионные группы N-ацетилнейраминовой кислоты. Карбоксильные группы этой кислоты создают на поверхности отрицательный заряд. Способность ганглиозидов взаимодействовать с определёнными вирусами, токсинами, стрихнином, кураре пропорциональна числу карбоксильных групп нейраминовой кислоты.

В нейрональных мембранах находится фермент нейраминидаза, способный осуществлять превращения в цикле: тетра↔три↔ди↔моносиалоганглиозиды. Это играет немаловажную роль в регуляции транспорта ионов и поляризации мембран.

Ганглиозиды содержатся в количестве 0,3 % (от массы ткани) в сером веществе, 0,05 % в белом веществе мозга.

## **Функциональная роль ганглиозидов**

1. Сосредоточены в плазматических мембранах нервных и глиальных клеток. Являются рецепторными молекулами для вирусов, токсинов, лекарственных препаратов.
2. Участвуют в регуляции ионов и поляризации мембран. Способны обратно связывать ионы  $\text{Ca}^{+2}$ .
3. Регулируют активность Na-K-АТ-азы.
4. Обладают отчётливо выраженной химической специфичностью и способностью иммунохимического узнавания, что характерно для нервных клеток.
5. Участвуют в образовании ансамблей нейронов, устойчиво связанных друг с другом.
6. Ганглиозиды, наряду с гликопротеинами, представляют собой соединения, кодирующие эмпирический опыт в головном мозге.
7. Изменение количества и структуры поверхностных ганглиозидов приводит к нарушению иммунохимической специфичности, что вызывает различные аномалии поверхностной функции мембран (потеря контактного ингибирования).

**Возможно, что именно ганглиозиды вносят свою долю в образование ансамблей нейронов, устойчиво связанных друг с другом. Образование таких ансамблей важно для хранения и передачи информации.**

- Изменение числа и структуры поверхностных ганглиозидов приводит к нарушению иммунохимической специфичности, что вызывает различные аномалии поверхностной функции мембран. Происходит потеря контактного ингибирования клеточного деления, что приводит к неконтролируемому росту клеток.
- Отмечен параллелизм распределения в нейрональных мембранах ганглиозидов, активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, а через них с уровнем ц-АМФ.
- Ганглиозиды, наряду с гликопротеинами, представляют собой соединения, кодирующие эмпирический опыт в головном мозге. Ганглиозиды отвечают всем требованиям кодирующих

молекул: они локализованы в самых возбудимых мембранах нервной системы, им свойственна функция узнавания и специфического взаимодействия самого высокого порядка, они гетерогенны, а их трёхмерная организация с другими мембранными компонентами обеспечивает почти неограниченные возможности структурных вариаций, поэтому они обладают большой информационной ёмкостью. Информационная ёмкость этих молекул меняется с выработкой поведенческих реакций организма, навыков обучения, а также под действием веществ, влияющих на их память.

### **Локализация ганглиозидов в головном мозге**

Ганглиозиды обнаружены фактически в каждом типе клеток и большинстве субклеточных образований ЦНС.

На долю собственно митохондрий приходится менее 5% ганглиозидов, на долю миелина – 28,5%, а на нервные окончания – более 67%. Основным местом локализации ганглиозидов являются синаптические мембраны, которые составляют примерно 6% сухой массы мозга, причем обнаружена корреляция между накоплением ганглиозидов и синаптогенезом во время формирования мембран. Использование специальных методов показало, что ганглиозиды расположены на наружной стороне пре- и постсинаптических терминалей, принимающих непосредственное участие в передаче нервного импульса.

Ганглиозиды имеют отношение не только к синаптическим контактам, но локализованы и в других типах нейрональных и глиальных мембран, о чем свидетельствуют различия в содержании и составе ганглиозидов в различных областях мозга.

### **Липидный состав нейрональных и глиальных мембран**

Между нейрональными и глиальными мембранами есть различия в липидном составе. Мембраны дендритов, аксонов и синаптические обогащены ганглиозидами.

Принципиальные различия нейрональных и глиальных мембран от плотно сконденсированных, многослойных миелиновых мембран заключается в том, что первые (дендритные, аксональные, синаптические, соматические) имеют внешнюю зону – гликокаликс.

Наружная поверхность нейрональных и глиальных мембран различна. Нейрональные мембраны содержат на своей внешней зоне ганглиозиды и гликопротеины, а глиальные мембраны – мукополисахариды.

### **Специфичность поверхности нейрональных мембран определяется:**

1. Первичной структурой олигосахаридной части гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов.
2. Порядком организации вышеперечисленных фракций.
3. Площадью, занимаемой гликолипидами и гликопротеинами.

Таблица 8.3. – Химический состав некоторых мембран нервной ткани

Объект	Липидные компоненты
<b>НЕЙРОН</b>	
Плазматическая мембрана	Больше фосфолипидов, чем холестерина; много полиненасыщенных жирных кислот; мало цереброзидов и плазмалогенов. Есть ганглиозиды.
Дендриты	Богаты ганглиозидами
Синаптическая мембрана	Богата ганглиозидами
.Миелин	Фосфолипиды: холестерин: цереброзиды в соотношении 2:2:1. Много плазмалогенов. Преобладают длинноцепочечные жирные кислоты. Очень мало ганглиозидов.
<b>ГЛИЯ</b>	
Плазматическая мембрана	Определяется видами глии. Больше фосфолипидов, чем холестерина. Много полиненасыщенных жирных кислот.
Олигодендроглия	Мало холестерина и цереброзидов. Нет ганглиозидов.
Астроциты	Есть ганглиозиды.

**Таким образом, характеризуя липидный состав нервной ткани, можно сделать следующие выводы:**

1. В ЦНС липиды являются не только структурными компонентами, но и важнейшими участниками функциональной активности. Для нервной ткани характерно особенно высокое содержание липидов – до 50% от сухой массы ткани.

2. Главными фракциями липидов в головном мозге являются глицерофосфолипиды, сфинголипиды и холестерин. Наряду с этим здесь содержится большое разнообразие специфических только для мозга индивидуальных липидов.

3. Холестерин является основным представителем стероидов в нервной ткани, на его долю приходится около 25% от суммарного содержания липидов.

4. Фосфолипиды составляют до 70% от суммарного содержания липидов в сером веществе и до 45-50 % - в белом веществе мозга. Обнаружена необычайно высокая гетерогенность фосфолипидов мозга по сравнению с висцеральными органами.

5. Большая часть сфинголипидов мозга представлена галактоцереброзидами и галактосульфатидами, содержание которых в белом веществе значительно выше, чем в сером. Для мозга характерна высокая концентрация и большое разнообразие ганглиозидов.

6. Содержание свободных жирных кислот в головном мозге низкое, хотя их спектр в составе липидов нервной ткани очень разнообразен. В мозге идентифицировано около 50 различных жирных кислот, в том числе полиненасыщенных и длинноцепочечных, которыми богаты цереброзиды и сульфатиды. Основную массу жирных кислот в липидах мозга составляют пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, арахидоновая. Гетерогенность жирных кислот липидов мозга лежит в основе структурной лабильности мембран и определяет их особые физико-химические свойства.

7. В ходе развития и дифференцировки мозга содержание и соотношение отдельных липидных фракций значительно меняется. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в раннем постнатальном периоде.

8. Различные мембраны нервной ткани существенно различаются по составу липидов. В мембранах нервных окончаний

и в дендритах отмечается высокое содержание и разнообразие ганглиозидов, участвующих в связывании различных катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и др.), в процессах адгезии, обеспечении иммунохимической специфичности и др.

9. Липиды мембран мозга организованы в бислои с планарной и поперечной асимметричностью их размещения по слоям. Она поддерживается механизмами, учитывающими структуру липидов, их ненасыщенность, стереоконфигурацию полярных групп, специфичность липидпереносящих белков, ферментативные превращения липидов.

10. Динамичность липидного бислоя определяется интрамолекулярными движениями (латеральная и вращательная диффузии, вертикальные колебания) и фазовыми переходами липидов, что создает основу для структурных перестроек в мембранах. Липиды бислоя принимают участие в передаче информации через мембрану и в осуществлении внутриклеточного ответа.

11. Организованная многослойная структура миелина, имеющая самое высокое содержание липидов, поддерживается длинно- и короткорadiusными взаимодействиями между липидами и основным и протеолипидным белками. Формирование миелина является сложным синхронизированным процессом взаимодействия аксона и глии, любое его нарушение вызывает демиелинизацию.

12. Специфическими липидными компонентами миелина являются цереброзиды и сульфocereброзиды; установлено высокое содержание в миелине холестерина (20-25%) и фосфолипидов (40-45% от суммарного содержания липидов), в том числе плазмалогенов, доля которых в миелине составляет более 90% от их количества в целом мозге.

13. Экстраклеточный матрикс мембран мозга представляет собой комплексную, динамичную систему, где происходит распределение регуляторных сигналов, передача информации внутрь клетки, реализуется прямая и обратная связь с ядром.

14. Специфичность экстраклеточного матрикса определяется первичной структурой, организацией и площадью, занимаемой гликолипидами и гликопротеинами. Экстраклеточный матрикс нейрональных мембран обогащен разнообразными ганглиозидами.

## ГЛАВА 9. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

В 1905 г. Эллиот выдвинул гипотезу о том, что из окончаний симпатических нервов выделяется физиологически активное соединение, вступающее во взаимодействие с эффекторными органами.

Это предположение было подтверждено в 1921 г. О. Леви, установившем, что при стимуляции симпатических нервов выделяется вещество, которое он впоследствии идентифицировал как адреналин, а при стимуляции парасимпатических нервов – вещество, оказавшееся ацетилхолином.

До 50-х годов 20 века к медиаторам относили две группы низкомолекулярных соединений, которые сейчас называются «классическими», «традиционными» медиаторами – амины (ацетилхолин (АХ), адреналин, норадреналин (НА), дофамин, серотонин) и аминокислоты (глутамат, аспартат, ГАМК, глицин). В 60-е годы 20 века Дж. Бернсток открыл третью группу медиаторов – пуриновые нуклеотиды. В 1953 г. Ф. Лембек выдвинул предположение о медиаторной роли пептида – вещества Р, обнаруженного еще в 30-е годы 20 века в мозге и в стенках кишечника в виде вещества, которое усиливало сокращения изолированной кишки и вызывало временную гипотензию. Разработка иммуноцитохимических и радиоиммунологических методов позволила в 70-80-е годы 20 века выявить в разных отделах нервной системы позвоночных и беспозвоночных множество пептидов (нейропептидов), участвующих в синаптической передаче. Нейропептиды составляют четвертую, самую многочисленную группу медиаторов, кроме того, выступают как модуляторы действия других медиаторов.

### Принцип Дейла

В 30-е годы 20 века Г. Дейл пришёл к выводу, что идентификация медиатора в периферических окончаниях сенсорного нейрона позволяет судить о природе химической

передачи в центральном синапсе этого нейрона. Со временем принцип Дейла стал толковаться как постулат, согласно которому каждый нейрон содержит единственное медиаторное вещество, которое высвобождается во всех окончаниях этого нейрона. В таком понимании принцип Дейла следует, безусловно, не соответствует действительности.

С современных позиций принцип Дейла следует, по-видимому, формулировать как положение о метаболической зависимости аксона и его окончаний от тела клетки. Известный нейробиолог Дж. Экклс считает, что именно такой смысл вкладывал в свой вывод и сам Г. Дейл.

### **Многообразие медиаторных функций в синапсе**

В настоящее время представление о химическом кодировании сигналов в нервной системе основывается на принципе множественности химических сигналов: *в индивидуальном нейроне синтезируются более одного медиатора; каждое пресинаптическое окончание способно высвободить несколько медиаторов, сочетание которых может не быть одинаковым для разных синапсов одного и того же нейрона.*

Ставшее привычным понятие «ергичности» нейрона и синапса можно принимать как условное. Термины «холинергический», «пуринергический», «пептидергический» и т.д. целесообразно употреблять только в случае присутствия в данном нейроне и высвобождении в синапсе конкретного медиатора, не исключая при этом существования других медиаторных веществ и не подразумевая приоритетной роли какого-то одного медиатора по отношению к другим.

Существует деление механизмов преобразования химического сигнала, а соответственно разделение рецепторов медиаторов на две категории – ионотропные и метаболитропные. Ионотропные рецепторы (так называемые «канальные», быстрые) составляют единый комплекс с ионофором, так что вызываемое медиатором изменение конформации рецептора ведёт к открыванию ионных каналов и быстрым значительным сдвигам

проводимости постсинаптической мембраны. Примером являются рецепторы ГАМК, глицина, а также АХ при его взаимодействии с никотиновыми холинорецепторами и часть рецепторов глутамата, аспартата и пуринов.

Метаботропные рецепторы (так называемые медленные) осуществляют постсинаптический эффект путем активации специфических мембранных ферментов, обеспечивающих образование в мембране или в цитозоле постсинаптической клетки вторичных посредников, которые, в свою очередь, специфически активируют определенные ферменты; при этом запускаются каскады ферментативных процессов, ведущих в конечном счете к ковалентной модификации (обычно – фосфорилированию) мембранных или цитоплазматических белков. Такой тип действия реализуется гораздо медленнее, чем ионотропный, и сопровождается относительно небольшими сдвигами проводимости постсинаптической мембраны. К метаботропной категории относится взаимодействие АХ с мускариновыми рецепторами, постсинаптическое действие катехоламинов и серотинина, части глутаматных рецепторов. Нейропептиды также являются метаботропными медиаторами.

Открытие медиаторов пептидной природы существенно расширило представления о химической медиации сигналов в нервной системе. Совсем недавно классическим образцом химического синапса считалось нервно-мышечное соединение, морфофункциональная организация которого обеспечивает быструю, точно направленную передачу сигнала по «анатомическому» адресу. В системах с «химическим» адресом специфичность передачи сигнала обусловлена не локальной анатомической связью пре- и постсинаптической структуры, а наличием специализированных рецепторов к данному медиатору только на клетках-мишенях, причем такой тип передачи сигнала может быть медленным, диффузным. Именно в передаче такого типа участвуют многие нейропептиды с некоторыми классическими нейромедиаторами, в частности моноaminaми, которые тоже могут высвобождаться дистантно по отношению к клетке-мишени. Такое понимание медиаторной функции вплотную приближается к представлению о нейрогормонах, секретируемых в межклеточную жидкость, спинномозговую

жидкость или кровь и модулирующих состояние клетки-мишени, расположенной на расстоянии от секретируемой клетки.

Медиаторные вещества делятся на две большие группы: нейромедиаторы, которые осуществляют передачу сигнала в синапсе, и нейромодуляторы, которые регулируют передачу сигнала.

**Медиатор** (синаптический передатчик, нейротрансмиттер) – это физиологически активное вещество, находящееся в нервной клетке в связанной форме, которое секретируется из возбужденного нервного окончания в синаптическую щель и специфически действуют на рецепторы постсинаптической клетки-мишени, вызывая изменения мембранного потенциала и/или ее метаболизма.

#### **Доказательствами медиаторной роли соединений в нервной системе служат:**

1. Их избирательная локализация в телах нейронов и, в особенно высоких концентрациях, в пресинаптических образованиях, где они депонированы в синаптических пузырьках;
2. Их действие на постсинаптическую мембрану, в результате которого изменяется её проницаемость для ионов;
3. Резкое увеличение их количества в экстрацеллюлярной жидкости и оттекающей крови при раздражении пресинаптического нервного волокна;
4. Присутствие в нервных окончаниях ферментов участвующих в синтезе и распаде медиаторов;
5. Кальций зависимая секреция медиатора из нервных окончаний при их деполяризации (пресинаптической стимуляции) в количестве, соответствующем количеству стимулов;
6. Идентичность действия низких концентраций экзогенного медиатора (аппликация, микроионофорез) и естественного эндогенного передатчика на рецепторы постсинаптической мембраны, тестируемая по образованию возбуждающего или тормозного постсинаптического потенциала;
7. Фармакологические агенты (литические или миметические средства), действующие на рецепторы постсинаптической

мембраны, должны блокировать либо соответственно воспроизводить эффекты предполагаемого передатчика;

8. Наличие высокоизбирательной системы активного захвата медиатора в соответствующие терминали.

### **Нейромодуляторы**

Понятие «модуляторные вещества», предложенное в 60-е годы 20 века Э. Флори, исходит из эндокринологии, от представлений о характере действия гормонов. В современном понимании нейромодуляторы по сравнению с нейромедиаторами имеют ряд отличий:

1. Нейромодуляторы не обладают самостоятельным физиологическим действием, а модифицируют эффект нейромедиаторов.

2. Действие нейромодуляторов имеет тонический характер – медленное развитие и большую продолжительность действия (секунды, минуты).

3. Нейромодуляторы не обязательно имеют синаптическое или даже нейронное происхождение. Они могут высвобождаться, например, из глии.

4. Действие нейромодуляторов не сопряжено по времени с эффектом нейромедиатора и не обязательно инициируется нервными импульсами.

5. Мишенью нейромодуляторов может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы; нейромодулятор действует на разные участки нейрона, причём его действие может быть и внутриклеточным.

Таким образом, термин «нейромодулятор» является гораздо более широким понятием по сравнению с термином «нейромедиатор».

Различают два основных вида нейромодуляции – пресинаптическая и постсинаптическая.

### **Пресинаптическая модуляция**

Процесс высвобождения многих нейромедиаторов модулируется посредством ауторегуляции; высвобождаемый

нейромедиатор воздействует на собственные пресинаптические ауторецепторы, уменьшая последующее высвобождение (пресинаптическое торможение) или увеличивая высвобождение (пресинаптическое облегчение). В этой ситуации нейромедиатор одновременно осуществляет и функцию нейромодулятора. Так, например, пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы симпатических нервных окончаний опосредуют торможение секреции норадреналина. Пресинаптические ауторецепторы сопряжены с системой аденилатциклазы. По своим фармакологическим характеристикам пресинаптические ауторецепторы обычно отличаются от постсинаптических рецепторов того же нейромедиатора. Известны пресинаптические ауторецепторы глутамата, серотонина, дофамина, ГАМК, гистамина, адренорецепторы, мускариновые холинорецепторы.

Модуляция может происходить на уровне изменений возбудимости нервных окончаний, биосинтеза нейромедиаторов, входа  $\text{Ca}^{2+}$  в нервное окончание и на других этапах экзоцитоза.

### **Постсинаптическая модуляция**

Постсинаптическая модуляция может иметь характер ауторегуляции (положительной или отрицательной), когда изменяется активность рецепторов за счёт модификации их аффинности или количества, а также вследствие изменений сопряжённых с рецепторами систем внутриклеточных и внутримембранных посредников. Примером является десенситизация рецепторов при длительном воздействии нейромедиатора и гиперсенситизация при недостаточности воздействия нейромедиатора.

Постсинаптические рецепторы подвергаются также гетерорегуляции в результате воздействия нейромодуляторных веществ. Значительный интерес вызывает постсинаптическое межрецепторное взаимодействие между соответствующими медиаторами, прежде всего – нейропептидами и классическими нейромедиаторами.

## Сопутствующие медиаторы

Сопутствующие, или сосуществующие, медиаторы (сомедиаторы, котрансмиттеры) – это синаптические посредники, которые характеризуются прежде всего совместной локализацией и совместным высвобождением. Под совместной локализацией имеется в виду синтез и депонирование медиаторов в одном и том же нейроне, их присутствие в одних и тех же пресинаптических окончаниях, но не обязательно в одних и тех же синаптических пузырьках. Так, низкомолекулярные классические нейромедиаторы депонируются преимущественно в мелких оптически прозрачных пузырьках, а пептидные медиаторы – в крупных оптически плотных пузырьках, хотя имеются данные и о случаях локализации этих двух видов медиаторов в одних и тех же оптически плотных пузырьках. Различие в системах депонирования этих двух видах медиаторов обусловлено различиями мест их синтеза: классические нейромедиаторы синтезируются в цитоплазме пресинаптических окончаний и затем поступают в синаптические пузырьки, а пептидные медиаторы синтезируются в аппарате Гольджи, т. е. в соме нейрона, и доставляются в нервные окончания уже упакованными в пузырьки.

Под совместным высвобождением понимается экзоцитоз двух (или более) медиаторов в результате одного и того же процесса активации пресинаптического окончания, хотя под процессом активации в данном случае подразумевается не одиночный пресинаптический потенциал действия, а разряд потенциалов действия с той или иной частотой. Ещё один признак сопутствующих медиаторов состоит в том, что они вызывают функциональные изменения в одной и той же клетке-мишени.

Иммуноцитохимическими методами в центральных и периферических нейронах прослежены разнообразные виды сочетаний представителей медиаторных групп: 1) несколько классических нейромедиаторов (например АХ+серотонин); 2) классический(ие) нейромедиатор(ы) + нейропептид(ы) (например, нейропептид V + норадреналин); 3) несколько нейропептидов, имеющих общую молекулу предшественник; 4)

несколько нейропептидов, кодируемых разными генами (например, соматостатин + нейропептид V). К этим сочетаниям могут добавляться пурины (например, АХ + АТФ).

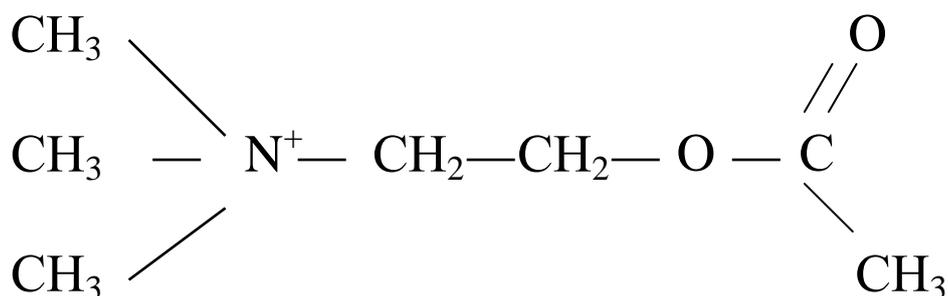
## Характеристика отдельных медиаторов

### Ацетилхолин (АХ)

Заслуга открытия медиаторной роли ацетилхолина принадлежит австрийскому фармакологу О. Lowi (1921 г.).

В опытах на изолированном сердце лягушки с сохраненным блуждающим нервом им было доказано, что при раздражении сердечных ветвей этого нерва в питательную жидкость выходит вещество, способное замедлять ритм другого изолированного сердца лягушки. В 1926 г. О. Lowi с сотрудниками показали, что этим веществом является ацетилхолин.

Ацетилхолин представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты:



Ацетилхолин широко представлен в различных отделах ЦНС. В ЦНС наибольшее количество АХ сосредоточено в: базальных ганглиях, таламусе и сером веществе.

Содержание АХ в сером веществе в несколько раз превосходит его содержание в белом веществе больших полушарий. Наименьшее количество АХ содержится в мозжечке.

**На основании данных по экстракции ацетилхолина из нервной ткани предполагается, что он находится в ЦНС в трех формах:**

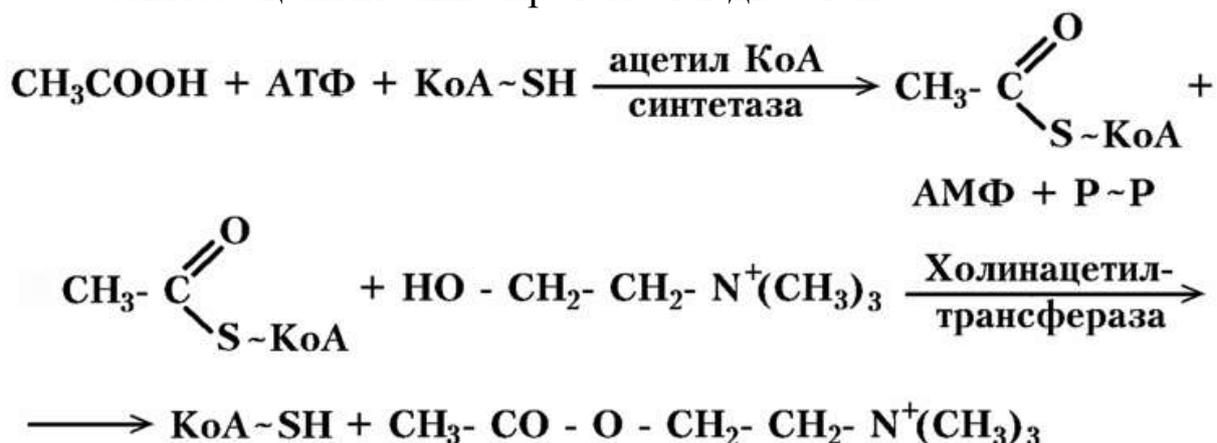
- свободной - 25% от общего количества АХ;
- лабильносвязанной - легко экстрагируемой водой;
- прочносвязанной с белками.

Эти три формы имеют различную локализацию.

Свободный АХ находится во внеклеточном пространстве, лабильносвязанный в цитоплазме, а прочносвязанный - в синаптических везикулах. Роль везикул сводится к синтезу, хранению и секреции АХ.

Для синтеза ацетилхолина нервная ткань получает холин извне, поскольку он в мозге практически не синтезируется и поступает туда из крови через ГЭБ. Часть холина используется для синтеза лецитина и убихинона, другая часть в холинэргических нейронах – для синтеза АХ. Внутриклеточное содержание холина в ткани мозга составляет более 50%, остальная часть холина захватывается терминалями из синаптической цепи после гидролиза и используется повторно. Захваченный холинэргическими терминалями холин (60-70%) сразу превращается в ацетилхолин.

Синтез ацетилхолина протекает в два этапа:



Первая реакция осуществляется в митохондриях, и лишь незначительная часть ацетил-КоА - синтетазы обнаружена в цитозоле. До конца не известно, как осуществляется транспорт ацетил-КоА из митохондрий к месту синтеза ацетилхолина.

Перенос ацетильного остатка с ацетил-КоА на холин осуществляется холинацетилтрансферазой в нервных окончаниях. Наибольшая активность этого фермента в мозге животных определяется в хвостатом ядре, подбугорковой области, менее выраженная в коре головного мозга и мозжечке. Холинацетилтрансфераза является ферментом преимущественно нервной ткани, однако она обнаружена также в мышцах, плаценте,

эритроцитах, селезенке. Около 70% активности этого фермента в мозге связано с синапсосомами, остальная часть приходится на цитоплазматическую фракцию. Холинацетилтрансфераза является цитозольным ферментом и в нервных окончаниях любых холинергических нервов находится, как правило, в цитоплазме.

Особая роль в каталитическом действии фермента принадлежит третьей СНз - группе холина.

Синтез ацетилхолина ингибируют тиоловые реагенты,  $\text{Cu}^{2+}$ , некоторые  $\alpha$ -кетокислоты, особенно  $\alpha$ -кетоглутарат, а также моноид-ацетат. В активном центре фермента находится имидазол - остаток гистидина, который акцептирует ацетильную группу ацетил-КоА и переносит ее на холин.

Содержание ацетилхолина и активность холинацетилтрансферазы (ХАТ) в нервных окончаниях  $\approx$  в 100 раз выше, чем в нерве. Этого запаса достаточно, чтобы осуществить передачу нескольких тысяч импульсов. Однако в условиях продолжительного раздражения холинергических нервов запас медиатора в терминалях истощается.

Пока до конца не ясно, где происходит синтез ацетилхолина в терминалях - исключительно в цитоплазме с последующей аккумуляцией медиатора в синантических пузырьках или частично (при определенных условиях) и в синаптических пузырьках. Показано, что часть холинацетилтрансферазы связана с мембранами синаптических пузырьков (СП).

АХ в СП находится в связанном виде, фармакологически, биологически неактивен и не расщепляется ацетилхолинэстеразой (АХЭ).

Расщепление АХ происходит под действием АХЭ. АХЭ была открыта в 1936г. и достаточно хорошо изучена. АХЭ является типичным ферментом нейронов, локализованным прежде всего в синаптических мембранах, где она инактивирует "отработанный" АХ.

Гидролиз АХ принадлежит к числу наиболее быстрых процессов. Скорость действия АХЭ гораздо выше, чем ХАТ.

АХЭ локализована также в цитоплазматической сети нейронов, где она синтезируется и далее, с аксотоком мигрирует в терминаль.

С помощью гистохимических методов было показано, что

АХЭ локализована преимущественно в синаптических структурах мозга, главным образом на внешней стороне пост-СМ.

### **Биогенные амины**

К числу биогенных аминов относятся:

- дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин)
- норадреналин (норэпинефрин) (НА)
- адреналин (эпинефрин)
- серотонин (5 гидроокситриптамин).

В настоящее время установлено, что основными нейромедиаторами адренергической системы являются НА и дофамин, а не адреналин, как полагали ранее. Наибольшее количество НА и дофамина сосредоточено в гипоталамусе, наименьшее содержание НА обнаружено в коре больших полушарий.

Биосинтез катехоламинов в основном протекает в теле нейрона с последующим транспортом их с помощью аксонального тока в нервные окончания и поступлением в везикулы. Запасы НА в везикулах представлены двумя формами: прочносвязанной и лабильносвязанной.

Прочносвязанный НА является запасным и освобождается из везикул под влиянием различных воздействий. Он практически определяет общее содержание НА в головном мозге. Лабильносвязанный НА составляет 10-15% от общего количества НА и представляет собой функционально активную форму НА, которая принимает участие в проведении нервного импульса. Эта форма в отличие от первой характеризуется высокой скоростью метаболизма. Кроме этих двух имеется еще одна цитоплазматическая форма, незначительная по объему, но интенсивно метаболизирующая. Лабильносвязанная форма НА пополняется за счет распада прочносвязанного НА, поглощения цитоплазматического НА и процессов биосинтеза.

Предшественником катехоламинов является аминокислота тирозин, гидроксилирование которой происходит с участием фермента тирозин-3-гидроксилазы.

Эта реакция является наиболее медленной в биосинтезе катехоламинов, потому она определяет поточную скорость их синтеза.

Следующий этап биосинтеза катехоламинов - декарбоксилирование дигидрооксифенилаланина в дофамин катализируется дофа-декарбоксилазой, она относится к группе пиридоксальных ферментов и принимает участие в превращениях не только ДОФА, но и 5-гидрокситриптамина, фенилаланина, ТРИ, ГИС и других ароматических аминокислот в соответствие с этим данный фермент имеет более широкое название декарбоксилаза ароматических аминокислот.

Подобно тирозин-3-гидроксилазе ДОФА - декарбоксилаза содержится в растворимой части нервных окончаний. В головном мозге существует избыток ДОФА-декарбоксилазы, поскольку фармакологические вещества, блокирующие активность этого фермента на 95% не снижают уровень катехоламинов в мозге, из всех отделов ЦНС наибольшая активность ДОФА-декарбоксилазы отмечается в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшая в коре головного мозга и мозжечке.

Кроме того, высокая активность ДОФА-декарбоксилазы обнаружена в капиллярах мозга, что является серьезным препятствием для проникновения ДОФА в головной мозг вследствие образования дофамина, который слабо проходит через ГЭБ.

Непосредственным предшественником НА является дофамин, который участвует в функционировании головного мозга в качестве нейромедиатора.

Гидроксилирование дофамина по  $\beta$ -углеродному атому до НА осуществляется ферментом дофамин- $\beta$ -гидроксилазой. Этот фермент локализован внутри везикул, которые содержат катехоламин и для проявления активности требует присутствие АТФ, НАД, НАДФ и  $\text{Ca}^{2+}$ .

Заключительный этап биосинтеза катехоламинов метилирование НА в адреналин – протекает при участии фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы. Эта реакция осуществляет переход вещества с ярко выраженными нейромедиаторными свойствами – НА в адреналин, который является типичным гормоном. Донором метильных групп является аденозилметионин. Активность фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы в мозге незначительна и процесс биосинтеза адреналина протекает здесь очень слабо.

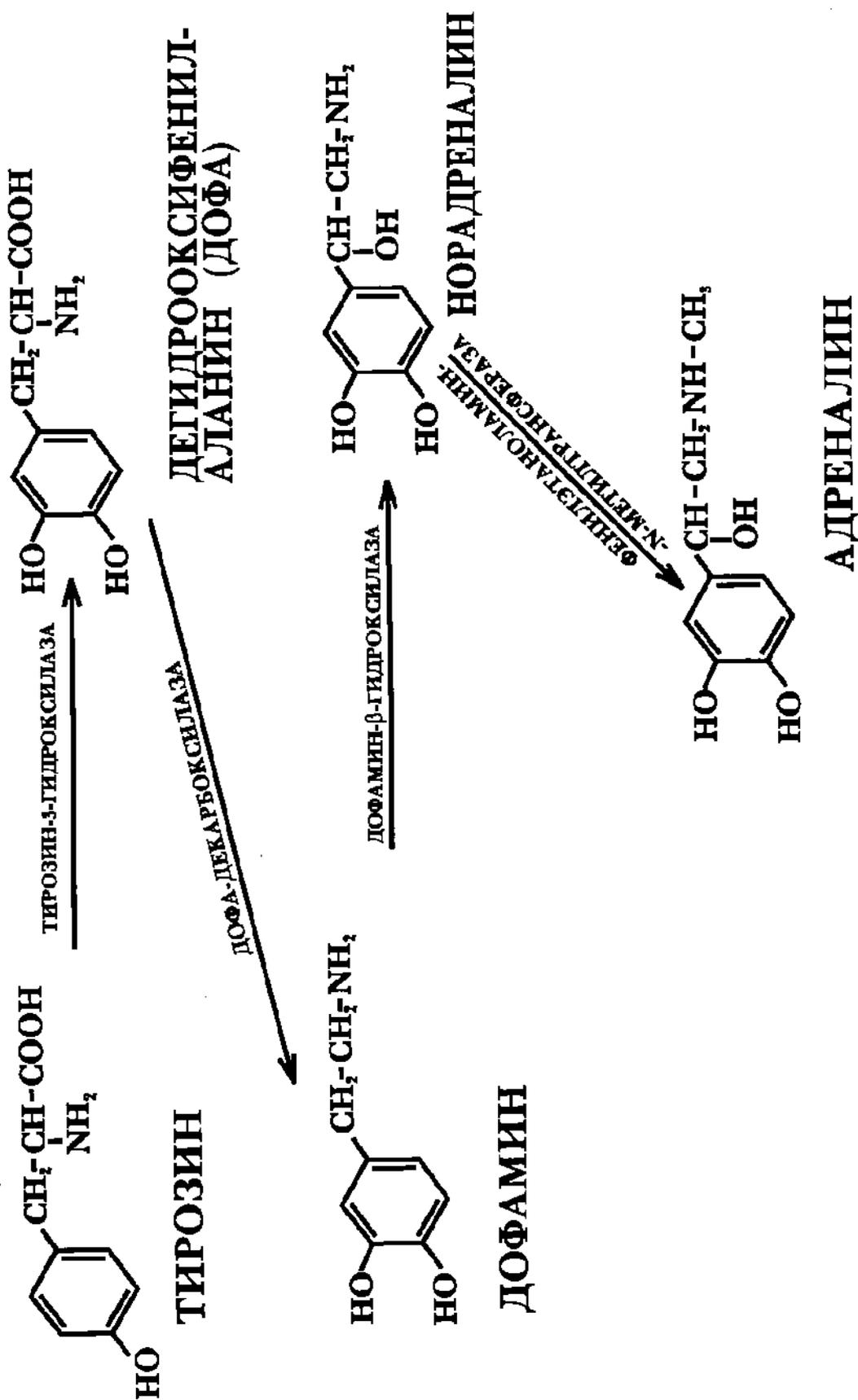


Рисунок 9.1 – Синтез катехоламинов

В катаболизме катехоламинов принимают участие два фермента – моноаминоксидаза (МАО, К.Ф. 1.4.3.4) и катехол-оксиметилтрансфераза (КОМТ, К.Ф. 2.1.1.6). КОМТ наряду с МАО играет важную роль в инактивации катехоламинов. В отличие от МАО, которая катализирует окислительное дезаминирование катехоламинов внутри пресинаптического пространства, КОМТ разрушает катехоламины в синаптической цепи. КОМТ имеет наибольшую активность в гипоталамусе, наименьшую в белом веществе коры головного мозга.

Рассмотренные два фермента обеспечивают основные направления в метаболизме катехоламинов - окислительное дезаминирование и трансметилирование. Однако окончательно не определена роль этих ферментов в инактивации катехоламинов. При дезаминировании также как и при трансметилировании образуются продукты, обладающие физиологической активностью. В то же время накопление о-метильных производных в организме приводит к патологическим нарушениям в функциональной деятельности ЦНС.

В ЦНС инактивация биогенных аминов в гораздо большей степени осуществляется МАО, чем КОМТ, в ПНС существуют обратные отношения.

Биосинтез катехоламинов контролируется гормональными факторами и синаптической активностью. Основные пути регуляции универсальны и направлены на лимитирующие стадии синтеза. Можно выделить несколько основных факторов регуляции скорости синтеза катехоламинов:

Первый фактор – действие эндогенных активаторов и ингибиторов активности ферментов. Изменение тканевого уровня кофакторов ферментов синтеза НА-тетрагидробиоптеридина, пиридоксаль-5-фосфата, аскорбата определяют состояние активности соответствующих ферментов.

Второй фактор - уровень субстратов в тканях (тирозина).

Третий фактор – обратная регуляция активности ферментов конечными продуктами синтеза НА регулирует собственный синтез по механизму отрицательной обратной связи. Избыток медиатора угнетает, а недостаток активизирует тирозингидроксилазу.



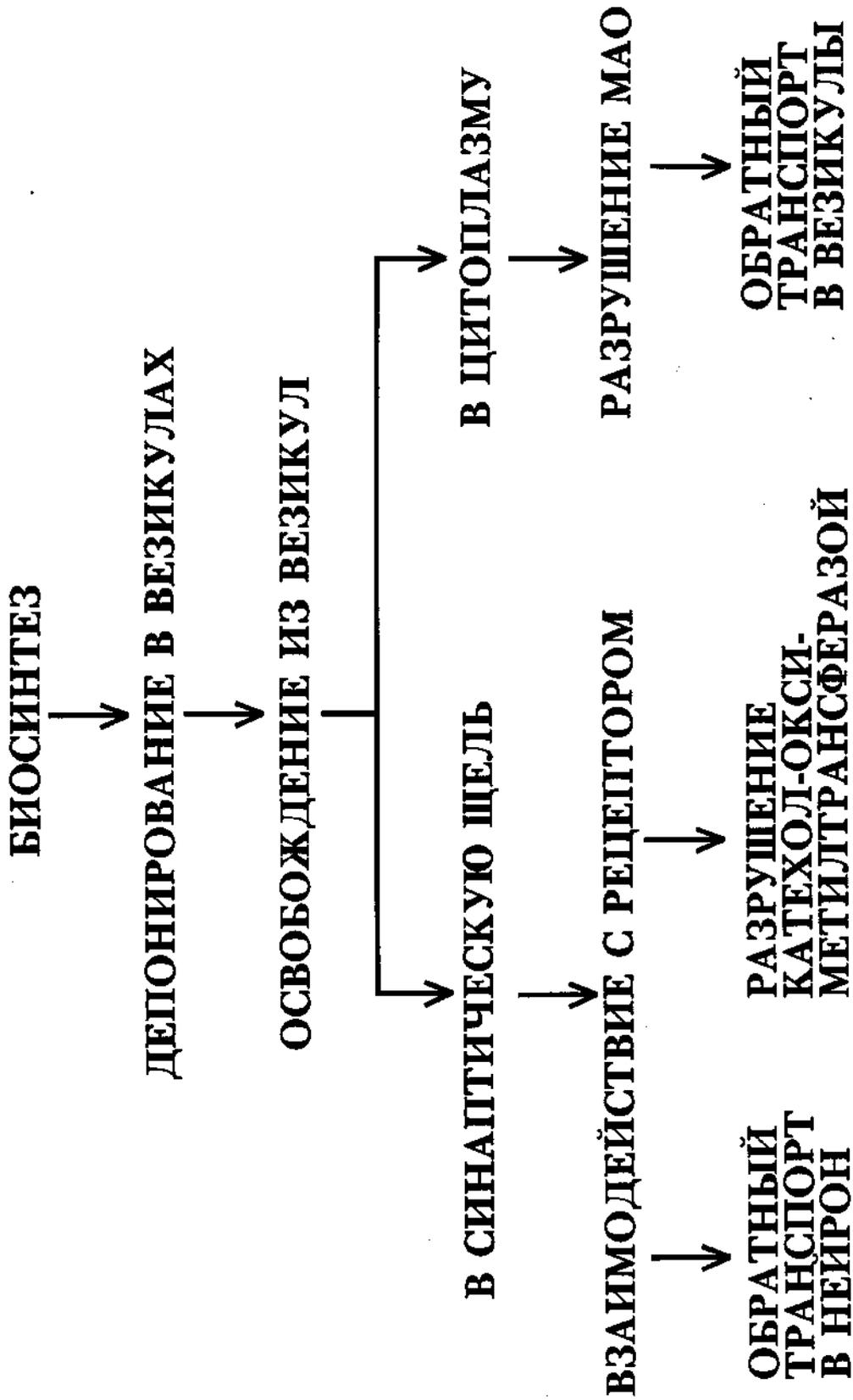


Рисунок 9.3. – Схема превращений катехоламинов в нервной ткани

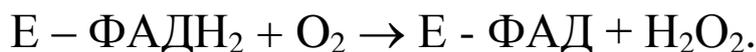
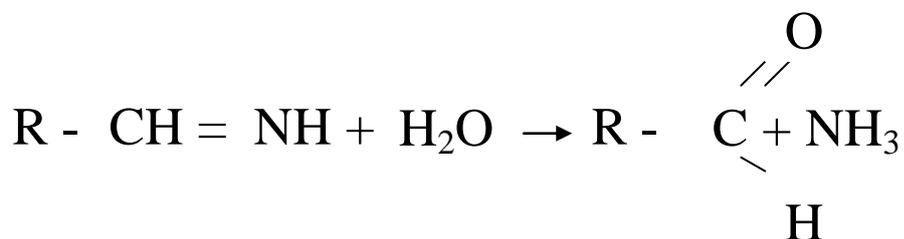
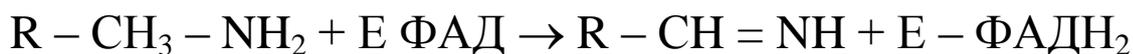
## Регуляция синтеза катехоламинов

### Моноаминоксидаза (МАО)

МАО - моноамин-О<sub>2</sub>-оксидоредуктаза (дезаминирующая), представляет собой флавопротеин.

Фермент открыт в 1928 г. Хэром.

Субстратом МАО являются первичные, вторичные и третичные амины.



В мозге и печени крыс различают два типа МАО - "А" и "В". Субстратом МАО-А являются норадреналин и серотонин, а ингибитором-хлоргилин.

Субстратом МАО-В β-фенилэтиламин и бензиламин, ингибитором - депренил.

Дофамин и триптамин дезаминируются обеими формами МАО.

Кроме того в структурах мозга, расположенных около желудочков, обнаружена форма МАО-С. Она катализирует окислительное дезаминирование серотонина, но чувствительна к хлоргилину. Предполагается, что эта форма действует на моноамины в спинномозговой жидкости.

МАО относится к ферментам, широко распространенным в природе. Она обнаружена в тканях высших животных, растениях, бактериях.

В мозге МАО в основном (60-80%) определяется в митохондриях, и ее считают маркерным ферментом митохондрий. МАО локализована на внешней мембране митохондрий.

## Серотонин (5-окситриптамин)

Серотонин был открыт в 1947 г. Название его связано с первоначальным выделением из сыворотки крови и сократительным действием на гладкие мышцы. Наиболее высокое содержание серотонина обнаружено в хромоаффинных гранулах клеток ЖКТ, селезенки, тромбоцитах, где этот амин выполняет гормональную функцию, и в тканях головного и спинного мозга, где он выполняет функцию медиатора.

Наибольшие концентрации серотонина в ЦНС обнаружены в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшие – в мозжечке. Концентрация серотонина в сером веществе головного мозга почти в два раза выше, чем в белом веществе,

Введение серотонина вызывает у животных нарушения в координации движений, ступорное состояние и явление каталепсии. При снижении содержания серотонина в мозге увеличивается агрессивность животных. Отмечаются противоположные эффекты на ЦНС катехоламинов и серотонина, т.к. при увеличении в ткани мозга содержания катехоламинов наблюдается повышение агрессивности животных.

При снижении концентрации серотонина в мозге наблюдается устойчивая бессонница, которая снимается при введении 5-окситриптофана - непосредственного предшественника серотонина.

Предшественником серотонина является триптофан. Период полураспада серотонина 10 - 30 минут. Серотонин плохо проникает через ГЭБ, однако 5-окситриптофан хорошо проникает через него.

Лимитирующей стадией синтеза серотонина, протекающего в основном в нервных окончаниях серотонинергических нейронов, является реакция образования 5-окситриптофана.

Уровень синтеза серотонина зависит в значительной мере от поступления триптофана в мозг через ГЭБ.

В мозге триптофан-5-гидроксилаза требует присутствия тетрагидропротеинового кофактора и НАДФН Н<sup>+</sup>. 5-окситриптофандекарбоксилаза – катализирует декарбоксилирование 5-окситриптофана, ДОФА, гистидина и тирозина. Коферментом этой реакции является пиридоксальфосфат, почти

50% активности фермента находится в цитозоле нейронов, остальные 50% - в синапсосомах.

### Обмен серотонина

В синаптических структурах главным путем инактивации серотонина является обратный его захват терминалями и действия MAO в результате чего образуется 5-оксииндолуксусная кислота.

В нервной ткани в условиях повышенного образования НАДН Н<sup>+</sup> серотонин может превращаться в 5-окситриптофол.

Побочные пути обмена серотонина являются компенсаторными и выявляются в условиях торможения MAO при патологии.

В других тканях существуют иные пути обмена триптофана и серотонина, через образование мелатонина, триптамина и кинуренина.

**Мелатониновый путь.** В эпифизе серотонин, являясь тканевым гормоном, превращается далее в антигонадотропный гормон - мелатонин. Мелатонин обладает высокой биологической активностью, регулирует состояние бодрствования и сна.

**Кинурениновый путь.** Данный путь характерен для печени. В этот путь обмена вовлечено в организме 80-90% поступающего триптофана.

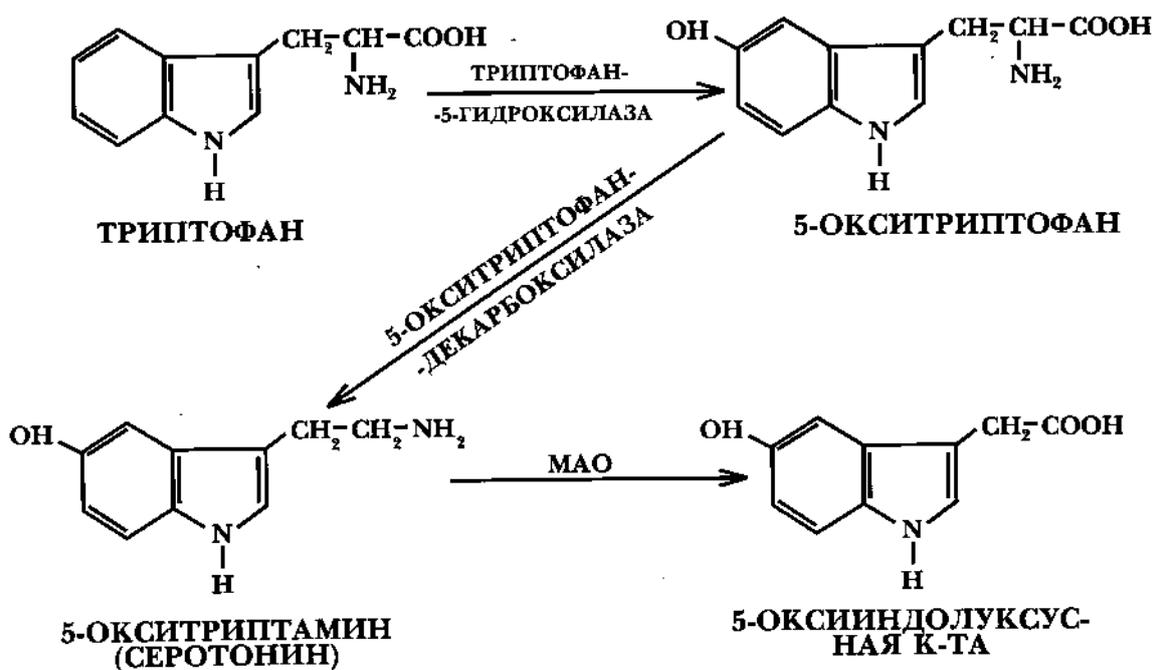


Рисунок 9.4. – Биосинтез серотонина

Переход триптофана с серотонинового пути на кинурениновый может быть причиной психической депрессии. Кинуренин и продукты его обмена противодействуют центральным эффектам серотонина и триптамина, тормозят аккумуляцию триптофана срезами мозга.

**Триптаминовый путь.** При декарбоксилировании L-триптофана в мозге образуется триптамин, из которого серотонин в организме не синтезируется. В микросомах печени триптамин может гидролизоваться с образованием 6-окситриптамина. Наибольшее содержание триптамина обнаружено в мозжечке, коре и базальных ганглиях.

Триптамин является антагонистом резерпина. Возможно, что в генезе шизофрении триптаминовый путь имеет решающее значение.

Подтверждение участия серотонина в деятельности ЦНС и того, что нарушения этого участия могут вызывать возникновение психоза, является картина отравления диэтиламидом лизергиновой кислоты (LSD). LSD содержится в алкалоидах спорыньи и в ничтожных дозах вызывает галлюцинации и нарушения психики, напоминающие психоз. LSD является антагонистом серотонина, содержит в своей молекуле, как и серотонин, индоловое кольцо. Это указывает, что антагонизм между ними носит конкурентный характер. Вполне вероятно, что центральное психогенное действие LSD является результатом его конкуренции с серотонином за серотониновые рецепторы в головном мозге. Серотонин оказывает влияние на стадии сна. Сон начинается с "ортодоксальной стадии", которая длится у человека 60-90 минут, а затем наступает "парадоксальная" стадия с десинхронизацией электрической активности коры мозга, частыми ритмическими движениями глазных яблок. Согласно показаниям людей, разбуженных в это время, имеются яркие сновидения. Обычно парадоксальная стадия продолжается у человека  $\approx$  20 минут, чтобы снова смениться ортодоксальной стадией. Таким образом, в течение ночи сон здорового человека состоит из 5 сменяющих друг друга периодов. Серотонин увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна. Падение содержания серотонина в мозге вызывает бессонницу.

## ГАМК

ГАМК является, пожалуй, важнейшей медиаторной аминокислотой. В мозге высших млекопитающих она выполняет тормозные функции. Доказательством ее нейромедиаторной роли служит распределение как самой ГАМК, так и синтезирующего ее фермента глутаматдекарбоксилазы в нервных структурах, связанных с процессами торможения. Кроме того, имеется система инактивации и обратного транспорта ГАМК в синаптической цепи.

Наибольшее количество ГАМК обнаружено в черной субстанции, бледном шаре и гипоталамусе. По содержанию в различных отделах ЦНС ГАМК во много раз превышает другие нейромедиаторы. Так, в гипоталамусе суммарное содержание ацетилхолина, норадреналина, дофамина и серотонина составляет 10 мкг/г, в то время как содержание ГАМК в этом отделе мозга составляет 600 мкг/г.

ГАМК образуется из глутаминовой кислоты под действием глутаматдекарбоксилазы. Механизм реакции сложен. Реакция осуществляется при помощи ПАЛФ, входящего в активный центр фермента.

Период полураспада ГАМК в ткани мозга составляет 10 минут.

Нарушения в обмене и балансе двух аминокислот - ГАМК и глутаминовой кислоты имеет важное значение в генезе судорог. Недостаток в мозге витамина В<sub>6</sub> приводит к снижению активности пиридоксальзависимых ферментов. В результате в мозге уменьшается содержание ГАМК и увеличивается уровень глутамата. Следствием этого дисбаланса и особенно снижения содержания ГАМК является возникновение эпилептиформных судорог.

Кроме постсинаптического торможения ГАМК принимает участие в пресинаптическом торможении, уменьшая секрецию ацетилхолина из пресинаптической мембраны, тем самым уменьшая количество квантов на один импульс. Наряду с этим, имея в виду сходное химическое строение с ацетилхолином, ГАМК может вступать с ним в конкуренцию за рецепторные участки на постсинаптической мембране.

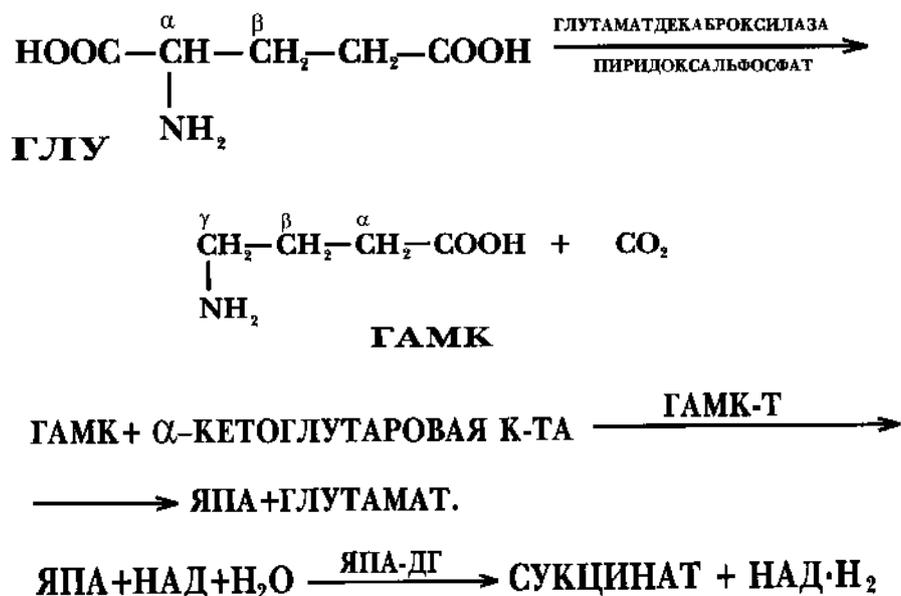


Рисунок 9.5. – Метаболизм ГАМК в ЦНС

Таблица 9.1. – Синаптические функции некоторых аминокислот и их структурных аналогов

Аминокислоты и их аналоги	Свойства и функции в мозге
Аспарагиновая кислота	Вызывает, как глутамат, при системном введении судороги. Глутамин-миметик, вызывает обратимую деполяризацию спинальных мотонейронов
Глицин	Обладает некоторыми свойствами нейромедиатора торможения. Ингибирующее действие в некоторых зонах спинного мозга по силе не отличается от эффектов ГАМК. Вызывает гиперполяризацию постсинаптических мембран за счет увеличения проницаемости для Cl <sup>-</sup>
Глутаминовая кислота	Один из вероятных нейромедиаторов возбуждения ЦНС. Способна возбуждать большинство центральных нейронов за счет деполяризации мембран
Таурин	Тормозящее постсинаптическое действие. Глицин-миметик в спинном и продолговатом мозге, в других отделах головного мозга – ГАМК-миметик
ГОМК	Пролонгирует действие наркотиков. Тормозит передачу в аксондритических и облегчает ее в аксосоматических синапсах. Тормозит секрецию дофамина.

## **Функциональная специализация и локализация нейромедиаторных путей в ЦНС.**

1. Накопленные к настоящему времени данные позволяют полагать, что моноаминовые нейромедиаторные пути имеют отношение к проявлению эмоций, регуляции настроения, поддержанию состояния бодрствования и др. Нарушение обмена норадреналина связывают с возникновением ряда психоэмоциональных расстройств. Воздействие на указанные пути фармакологическими средствами, компенсирующими дефицит или избыток нейромедиатора, способствует в ряде случаев снижению симптоматики шизофрении, маниакально-депрессивных состояний и др. Нейроны, содержащие дофамин, сосредоточены в областях среднего мозга, особенно их много в черной субстанции и вентролатеральной покрышке. Многие из этих нейронов посылают свои аксоны в передний мозг, где они участвуют в развитии эмоциональных реакций. Важную роль дофаминовая медиаторная система играет в регуляции сложных двигательных функций. На экспериментальном и клиническом материале показано, что нарушение дофаминергических путей приводит к затруднению движений, особенно стереотипных, к возникновению непроизвольного дрожания и скованности мышц, т.е. к появлению характерных симптомов паркинсонизма. Фармакологические препараты, содержащие метаболиты дофамина, проникающие в головной мозг, способны смягчить проявление болезни. Гиперфункция дофаминергической системы связана с механизмами шизофрении.

2. Моноаминовый нейромедиатор серотонин сосредоточен в области ствола мозга, где находятся так называемые «ядра шва». Нейроны этого центра проецируются в гипоталамус, таламус и другие области мозга. Как полагают, они участвуют в терморегуляции, сенсорном восприятии и процессах сна.

Лекарственные средства, которые способны частично удалить из синапсов моноаминовые нейромедиаторы (дофамин, норадреналин и серотонин), вызывают депрессию, тогда как все препараты, применяемые для лечения клинической депрессии, обычно повышают содержание этих нейромедиаторов, усиливают их действие.

3. Ацетилхолин широко представлен в разных отделах нервной системы, основное его количество находится в периферических нервно-мышечных синапсах, рецепторы которых относятся к категории так называемых никотиновых. В ЦНС ацетилхолин сосредоточен преимущественно в базальных ганглиях, таламусе и сером веществе. Соответствующие рецепторы в мозге относятся главным образом к категории мускариновых. Вставочные холинергические нейроны обнаружены в хвостатом ядре, переднем роге латерального желудочка, которые являются одними из наиболее ацетилхолиновых мозговых структур. Полагают, что АХ в подкорковых структурах участвует в тонкой регуляции сложных двигательных функций, в частности в механизмах инициации движения, двигательных стереотипах и др. Поражение холинергической иннервации в структурах мозга сопровождается нарушением и извращением двигательных функций.

4. Наиболее широко распространены в ткани мозга рецепторами и, соответственно, нейромедиаторами являются некоторые аминокислоты. Центральное место среди них занимает L-глутаминовая кислота – основной возбуждающий нейромедиатор. Глутаматергические синапсы распространены в коре головного мозга, гиппокампе, полосатом теле и гипоталамусе. Нисходящие глутаматергические пути обнаружены практически во всех структурах головного мозга, проекции которых идут от коры к подкорковым структурам. Нарушение глутаматергической медиации связано с целым рядом патологических состояний нервной системы: эпилепсией, расстройствами вестибулярной системы, ишемическими проявлениями и др. Глутаминовая кислота и некоторые ее аналоги используются в качестве терапевтического лекарственного средства при хронической недостаточности аминокислотного обмена, вегетососудистой дистонии и эпилепсии (в качестве предшественника ГАМК – тормозного нейромедиатора).

5. Присутствие в разных структурах мозга ГАМК – первого по значимости тормозного нейромедиатора – показано методами автордиографии. Топографическое распределение самого радиоактивно меченного нейромедиатора или образующего его

фермента – глутаматдекарбоксилазы – в головном мозге неравномерно. К областям, содержащим наиболее высокую концентрацию ГАМК, относятся черное вещество, бледный шар, гипоталамус и мозжечок. Аминокислота содержится преимущественно в сером веществе головного и спинного мозга. Данные о функциональной роли ГАМК-ергической передачи в головном и спинном мозге постоянно обогащаются новыми фактами. Она принимает участие в регуляции моторной активности, поддержании судорожного порога, формировании эмоционального поведения. ГАМК-ергическая система участвует в осуществлении условных рефлексов, организации процессов обучения и памяти у млекопитающих. При этом она тесно взаимодействует с другими медиаторными системами мозга: дофаминергической, холинергической и глутаматергической.

**Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы:**

1. Большинство синапсов в нервной системе млекопитающих является химическими.
2. Процесс передачи сигнала в химическом синапсе осуществляется посредством освобождения нейромедиаторов из пресинаптических нервных окончаний.
3. К нейромедиаторам относятся в настоящее время 4 группы веществ: моноамины, аминокислоты, пуриновые нуклеотиды, пептиды.
4. В индивидуальном нейроне синтезируется, как правило, несколько нейромедиаторов различной химической природы.
5. Существует 2 типа механизмов преобразования химического сигнала в синапсе: ионотропный и метаботропный.
6. Кроме нейромедиаторов существует обширный класс соединений – нейромодуляторов, регулирующих уровень синаптической передачи.

## ГЛАВА 10. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОВЕДЕНИЕ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

Нервная система представляет собой сеть из нервных волокон, взаимосвязанных друг с другом и с клетками других типов – например, сенсорными рецепторами, мышечными секреторными клетками и т. д. Клетки сообщаются друг с другом путём «сигнализации», т. е. передачи сигналов с одной клетки другой. То есть, генерация и проведение нервного импульса лежит в основе принципиального механизма в деятельности нервной ткани.

История развития представлений о роли ионов в возникновении нервного импульса начинается от опытов Гальвани (конец 18 века), который обнаружил, что мышцы мертвой лягушки сокращаются, когда металлический крючок, введенный в её спинной мозг, соприкасается с железным стержнем. В 1902 году Юлиус Бернштейн выдвинул первую удовлетворительную гипотезу о происхождении потенциала покоя в нервных и мышечных волокнах. Из результатов химического анализа он знал, что протоплазма нервных волокон богата калием, содержит мало  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Он знал также, что в клетке есть анионы, для которых клеточная мембрана в состоянии покоя не проницаема. Кроме того, имевшиеся в то время данные позволяли думать, что мембрана не проницаема для ионов  $\text{Na}^+$ . Поэтому Бернштейн предположил, что трансмембранная разность потенциалов возникает в результате неравномерного распределения ионов  $\text{K}^+$  в соответствии с уравнением Нернста. Это уравнение, основанное на законах физической химии, предсказывает, что если мембрана проницаема только для одного вида ионов (в данном случае для ионов  $\text{K}^+$  и концентрации этих ионов по обе стороны мембраны не равны, то возникает трансмембранная разность потенциалов).

Позднее были проведены более точные опыты с измерением наружной и внутренней концентрации  $\text{K}^+$  и его роли в формировании потенциала – Vogle P., Conway E. 1941 г.

Young J. (1936 г.) исследовал «гигантские аксоны», иннервирующие мантию кальмара (диаметр до 1 мм). Такие

волокна особенно удобны потому, что их размеры позволяют осуществить ряд экспериментальных приемов, которые невозможны при работе с более тонкими волокнами.

Способность к проведению нервного импульса в аксонах обусловлена, с одной стороны, наличием в его мембранах специфических белковых комплексов, которые представляют собой ионные каналы, управляемые электрическими потенциалами, с другой стороны, наличием белковых структур, поддерживающих ионные градиенты в мембранах, - так называемых ионных насосов. Насосы расходуют метаболическую энергию для перемещения ионов против концентрационных градиентов между вне- и внутриклеточной средой. Особенно важны (применительно к процессам, описываемым в данном разделе) различия в концентрациях ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Наружная среда, приблизительно, в десять раз богаче ионами  $\text{Na}^+$  (145 мМ), чем внутренняя (12 мМ), а внутренняя среда, в десятки раз богаче ионами  $\text{K}^+$  (155 мМ), чем наружная (4 мМ). Внеклеточные концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  (1,5 мМ) во много раз выше внутриклеточных ( $<10^{-3}$  мМ).

Ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  могут медленно проникать через поры в клеточной мембране по градиенту, поэтому ионные насосы непрерывно производят обмен вошедших в клетку ионов натрия на ионы калия из внешней среды, такое откачивание ионов натрия осуществляется внутренним мембранным белком  $\sim \text{Na}^+$ ,

$\text{K}^+$  - АТФазой или  $\text{Na}^+$ -насосом. Существуют и другие типы ионных насосов, преимущественно называемых по типу ионов, которые они транспортируют, например  $\text{Ca}^{2+}$ -насосы,  $\text{K}^+$ -насосы и т.д.

Модель генерации нервного импульса, созданная А.Ходжкиным и А.Хаксли применительно к аксону, описывает проведение электрического сигнала путём изменения проницаемости для ионов натрия и калия. Эта модель, ставшая классической, принесла авторам известность и Нобелевскую премию в 1956 г. Основная идея модели генерации нервного импульса сводится к следующему: механизм ионной проницаемости натрия и калия работают независимо друг от друга и описываются с помощью констант скоростей реакции, зависящих от единственной переменной - мембранного

потенциала. С помощью экспериментальных подходов эта теоретическая модель была успешно подтверждена.

Процесс возникновения и проведения нервного импульса связан со структурой и свойствами плазматической мембраны нервных клеток и их отростков. В состоянии покоя по разные стороны мембраны существует разность потенциалов около 75 мВ – отрицательный заряд расположен с внутренней стороны.

**Существование этой разности потенциалов обусловлено рядом причин:**

1. Избирательной проницаемостью мембраны. Проницаемость для ионов  $K^+$  в 20 раз больше, чем для  $Na^+$ .

2. Хотя мембрана достаточно проницаема для ионов  $K^+$ , концентрация  $K^+$  внутри аксона в 20-50 раз выше, чем во внешней среде.

3. Главные внутриклеточные анионы (белки, нуклеиновые кислоты) не могут выходить наружу, а ионы  $Cl^-$ , которых много во внешней среде, проходят через мембрану очень медленно.

То есть на мембране существует потенциал благодаря тому, что ионы  $K^+$  стремятся покинуть клетку, чтобы уровнять внешнюю и внутреннюю концентрацию. Однако при этом в клетке остаётся избыток анионов, что создаёт отрицательный электрический заряд, ограничивающий дальнейшее выравнивание концентрации ионов  $K^+$ . Ионы  $Cl^-$  ведут себя противоположным образом: они должны оставаться снаружи, чтобы сбалансировать электрический заряд плохо проникающего  $Na^+$ , но в то же время стремятся проникнуть в клетку по градиенту концентрации.

В поддержании полярных концентраций  $Na^+$  и  $K^+$  по обе стороны мембраны участвует так называемый « $Na$ -насос», который представляет собой фермент  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу и находится в мембране аксона. Этот фермент обнаружен и во всех других клеточных мембранах.

Для гидролиза АТФ необходимо одновременное присутствие ионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Гидролиз каждой молекулы АТФ приводит к обмену 3 ионов  $Na^+$ , переносимых из клетки во внешнюю среду, на 2 иона  $K^+$ , которые перемещаются в противоположном направлении.

**Прохождение ионов через мембрану возможно только по специальным каналам. Наиболее важны два типа каналов:**

1. Ионные каналы с потенциал-зависимыми воротами, в особенности  $\text{Na}^+$ -каналы, которые играют ключевую роль в возникновении взрыва электрической активности, приводящей к распространению потенциалов действия по отростку.

2. Ионные каналы с лиганд-зависимыми воротами, которые преобразуют внеклеточные химические сигналы в электрические и играют центральную роль в функционировании синапсов.

Эти два типа каналов свойственны не только нейронам, они найдены в других клетках, например в мышечных волокнах, где выполняют сходные функции. Нейроны расходуют много метаболической энергии на откачивание из клетки ионов  $\text{Na}^+$  в обмен на  $\text{K}^+$  с помощью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Эта разность концентраций служит источником энергии для создания тока ионов через мембрану. Запасы этой энергии весьма велики по сравнению с очень малыми энергетическими затратами на распространения одного потенциала действия. Даже если  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу инактивировать ингибитором (уабаином), типичная нервная клетка, действуя как хорошо заряженный аккумулятор, сможет провести много тысяч потенциалов действия, прежде чем запас энергии иссякнет. Это связано с тем, что даже очень небольшой поток ионов, направленный внутрь клетки, переносит достаточный заряд, чтобы вызвать значительные изменения мембранного потенциала.

Зависимость мембранного потенциала от проницаемости мембраны составляют основу любой электрической активности нейронов. Состояние покоя или стационарное состояние, или потенциал покоя – это мембранный потенциал, при котором суммарный ток ионов через мембрану равен нулю.

При потенциале покоя токи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и других ионов, в отдельности не обязательно равные нулю, точно сбалансированны таким образом, что суммарные заряды по обе стороны мембраны не меняются.

Движение любого отдельного вида ионов через мембранные каналы происходит за счёт энергии электрохимического

градиента данного иона. Этот градиент образуют две составляющие:

1. градиент напряжения на мембране;
2. градиент концентрации иона.

Когда силы, создаваемые обоими градиентами, точно уравновешивают друг друга, электрохимический градиент равен нулю, так же как и суммарный ток данного иона через мембрану.

Итак, возникновение быстрых импульсных сигналов связано с работой ионных каналов. Ионные каналы – это макромолекулярные комплексы, которые образуют сквозные гидрофильные поры в липидном матриксе и способны регулировать транспорт ионов через мембрану клетки. Другими словами, ионные каналы представляют собой ионселективный фильтр, способный избирательно регулировать проницаемость клетки для ионов.

Ионные каналы имеют два фундаментальных свойства: они способны избирательно пропускать ионы и имеют механизм контроля за скоростью перемещения ионов – воротные токи. Однако избирательность каналов для определения ионов не является абсолютной, так как они могут в определённой степени пропускать и «чужие» ионы, сходные по заряду или размерам.

Механизм селективности ионных каналов определяется взаимодействием между ионами и специфическим структурным участком канала, его воротами. Воротные механизмы, регулирующие открывание и закрывание мембранных каналов, представлены двумя типами. Существуют каналы, которые открываются и закрываются в ответ на изменения потенциалов, т.е. управляются электрически. Второй тип воротного механизма связан с работой ионных каналов, открываемых в ответ на химический сигнал, т.е. управляемых химически.

Деполаризация, связанная с потенциалом действия, распространяется вдоль аксона как волна электрической активности. Главное преимущество электрического проведения импульса по аксону состоит в том, что возбуждение быстро распространяется на большие расстояния без какого-либо ослабления сигнала. Для возникновения серии нервных импульсов необходимо сложное взаимодействие разных ионных каналов, включая электроуправляемые и хемоуправляемые

каналы. Все нервные импульсы имеют практически одинаковую амплитуду; кодирование информации на этом уровне происходит за счёт разной частоты, генерируемой в единицу времени. В общем, чем сильнее сигнал, тем выше частота разрядов.

### **Na<sup>+</sup> - каналы**

Потенциал-зависимые Na<sup>+</sup>-каналы – обязательный элемент внешней мембраны нейронов. В последние годы благодаря обнаружению специфических блокаторов электровозбудимых натриевых каналов удалось раскрыть молекулярную структуру каналов и, в частности, выделить составляющий их белок в индивидуальном виде.

Одним из хорошо исследованных блокаторов Na<sup>+</sup>-каналов является тетродотоксин, который необратимо связывается с белком канала и позволяет его маркировать для последующей очистки. Наибольших успехов в исследовании функции и структурной организации натриевых каналов добились японские исследователи Р. Нума и др. Они показали, что этот мембранный белок представляет собой гликопротеин с молекулярной массой = 250-300 кД, состоящий из нескольких субъединиц, которые образуют на внутренней поверхности гидрофильную трубчатую структуру. При денатурации в восстановительных условиях белок диссоциирует на два основных компонента, которые специфически связывают Н-тетродотоксин в присутствии фосфолипидов. Диаметр поры этого канала колеблется в пределах 0,4-0,6 нм. Через такую пору могут проходить ионы натрия, связанные с молекулами воды. Избирательность для ионов Na<sup>+</sup> существует, но не является абсолютной.

Процесс открывания Na<sup>+</sup>-каналов под влиянием изменения потенциала мембраны – активация натриевых каналов, один из наиболее ярких примеров конформационных перестроек белков под влиянием электрического поля. Открывание каждого канала совершается по известному принципу – «всё или ничего». Этот процесс может быть остановлен инактивацией, которая опять-таки связана с переходом белков канала в другое конформационное состояние. Полный цикл активации и инактивации охватывает десятки тысяч натриевых каналов.

## $K^+$ -каналы

Потенциал-зависимые калиевые каналы так же, как и натриевые, распространены повсеместно в наружных мембранах нервных клеток и играют столь же важную роль в передаче скоростных сигналов. В отличие от ионов натрия, которые вызывают локальную деполяризацию мембраны и генерирование потенциала действия, калиевые каналы приводят к гиперполяризации нейрона и появлению тормозных потенциалов. Система быстрых калиевых каналов играет большую роль в стабилизации ритмической деятельности нейрона, которая является основным способом кодирования и передачи клеткой химических сигналов. Характерной чертой участия калиевых каналов в ритмической активности является резкое замедление нарастания деполяризации мембраны, вызванной предшествующим входом ионов  $Na^+$ .

Калиевые каналы являются более избирательными для ионов: они не пропускают практически ионы  $Na^+$ , проницаемость для ионов  $Rb^+$ ,  $NH_4^+$  сравнительно мала. Полагают, что селективный фильтр калиевого канала имеет размеры порядка 0,26-0,3 нм. Ионы большого размера не проходят через канал по стерическим причинам, ионы меньшего размера – в связи с тем, что они не могут успешно взаимодействовать с кислородосодержащими анионами, находящимися в боковых цепях гидрофильных аминокислот, которые выстилают внутреннюю белковую пору.

Калиевые каналы подразделяются на три подтипа в зависимости от скорости проведения: быстрые, средние, медленные. Первые два подтипа каналов являются зависимыми от ионов  $Ca^{2+}$  и блокируются токсином скорпиона, в то время как третий вид калиевого канала (потенциал-зависимый) блокируется одним из токсинов яда кобры и пчелы – апамином.

Структуры  $K^+$ -каналов в принципе сходны со структурой  $Na^+$ -каналов. На основании данных радиационной инактивации замороженных мембран были определены молекулярные массы для целого олигомерного комплекса – от 165 до 400 кД в зависимости от типа клетки. Обнаружено, что у разных органов

сочетание полипептидных компонентов, составляющих макромолекулу ионофора, существенно различается. В отличие от белков других каналов белки калиевых каналов практически не гликозилированы.

### **Ca<sup>2+</sup>-каналы**

Транспорт Ca<sup>2+</sup> через кальциевые каналы жизненно важен для разнообразных клеточных функций, особенно в нервной ткани. Электровозбудимые кальциевые каналы изучены преимущественно на нейронах моллюсков. Сейчас становится очевидным, что у высших позвоночных они мало отличаются по физико-химическим характеристикам.

Специфичность кальциевых каналов не очень высока, они способны пропускать из наружной среды Na<sup>+</sup> и ионы других щелочных металлов, если концентрация Ca<sup>2+</sup> в наружной среде находится ниже микромолярного уровня. Кальциевые каналы пропускают также катионы двухвалентных металлов, например Mg<sup>2+</sup> и Mn<sup>2+</sup>. Однако эти катионы легко связываются внешней химической группировкой канала и становятся при определённых концентрациях эффективными блокаторами кальциевого канала. Полагают, что эта группировка является карбоксильной группой, находящейся в устье канала.

Общая схема молекулярной организации кальциевых каналов сходна с описанной выше для Na<sup>+</sup>-каналов. Однако главная  $\alpha$ -субъединица окружена большим числом субъединиц ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), служащим модуляторами активности канала. Пока не ясно, какие химические группировки ответственны за трансмембранный перенос кальция, понятно только, что он существенно зависит от внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> и функционирования системы циклических нуклеотидов.

Несмотря на то, что численность кальциевых каналов значительно меньше, чем натриевых и калиевых ион-транспортных систем, при определённых условиях они могут самостоятельно вызывать деполяризацию нейронов. Однако сейчас очевидно, что главная функция кальциевых каналов состоит в сопряжении электровозбудимости с внутриклеточными процессами. Эта функция кальциевых каналов особенно важна

для включения механизма выхода нейромедиатора из нервного окончания.

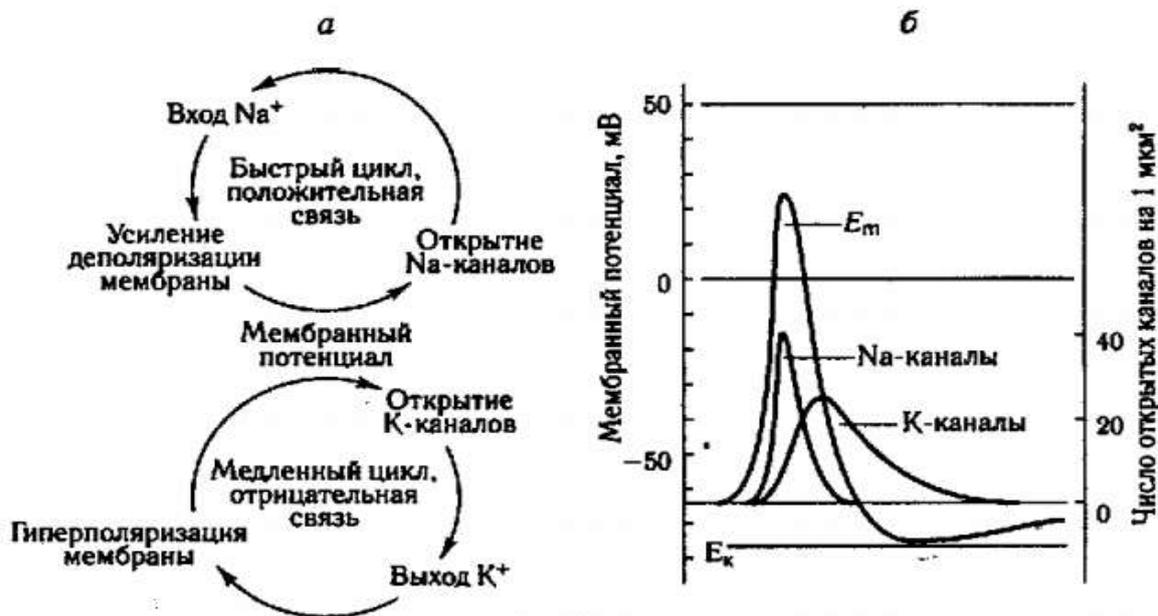
### Потенциал действия

Раздражение нерва тем или иным агентом вызывает локальную деполяризацию мембраны, т.е. снижение трансмембранного потенциала, которое обычно происходит за счёт входа внутрь некоторого количества ионов  $\text{Na}^+$ . Когда потенциал этого участка мембраны падает до порогового уровня: около 50 мВ, проницаемость мембраны для  $\text{Na}^+$  быстро возрастает в 100 – 200 раз.  $\text{Na}^+$  устремляется внутрь в направлении градиента концентрации и заряд внутренней поверхности мембраны падает с -75 мВ до +30 мВ (+50 мВ). Этот положительный заряд препятствует дальнейшему входу  $\text{Na}^+$ , проводимость для  $\text{Na}^+$  падает.

При достижении потенциала +50 мВ суммарная электрохимическая движущая сила для ионов  $\text{Na}^+$  равна нулю, клетка могла бы перейти в новое состояние покоя, при котором все натриевые каналы постоянно открыты, если бы «открытая» конформация каналов была стабильной. От такого длительного электрического «спазма» клетку спасает автоматическая инактивация натриевых каналов, которые постепенно закрываются и остаются закрытыми, пока мембранный потенциал не вернётся к исходной отрицательной величине, т.е. уровню покоя. Весь цикл от момента воздействия стимула до возвращения к состоянию покоя занимает 2 миллисекунды или даже меньше.

Во многих нейронах возвращение к состоянию покоя ускоряется благодаря потенциал-зависимым каналам в мембране. Эти каналы, подобно натриевым, открываются в ответ на деполяризацию мембраны, но происходит это относительно медленно. Повышение проницаемости для ионов  $\text{K}^+$  как раз в то время, когда  $\text{Na}^+$  каналы инактивируются, позволяет быстро сдвинуть мембранный потенциал до равновесного потенциала  $\text{K}^+$  и тем самым вернуть мембрану в состояние покоя. В результате деполяризации мембраны калиевые каналы вновь закрываются, а натриевые могут выйти из состояния инактивации.

На рисунке 10.1 представлена схема, иллюстрирующая изменение натриевой и калиевой проводимости и процесса деполяризации мембраны (Рисунок 10.1, а), а также динамика вышеописанных процессов (Рисунок 10.1, б).



**Рисунок 10.1 – Деполяризация мембраны и входящий ток Na<sup>+</sup>: а – взаимосвязь между деполяризацией мембраны, увеличением натриевой проницаемости и входящим током Na<sup>+</sup>, а также замедленным открытием калиевых каналов, увеличением тока K<sup>+</sup> и гиперполяризацией мембраны; б – кривые, характеризующие изменение количества открытых Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов в зависимости от мембранного потенциала**

Для натриевой проводимости и степени деполяризации мембраны существует положительная обратная связь, а для калиевой проводимости – отрицательная обратная связь. При этом скорость в этих двух циклах различается. При деполяризации натриевая проводимость быстро возрастает, что увеличивает исходную деполяризацию мембраны, и в результате натриевая проводимость еще больше повышается. Благодаря этому свойству потенциал действия обладает порогом и вызывает короткую рефрактерность (т.е. невосприимчивость нервного волокна к новому раздражению), а также характеризуется постоянством амплитуды при распространении на большие расстояния. Деполяризация же мембраны включает другой, более

медленный процесс – нарастающее увеличение калиевой проводимости, причем в данном случае обнаруживается корреляция по типу отрицательной обратной связи. Именно эти нелинейные, регенеративные взаимоотношения, благодаря которым натриевая и калиевая проводимости последовательно (а не одновременно) увеличиваются, обуславливают различия механизмов потенциала действия и синаптического потенциала.

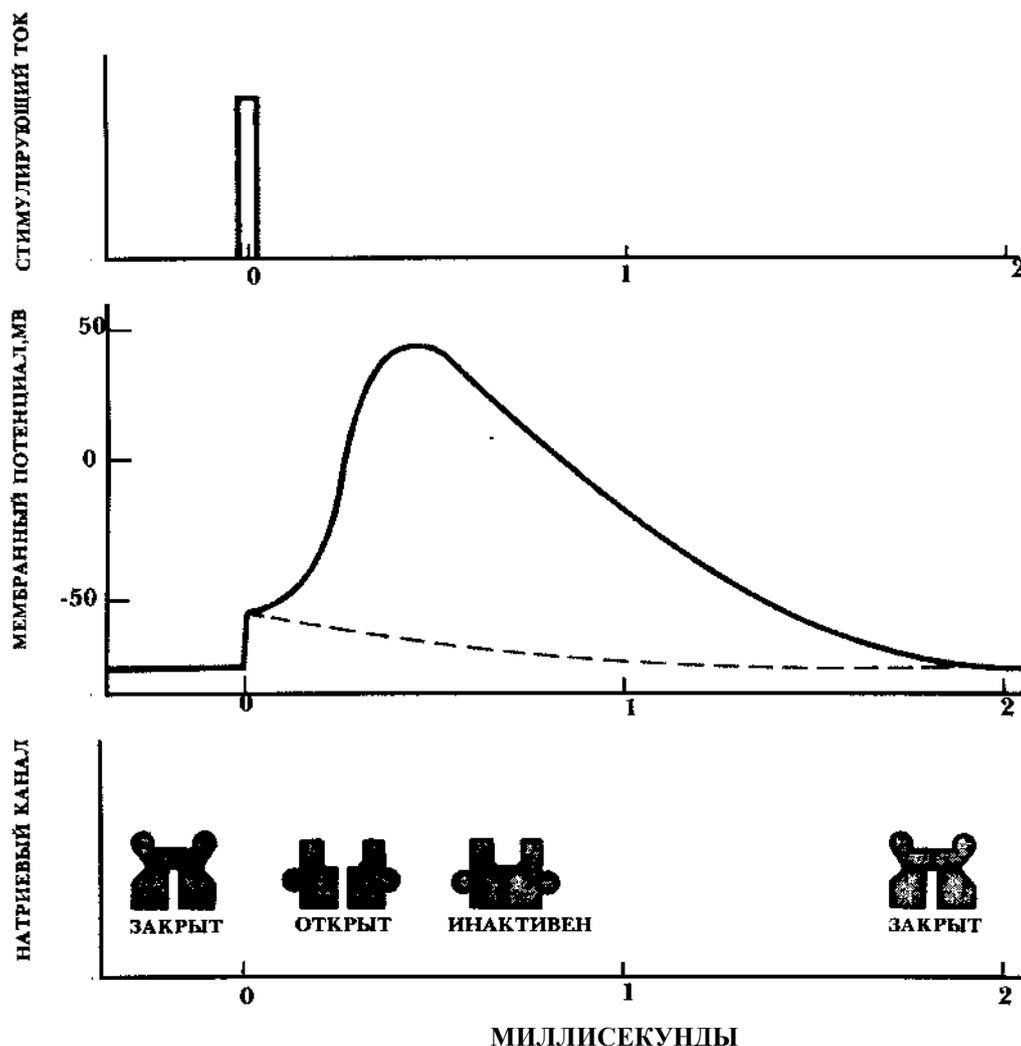
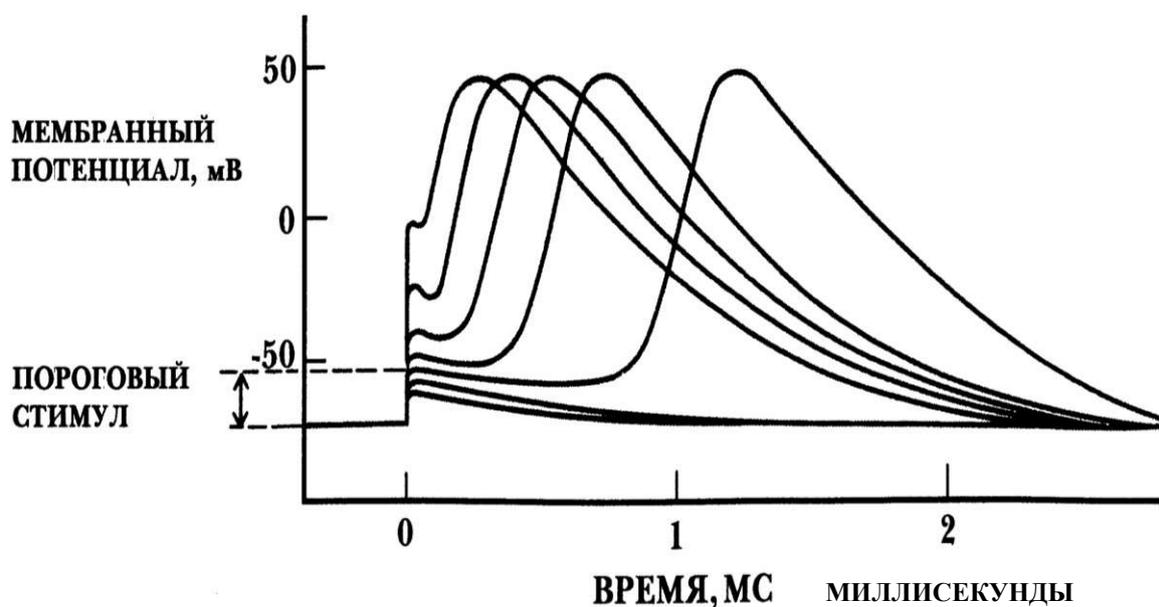


Рисунок 10.2. – Формирование потенциала действия

Таким образом, мембрана меньше чем за 1 миллисекунду вновь приобретает способность отвечать на деполяризирующий стимул.

Потенциал действия подчиняется закону «всё или ничего». Чтобы открылось достаточно для возникновения потенциала действия число натриевых каналов, начальное снижение

мембранного потенциала должно деполяризовать мембрану до некоторого порогового уровня. Если этот порог достигнут, дальнейшее усиление деполяризующего стимула уже не будет влиять на максимальную величину сдвига мембранного потенциала. Однажды запущенный процесс идёт до конца, независимо от силы надпорогового стимула.



**Рисунок 10.3. – Потенциал действия подчиняется закону «Все или ничего»**

Стимулы, величина которых ниже порогового уровня, не возбуждают потенциала действия. Эту реакцию типа «всё или ничего» можно противопоставить плавному (градуальному) изменению потенциала при открывании лиганд-зависимых каналов в синапсах. Именно благодаря этому типу «всё или ничего» потенциалы действия могут передавать нервные сигналы на дальние расстояния без затухания или искажения.

Распространение потенциала действия на рядом расположенные участки нейрона и аксона может происходить пассивно. Впрочем, аксоны как проводники намного хуже электрических кабелей, и на расстояние несколько миллиметров сигналы путём пассивного распространения передаются неэффективно и неадекватно. Резкий короткий стимул, приложенный к одной точке, регистрируется на расстоянии нескольких миллиметров уже как плавный, постепенно

возрастающий и снижающийся потенциал с сильно уменьшенной амплитудой. Таким образом, для эффективной передачи сигналов на расстояния, превышающие несколько миллиметров аксону (помимо его пассивных кабельных свойств) необходим активный механизм, поддерживающий силу сигнала на всём пути.

Быстрая передача нервных сигналов на большие расстояния достигается путём использования потенциал-зависимых натриевых каналов, расположенных в мембране аксона достаточно плотно для того, чтобы обеспечить передачу импульсов. Если мембрана деполяризуется до порогового уровня,  $\text{Na}^+$  – каналы открываются,  $\text{Na}^+$  устремляется во внутрь, и возникает потенциал действия.

В результате перехода внутрь большого количества  $\text{Na}^+$ , в аксоне возникают продольные токи, деполяризующие соседние участки мембраны. Деполяризация смежных участков мембраны достигает пороговой величины и здесь в свою очередь возникает потенциал действия. Этот процесс распространяется вдоль аксона наподобие, как огонь бежит по бикфордову шнуру, со скоростью от 1 до 100 м/с в зависимости от типа аксона.

Приспособлением для эффективного и экономичного проведения сигнала по нервным волокнам является их изоляция миелиновой оболочкой. Миелиновая оболочка настолько толста и прочна, что почти полностью предотвращает утечку тока через прикрытые ею участки мембраны. Миелиновая оболочка прерывается перехватами Ранвье, ширина которых  $\approx 0,5$  мкм. Эти перехваты являются центрами электрической активности. Почти все  $\text{Na}^+$  – каналы сосредоточены в перехватах: здесь их тысячи на  $1 \text{ мкм}^2$ , тогда как на участках, покрытых миелином, почти нет таких каналов. Когда в области перехвата возникает потенциал действия, близлежащие участки деполяризуются обычным образом. Мембрана, покрытая миелиновой оболочкой, не способна возбуждаться, т.к. не имеет каналов. С другой стороны, миелинизированные участки обладают превосходными кабельными свойствами – низкой ёмкостью и высоким сопротивлением для утечки тока. Поэтому токи, связанные с потенциалом действия в области перехвата, быстро и эффективно направляются путём пассивного проведения к следующему перехвату, где возбуждают очередной потенциал действия.

Такую проводимость называют сальтаторной – сигнал распространяется вдоль аксона, «перескакивая» с одного перехвата на другой. Миелинизация даёт два главных преимущества: быстрое распространение потенциала действия и сбережение метаболической энергии, т.к. активное возбуждение происходит лишь в небольших участках – перехватах Ранвье.

В немиелизированных волокнах потенциал действия распространяется со скоростью 30- 50 м/с в толстых и 1-10 м/с в тонких волокнах.

**На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:**

1. В основе функционирования нервной системы лежат процессы генерации и проведения нервного импульса.

2. В состоянии покоя на мембране нейронов поддерживается постоянный электрический потенциал (потенциал покоя), обусловленный неравномерным распределением ионов на разных сторонах мембраны. При этом внутриклеточная среда заряжена отрицательно по отношению к внеклеточной.

3. В формировании потенциала покоя принимают участие ионы  $K^+$ ,  $Na^+$ , внутриклеточные анионы, а также фермент  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаза.

4. Прохождение ионов через мембраны нейронов и их отростков возможно только по специализированным каналам.

5. Потенциал действия возникает за счет разного изменения ионной проводимости мембраны, индуцируемой раздражением тем или иным агентом.

6. Распространение потенциала действия вдоль аксона и быстрая передача нервных импульсов на большие расстояния обеспечивается благодаря потенциал-зависимым натриевым и калиевым каналам.

7. Миелиновая оболочка позволяет более быстро и эффективно проводить нервный импульс по нервным волокнам.

## ГЛАВА 11. СИНАПСЫ. МЕХАНИЗМ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Переход сигналов от одной клетки к другой называется синаптической передачей и основан на тех же принципах, которые обсуждались в связи с проведением нервных импульсов. Понятие синапс было введено в конце 19 века Ч. Шеррингтоном. Синапс – это структура, которая опосредует передачу сигнала от нейрона к эффектору: другому нейрону, мышечному волокну, секреторной клетке. В ходе изучения синапсов морфологами, физиологами, биохимиками и фармакологами выявилось их значительное разнообразие, при этом обнаружилось общие черты в строении и функционировании.

Существуют два разных способа передачи – электрический и химический.

Самый простой способ передачи сигнала от нейрона к нейрону – прямое электрическое воздействие через щелевые контакты. В электрических синапсах, количество которых в нервной системе относительно невелико, потенциал действия пресинаптических окончаний обеспечивает ток, который деполяризует постсинаптическую мембрану. Морфологическую основу электрической передачи составляет щелевой контакт, для которого характерны тесное прилегание пре- и постсинаптической мембран (ширина синаптической щели всего лишь 2 нм), большая площадь контакта этих мембран, наличие ультраструктур, снижающих электрическое сопротивление в области контакта, - своего рода каналов, организованных в виде правильной сети между пре- и постсинаптической мембраной.

Электрофизиологическими критериями электрической синаптической передачи являются: 1) отсутствие синаптической задержки; 2) проведение возбуждения в обоих направлениях (хотя некоторые электрические синапсы обладают выпрямляющими свойствами, т.е. коэффициент связи от пресинаптической мембраны к постсинаптическому нейрону больше, чем в обратном направлении); 3) независимость от потенциала пресинаптической мембраны; 4) устойчивость к изменениям концентрации ионов кальция и магния в среде, к

асфиксии, низкой температуре, некоторым фармакологическим воздействиям.

Функциональная роль электрических синапсов состоит в осуществлении срочной передачи сигналов (без синаптической задержки), обеспечивающей синхронизацию электрической активности группы нейронов, например группы мотонейронов во время прыжковых движений лягушки или плавательных движений рыбы. Электрические синапсы обнаруживаются между нервными клетками, однотипными по структуре и функциям.

Эволюция нервной системы сопровождается уменьшением числа электрических синапсов в пользу другого способа передачи – химического. Концепция химической передачи сигнала между клетками начала зарождаться в начале 20 века.

В 1904 г. Элиот показал, что экстракт из надпочечников, адреналин, имитирует действие синаптических нервов и высказал осторожное предположение, что это вещество может выделяться из нервных терминалей и действовать, как медиатор.

В 1921 г. Отто Леви провёл опыт, простота и однозначность толкования которого сделала идею химической передачи более привлекательной в глазах многих учёных. Он перфузировал сердце лягушки и раздражал блуждающий нерв электрическим током, вызывая остановку или замедленное сокращение сердца. Когда раствор, взятый от заторможенного сердца, был перенесен к сердцу, не подвергавшемуся раздражению, то оно начинало сокращаться медленнее. Очевидно, блуждающий нерв освобождал в перфузат какое-то вещество. Леви и его сотрудники позднее показали (при помощи разных биологических тестов), что вещество это идентично ацетилхолину.

Интересно, что идея такого опыта пришла к Леви во сне, он записал её глубокой ночью, но на следующее утро не мог разобраться в написанном. К счастью, сон повторился, и на этот раз Леви не стал рисковать: он помчался в лабораторию и повторил опыт. В своём дневнике он писал: «По размышлению зрелом при свете дня я бы не сделал этого. В конце концов предположение о том, что вагус должен выделять тормозящее вещество, было маловероятным; ещё более маловероятным представлялось, чтобы вещество, предназначенное для действия в пределах узкого промежутка между нервом и мышцей,

выделялось в таких больших количествах, что могло бы попасть в перфузионную жидкость и, разбавляясь бы в ней, всё ещё сохранять способность тормозить сокращение другого сердца».

В химическом синапсе нервный импульс вызывает освобождение из пресинаптических окончаний химического посредника – нейромедиатора, который диффундирует через синаптическую щель (имеющую ширину 10-50 нм) и вступает во взаимодействие с белками-рецепторами постсинаптической мембраны. В результате происходит генерация постсинаптического потенциала.

Химический механизм синаптической передачи, по сравнению с электрическим, более эффективно обеспечивает основные функции синапса: 1) одностороннее проведение сигнала; 2) усиление сигнала; 3) конвергенцию многих сигналов на одной постсинаптической клетке, пластичность передачи сигналов (обучение, память и т.д.).

Химические синапсы передают два вида сигналов – возбуждающий и тормозной. В возбуждающих синапсах нейромедиатор, освобождаемый из пресинаптических нервных окончаний, вызывает в постсинаптической мембране возбуждающий постсинаптический потенциал – локальную деполяризацию, а в тормозных синапсах – тормозной постсинаптический потенциал, как правило, - гиперполяризацию. Снижение сопротивления мембраны, происходящее во время тормозного постсинаптического потенциала, ведет к короткому замыканию возбуждающего постсинаптического тока, тем самым ослабляя или блокируя передачу возбуждения.

В головном и спинном мозге 60 – 80% всей нейрональной поверхности, включая сомату, аксон и дендриты, занято синапсами. Каждый нейрон находится в контакте с 3000-10000 других клеток. Компонентами нейрона, образующими синаптический контакт, является аксон (А), тело (Т), и дендриты (Д). В нервной системе различают 7 типов синапсов: А→Д; А→Т; А→А; Д→Д; Д→Т; Т→Т; Т→Д.

Основными, т.е. часто встречающимися, являются А→Д, А→Т и частично А→А синапсы. Таким образом, пресинаптический компонент большинства синапсов является аксональным по происхождению.

Различают три главных компонента ультраструктуры химических синапсов:

1. Пресинаптическая область.
2. Синаптическая щель.
3. Постсинаптическая область.

### Пресинаптическая область

Эта область включает два главных морфологических признака:

пресинаптическую мембрану, имеющую специфические утолщения и множество синаптических пузырьков.

В нервных окончаниях локализованы и другие структуры, число которых в разных синапсах различно:

- синаптические митохондрии;
- гранулы гликогена;
- лизосомоподобные гранулы;
- филаментозные прерывистые фрагменты (обрывки нейрофиламентов и фрагменты незернистой цитоплазматической сети).

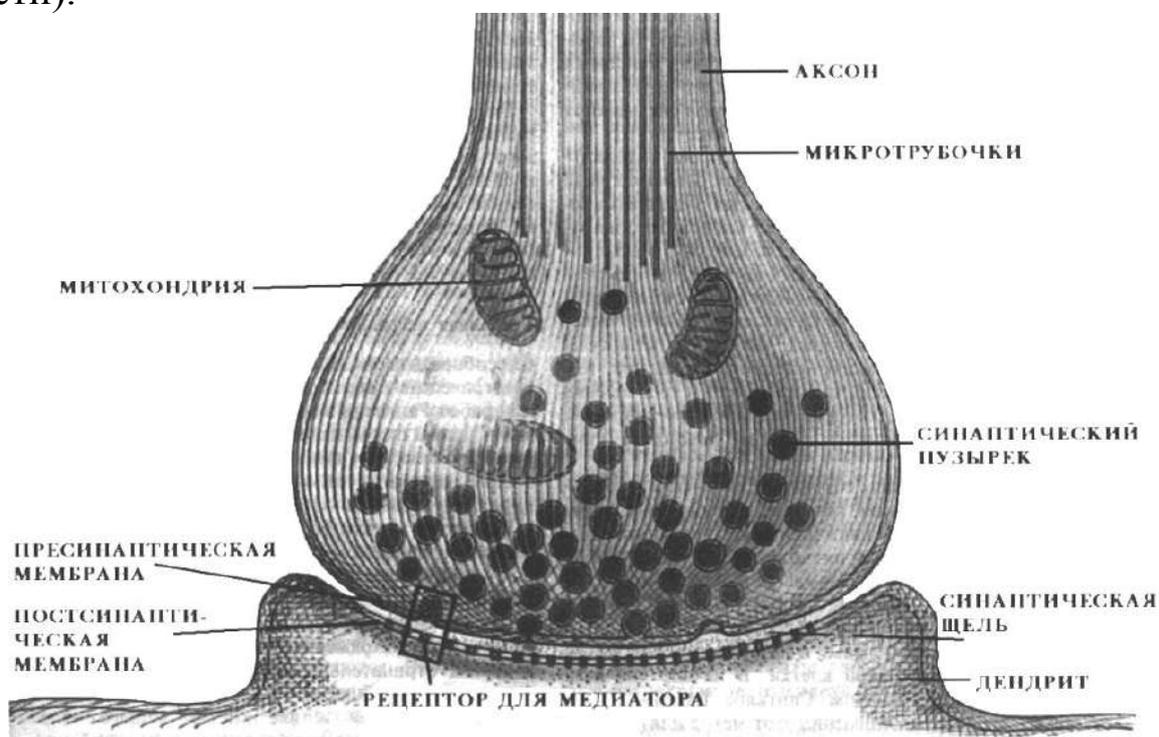


Рисунок 11.1 – Строение центрального синапса

## Синаптическая щель

Для нейрональных синапсов ширина щели составляет 20 – 40 нм, а для нервно-мышечных синапсов – 50 – 100 нм.

В области синаптической щели обнаружены филаментозные нити, диаметром 5 – 7 нм, ориентированы в продольном направлении, некоторые из них, не достигающие противоположной мембраны, заканчиваются на полпути небольшими утолщениями, как правило, эти нити соединяют пре- и постсинаптическую мембраны. Предполагается, что за счёт этих структур осуществляется ускоренная диффузия медиаторов к пост- и синаптическим мембранам, микропиноцитоз, ослабляется диффузия медиаторов и других веществ в межклеточное пространство.

Содержание синаптической щели обладает свойствами полисахаридного геля, в состав которого входят гликозаминогликаны.

## Постсинаптическая область

Главным морфологическим признаком постсинаптической области является утолщение постсинаптической мембраны. К структурам, примыкающим к постсинаптической мембране, относятся:

- постсинаптические рецепторы;
- митохондрии, чаще всего в синапсах типа А→Д;
- зернистая сеть с системой полисом - рибосом, чаще в синапсах типа Д→Т;
- лизосомные гранулы;
- фрагменты микротрубочек, контактирующие с субсинаптической сетью.

## Общая схема синаптической передачи

Основные этапы синаптической передачи и круговорот медиаторов представляется следующим образом:

- приход нервного импульса по отростку нервной клетки;

- деполяризация мембраны и изменение ионных токов пресинаптической мембраны;
- вход  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь терминалей;
- регуляция кальцием контакта синаптических пузырьков с комплиментарными участками пресинаптической мембраны и, как следствие этого, экзоцитоз, т.е. секреция медиаторов в синаптическую щель;
- диффузия медиатора к постсинаптической мембране и реакция с соответствующим рецептором;
- изменение ионных токов в области постсинаптической мембраны, образование постсинаптического потенциала и последующая генерация потенциала действия;
- изменение обмена в эффекторной клетке;
- инактивация отработанного медиатора - диффузия, инактивация ферментами, обратный захват терминалью;
- репаративные изменения обмена в нервных окончаниях для возобновления секреции медиатора при повторной импульсации (синтез медиатора, его депонирование в синаптических пузырьках и т.д.).

Одним из главных инструментов синаптической передачи являются нейромедиаторы.

Медиаторы вызывают различные эффекты при взаимодействии с постсинаптической мембраной (пост-СМ): либо возбуждение (деполяризация), либо торможение (гиперполяризация). Каждый тип постсинаптической реакции обусловлен специфическим изменением ионных потоков. Таким образом, исходя из синаптического знака действия медиаторы подразделяются на возбуждающие и тормозящие.

Медиатор в состоянии покоя содержится в синаптических пузырьках.

СП выполняют функции хранения (депонирования) основного запаса медиатора в нервных окончаниях, формирования квантов передатчика, аккумуляции медиатора из цитозоля терминалей. В некоторых случаях в СП происходит синтез медиатора. Кроме того, СП принимает важное участие в механизме экзоцитоза.

СП впервые были идентифицированы как специфические везикулярные органеллы терминалей de Robertis в 1955 г.

Происхождение СП полностью не установлено. В настоящее время общепризнана точка зрения, что СП образуются в теле нейрона - цистернах пластинчатого комплекса и затем с аксотоком мигрируют в терминали, где и происходит депонирование медиатора. Большой период полуобновления белков СП, различие химического состава СП и пре-СМ, длительная сохранность СП в дегенерирующем нервном окончании указывают на многократность использования СП в синаптических процессах.

### **Механизм секреции медиатора**

Плотность расположения нейронов в головном мозге настолько высока, что экспериментировать на отдельных мозговых синапсах очень трудно. Поэтому функции синапса были детально изучены, главным образом, на соединении между нервом и скелетной мышцей, т.е. на примере нервно-мышечного соединения.

В результате открытия и закрытия натриевых каналов нервный импульс распространяется вдоль аксона, пока не достигнет его окончания в области пре-СМ.

В настоящее время существует квантово-везикулярная теория секреции медиаторов.

Согласно этой теории процесс освобождения нейромедиатора складывается из отдельных элементарных реакций, каждая из которых представляет собой выход одного кванта нейромедиатора. Когда потенциал пресинаптической мембраны находится на уровне покоя, т.е. к пресинаптическим окончаниям не поступают нервные импульсы, кванты нейромедиатора тоже освобождаются, но спонтанно и с низкой скоростью. Ответом постсинаптической мембраны на отдельные кванты является возникновение миниатюрных постсинаптических потенциалов, в случае нервно-мышечного синапса они называются миниатюрными потенциалами концевой пластинки. Деполяризация пресинаптической мембраны во время нервного импульса ведет к практически синхронному

освобождению большого количества квантов – до нескольких сотен. В результате возникает вызванный постсинаптический потенциал (в нервно-мышечном синапсе он называется потенциалом концевой пластинки), который, в случае достижения пороговой амплитуды, ведет к генерации потенциала действия в постсинаптической клетке.

Квантовый характер синаптической передачи обусловлен тем, что нейромедиатор хранится в синаптических пузырьках. Присутствие везикул диаметром 40-200 нм, окруженных относительно плотной для электронов мембраной толщиной 4-5 нм, является характерной морфологической особенностью химических синапсов.

Секреция медиатора происходит путем экзоцитоза - выделения медиатора в синаптическую щель при контакте СП с участками пре-СМ.

В состоянии покоя в нервных окончаниях происходит спонтанная секреция медиатора за счет случайных столкновений СП с пре-СМ. Секретируемый медиатор реагирует с рецепторами пост-СМ и возникает миниатюрный постсинаптический потенциал. Эти потенциалы возникают спонтанно, беспорядочно и намного ниже порога возбуждения пост-СМ.

**Секреция медиатора состоит из 5 этапов:**

1. Поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в терминаль и активация комплиментарных участков пре-СМ.
2. Движение (мобилизация) СП и пре-СМ.
3. Взаимодействие СП и пре-СМ.
4. Открытие пор в пре-СМ, через которые медиатор выбрасывается в синаптическую щель.
5. Отделение СП от пре-СМ.

Когда нервный импульс достигает пре-СМ, здесь под его воздействием открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  входят в аксон, в результате чего путем экзоцитоза освобождается нейромедиатор. Т.к. концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  вне клетки в 10000 раз выше, чем в цитозоле нервного отростка, после открытия Са-каналов концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  внутри

увеличивается в 10-100 раз, в результате чего клетка начинает выделять нейромедиатор.

Концентрация свободных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  возрастает лишь на короткое время, т.к. Са-связывающие белки, Са-изолирующие пузырьки и митохондрии быстро поглощают кальциевые ионы, перешедшие в окончание аксона.

Повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  внутри окончания приводит к тому, что пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной, и их содержимое выбрасывается в синаптическую щель.

Типичное окончание аксона в нервно-мышечном синапсе содержит много тысяч СП, из которых под действием одного нервного импульса опорожняется только несколько сотен.

Минимальная порция, своего рода квант, выделяемого медиатора - это результат слияния синаптического пузырька и выброс его содержимого в синаптическую щель. При единичной стимуляции нерва в среднем высвобождается 300 квантов медиатора.

В настоящее время показана сократительная природа секреции медиатора.

В нервной ткани обнаружено несколько сократительных белков. Микротрубочки тела нейронов содержат сократительный белок тубулин, а нейрофиламенты - филарин.

Доля тубулина среди белков мозга очень высока - до 10%. При полимеризации тубулин надстраивает филаменты микротрубочек преимущественно с одного конца. Благодаря этому микротрубочки могут точно определять направление движения. Особенно много тубулина содержится во фракции синаптических контактов.

Филарин - это сократительный белок нейрофиламентов. Филарин, как и тубулин, содержит связанные нуклеопротеины.

В нервных окончаниях выявлена практически полная система сократительных белков и их регуляторов.

Актомиозинподобный белок или нейростенин мозга выделяется в основном только из синапсом (10% от всех белков этой фракции). Он состоит из актинподобного белка или нейрина и миозинподобного белка - стенина. Нейростенин обладает высоким сродством к гликопротеинам и цереброзидам. Учитывая

связь сократительных белков с мембранами синаптических структур, можно полагать, что лабильность белково-липидных связей пре-СМ при возбуждении терминалей может определять характер образования актомиозинового комплекса.

Локализация сократительных белков в нервных окончаниях указывает на функцию этих белков в секреторном процессе.

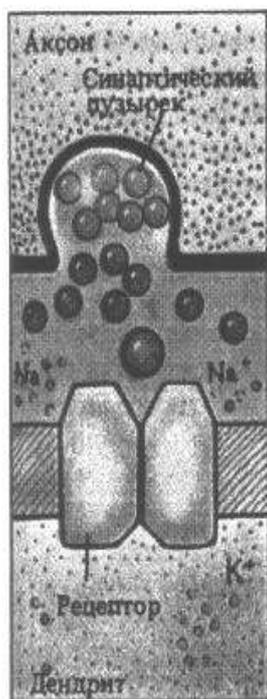
К Са-чувствительным белкам нервной ткани, в частности синаптических структур, относятся тропонин - и тропомиозинподобные белки, нейроспецифический белок S-100 и белки регуляторы фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов.

Секреция белка S-100 имеет характер экзоцитоза, этот белок обнаружен и в составе СП. Белок S-100 конкурирует с активными (филаментозными) нитями пост-СМ за  $Ca^{2+}$ , происходит сорбция  $Ca^{2+}$  белками S-100 с последующим расслаблением нитей, ослаблением «натяжения» между пре- и пост-СМ, вызывающим затруднения синаптической передачи.

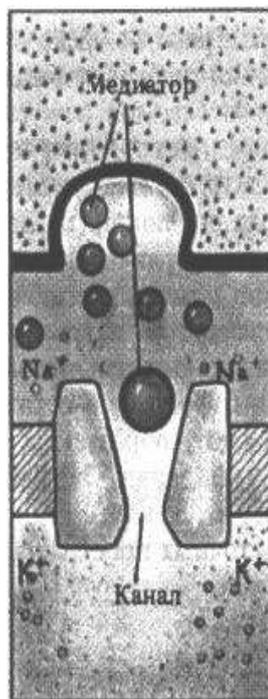
Медиаторы в покое находятся в СП в связанном виде, а сократительная система белков - в состоянии расслабления. При деполяризации пре-СМ СП диффундируют за счет электростатических сил или за счет «скольжения» вдоль тубулярных или филаментозных нитей в примембранном слое пре-СМ, где они контактируют со специфическими комплементарными участками. При контакте миозинподобный белок мембран СП связывается с актином пре-СМ и образует комплекс актомиозинподобного белка. Сокращение образовавшегося актомиозинподобного комплекса инициируется  $Ca^{2+}$ . В результате сокращения комплекса актомиозина, секреторируются СП в участках контакта (в синаптопорах) и медиатор попадает в синаптическую щель.

Попавший в синаптическую щель нейромедиатор достигает пост-СМ и там взаимодействует со специфическими рецепторами.

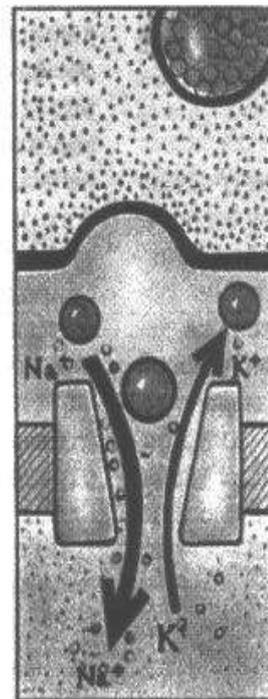
**Рецепторы** - это генетически детерминированные молекулы, локализованные на внешней стороне пост-СМ и имеющие связывающие центры для медиаторов.



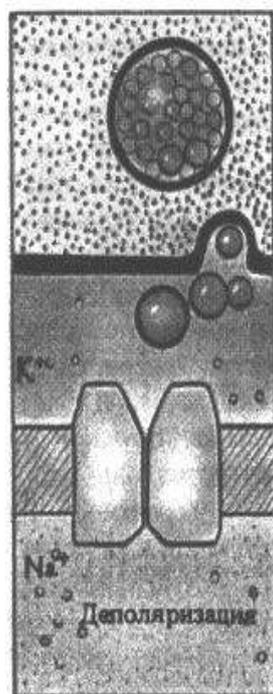
СИНАПТИЧЕСКИЙ ПУЗЫРЕК  
ВЫСВОБОЖДАЕТ МЕДИАТОР



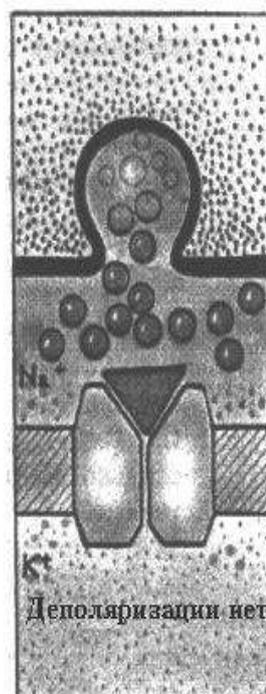
МЕДИАТОР  
ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ  
С РЕЦЕПТОРОМ.  
КАНАЛ ОТКРЫВАЕТСЯ



ПЕРЕМЕЩЕНИЕ  
ИОНОВ Na<sup>+</sup> И K<sup>+</sup>



ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЕ  
ОКОНЧАНИЕ ПОГЛОЩАЕТ  
МЕДИАТОР ОБРАТНО



АНТАГОНИСТ  
БЛОКИРУЕТ РЕЦЕПТОР

**Рисунок 11.2 – Формирование потенциала действия**

Взаимодействие медиатора с рецептором пост-СМ вызывает изменение конформации рецепторного белка, изменение их проницаемости для ионов, которые в результате ведут к изменению трансмембранного потенциала (ТМП) на пост-СМ.

Рецепторы можно также рассматривать как лиганд-зависимые каналы, которые преобразуют химический сигнал в электрический.

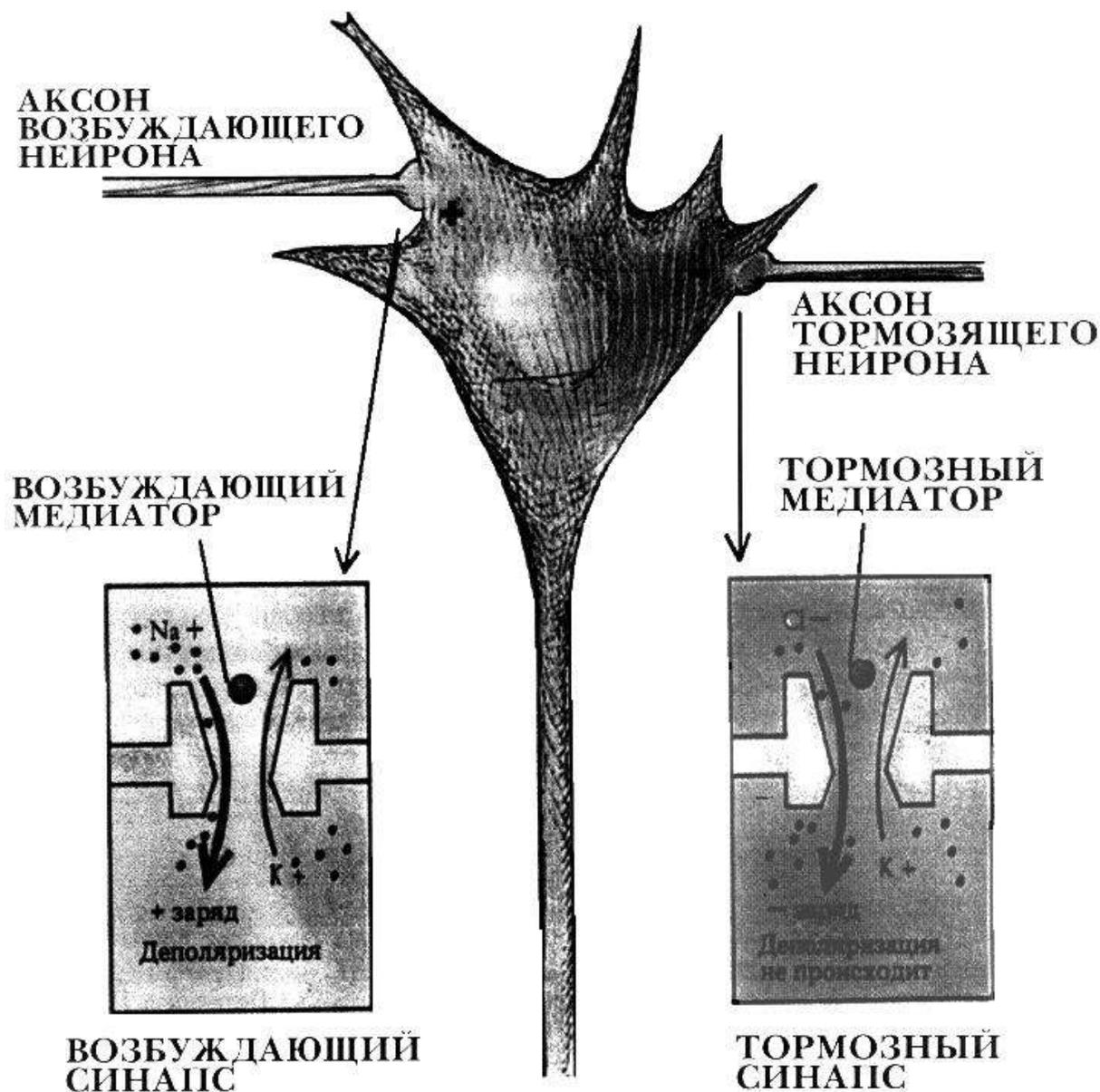


Рисунок 11.3 – Действие возбуждающего и тормозного медиаторов

Связывание нейромедиатора с этими каналами вызывает изменение их конформации - каналы открываются, пропускают через пост-СМ ионы и тем самым изменяют ТМП. Они

генерируют электрический сигнал, сила которого зависит от интенсивности и продолжительности внешнего химического сигнала, т.е. от того, сколько медиатора выводится в синаптическую щель и как долго он там остается.

Таким образом, обязательным звеном передачи импульса в химических синапсах являются рецепторы – образования, состоящие из белков и гликолипидных компонентов, которые с высокой специфичностью связывают нейромедиатор, меняют конформацию и обеспечивают трансформацию сигнала в изменения ионных потоков через мембрану и в образование вторичных мессенджеров в клетке.

**По типу вызываемых медиатором процессов рецепторы делятся на две категории:** 1) быстродействующие, содержащие в своей структуре ионный канал, открытие которого ведёт к изменению потенциала мембраны; 2) медленнодействующие, состоящие из компонентов, периодически связывающих друг с другом, которые после взаимодействия с нейромедиатором запускают цепь реакций, образующих вторичные молекулы – посредники, циклические нуклеотиды, диацилглицерол, инозитолфосфаты и др.

Одни и те же медиаторы в разных синапсах могут взаимодействовать с рецепторами разных типов (быстро- или медленнодействующими) и разных подтипов (по характеристикам открываемых ионных потоков, по виду индуцируемых вторичных посредников, по конечному возбуждающему или тормозному эффекту).

Современный уровень понимания структуры и механизма действия многих рецепторов (ацетилхолиновых, катехоламиновых, глутаминовых и др.) таков, что оказалось возможным «собирать» активные рецепторы из компонентов вне клеток - в мембранах липосом – и даже индуцировать с помощью соответствующих мРНК их синтез, встраивание в мембраны и действие в клетках (ооцитах), не содержащих ранее этих образований.

Действие ряда важнейших фармакологических агентов, используемых при лечении заболеваний ЦНС, направлено на рецепторы нейромедиаторов – их активацию или подавление.

В некоторых синапсах действие нейромедиатора не связано с прямым влиянием на регулируемые ионные токи, а осуществляется при участии внутриклеточного второго посредника. Здесь рецепторы сопряжены с мембранными белками, вызывающими образование вторичного посредника в постсинаптической клетке. Многие рецепторы для моноаминов (норадреналина и дофамина) относятся именно к этому типу. Связывание медиатора с рецепторами активирует аденилатциклазу, повышает концентрацию цАМФ. Она, в свою очередь, активирует протеинкиназы, фосфорилирующие в клетке определённые белки – например, ионные каналы и таким образом может изменить электрическое состояние клетки.

Конечный результат может быть возбуждающим или тормозным.

Как правило, лиганд-зависимые каналы ответственны за эффекты, измеряемые во времени миллисекундами или, самое большое, секундами, тогда как действие систем с вторичным посредником продолжается секунды, минуты или ещё дольше.

### **Биохимия холинэргических синапсов**

В мозге количество холинэргических нейронов составляет 10%. В мозге выявлено три основных фонда ацетилхолина (АХ).

1. Свободный АХ (20 - 25%) - находится в синаптической щели, телах нейронов или аксоплазме.

2. Стационарный, лабильносвязанный АХ - который находится в свободном виде или в виде комплексов с белками в цитозоле нервных окончаний. Эта часть АХ представляет собой продукт текущего синтеза, еще не вошедший в состав СП.

3. Депонированный, стабильносвязанный АХ, локализованный в СП, который составляет около 60 - 80% всего АХ нервных окончаний.

До конца не решен вопрос - происходит синтез АХ исключительно в цитоплазме с последующей аккумуляцией медиатора в СП, или частично в СП.

АХ в СП находится в связанном виде, биологически неактивен и не расщепляется ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Пост-СМ холинэргических синапсов поляризована. Поступление АХ в

синаптическую щель вызывает локальную деполяризацию пост-СМ. Обычно при поступлении потенциала действия к синапсу освобождается содержимое 200 - 300 СП. Освобождающийся при этом АХ полностью деполяризует пост-СМ, сдвигая потенциал на 50 - 75 мВ в положительном направлении. Эта поляризация является следствием того, что АХ связывается со своими рецепторами на пост-СМ. Эти рецепторы бывают двух типов. Эффект АХ в скелетных мышцах и вегетативных ганглиях имитируется никотином, а в гладких мышцах и мозге - мускарином. Соответственно эти рецепторы называются никотиновыми и мускариновыми. Они отличаются по своей структуре. Оба типа холинорецепторов могут участвовать в возбуждении и в торможении различных холинореактивных структур.

Рецепторы состоят из нескольких гликопротеиновых субъединиц. При связывании АХ с рецептором происходит открытие Na-каналов и ионы  $\text{Na}^+$  входят через эти каналы. При связывании 1 молекулы АХ оказывается возможным вход около 50 000 ионов  $\text{Na}^+$ . Если АХ открывает достаточное число каналов, то суммарный поток  $\text{Na}^+$  внутрь пост-СМ приводит к ее деполяризации и возникновению там потенциала действия. Когда АХ диссоциирует из комплекса с рецепторами,  $\text{Na}^+$ -каналы закрываются и Na-K-АТФаза восстанавливает исходное распределение ионов. Весь этот цикл может повторяться каждые 2 мс.

После диссоциации АХ оказывается доступным для действия АХЭ, которая связана с наружной стороной пост-СМ. На 1 ацетилхолиновый рецептор приходится 1 молекула фермента. Пустой белковый каркас СП возвращается в пре-СМ и подвергается пиноцитозу, а ацетат и холин всасываются при участии активного транспорта.

### **Биохимия адренергических синапсов**

Наибольшее количество норадреналинергических нейронов находится в среднем, продолговатом и промежуточном мозге, в мосту и гипоталамусе - гипофизарной системе.

Дофаминергические нейроны в ЦНС располагаются в основном в среднем мозге и подбугорной области.

Дофамин, в отличие от норадреналина, отсутствует в спинном мозге.

Местом хранения катехоламинов в нейронах ЦНС и в ПНС являются гранулярные СП нервных окончаний.

### **Различают три фонда норадреналина в терминалах:**

1. Свободный (5 - 10%) состоит из обратно захваченного из синаптической щели и частично вновь синтезированного в цитоплазме терминалей.

2. Прочно-связанный, резервный, локализованный в крупных гранулярных СП.

3. Лабильно-связанный, локализованный в малых гранулах СП.

90-95% НА находится в СП в связанной форме.

В одном СП содержится около 15 000 молекул НА. Малые СП содержат НА, готовый к секреции. Крупные СП лишь синтезируют, но не накапливают катехоламины. Синтез НА происходит на внутренней стороне пузырьков.

Адренергические СП способны захватывать синтезированный в цитоплазме дофамин, который превращается в них в НА.

НА образует высокомолекулярные комплексы с АТФ в соотношении 4:1. НА транспортируется в СП в виде его комплекса с АТФ.

Из всех биогенных аминов скорость обмена НА наименьшая. Период полураспада: гистамина - несколько минут; серотонина - меньше часа; НА - несколько часов (2 – 4 ч).

Около 80% отработанного НА или дофамина инактивируется в синаптической щели при помощи системы обратного захвата терминали.

Остальные 20% медиаторов устраняются либо посредством диффузии во внеклеточное пространство, либо путем захвата эффекторными клетками. Эта система, универсальная для всех медиаторов, наиболее изучена для катехоламинов.

Глиальные клетки также способны захватывать катехоламины.

**Существуют две системы обратного захвата катехоламинов:**

1. Высокоизбирательная активная система транспорта катехоламинов через пре-СМ против градиента концентраций с низким Км.

2. Низкоизбирательная пассивная система транспорта через любые нейрональные и другие клеточные мембраны с высоким значением Км.

Физиологическую значимость в инактивации НА и дофамина в синаптической щели имеет первая система, зависящая от функционирования  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -насоса.

### **Биохимия серотонинергических синапсов**

Исследование содержания серотонина (Ст.) в различных субклеточных фракциях показывает, что он, как и катехоламины, находится преимущественно в связанной форме. Отношение связанного Ст. мозга к свободному составляет 2,5.

В нервных окончаниях часть Ст. находится в свободной, легко обмениваемой форме, поддерживаемой как синтезом, так и обратным захватом. Большая его часть существует в СП в связанной форме.

Депонирование Ст. в СП предохраняет его от действия MAO и других ферментов. Подобный механизм депонирования Ст., как и других медиаторов, объясняет постоянство его содержания в нервной ткани.

Содержание Ст. в СП морфологически и биохимически отличается от СП, содержащих другие нейромедиаторы. Вновь синтезированный в терминалях и приобретенный путем частичного захвата Ст. активно транспортируется в СП и там связывается с их определенными структурами.

**Возбуждающее действие серотонина проявляется на:**

- нейроны коры зрительной области;
- боковые рога спинного мозга;
- симпатические ганглии.

### **Тормозное действие серотонина:**

- кора;
- передний и промежуточный мозг.

### **Различают 3 типа серотонинорецепторов:**

1. Д-рецепторы - глазные мышцы и ЦНС.
2. М-рецепторы - вегетативные ганглии и ЦНС.
3. Т-рецепторы - окончания афферентных нервов и тромбоциты.

По видимому, конечный функциональный эффект взаимодействия серотонина с рецептором пост-СМ и эффекторных клеток опосредован через ц-АМФ.

## **ГАМК**

Является главным тормозным медиатором в нервной системе.

При раздражении тормозного нейрона возрастает проводимость пост-СМ для ионов  $Cl^-$ . Переход небольших количеств  $Cl^-$  приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны - в результате сигнал, поступающий от возбуждающего нерва (приводящий к освобождению ацетилхолина) не достигает порогового уровня и передача импульса не происходит.

Блокирование освобождения ГАМК (например пикротоксином) приводит к развитию судорог.

### **Многообразие синаптических медиаторных функций**

В настоящее время представление о химическом кодировании сигналов в нервной системе основываются на принципе множественности химических сигналов: в индивидуальном нейроне синтезируется более одного медиатора; каждое пресинаптическое окончание способно высвободить несколько медиаторов, сочетание которых может не быть одинаковым для разных синапсов одного и того же нейрона.

Ставшее привычным понятие «ергичности» нейрона и синапса можно принимать лишь как условное. Термины

«холинергический», «пуринергический», «пептидергический» и т. д. целесообразно употреблять только в случае присутствия в данном нейроне и высвобождении в синапсе конкретного медиатора, не исключая при этом существования других медиаторных веществ и не подразумевая приоритетной роли какого-то одного медиатора по отношению к другим.

Существует деление механизмов преобразования химического сигнала, а соответственно разделение рецепторов медиаторов на две категории – ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы (так называемые «канальные», быстрые) составляют единый комплекс с ионофором, так что вызываемое медиатором изменение конформации рецептора ведет к открыванию ионных каналов и быстрым значительным сдвигам проводимости постсинаптической мембраны. Примером являются рецепторы ГАМК, глицина, а также АХ при его взаимодействии с никотиновыми холинорецепторами и часть рецепторов глутамата, аспартата и пуринов.

Метаботропные рецепторы (так называемые медленные) осуществляют постсинаптический эффект путем активации специфических мембранных ферментов, обеспечивающих образование в мембране или в цитозоле постсинаптической клетки вторичных посредников, которые, в свою очередь, специфически активируют определенные ферменты; при этом запускаются каскады ферментативных процессов, ведущих в конечном счете к ковалентной модификации (обычно – фосфорилированию) мембранных или цитоплазматических белков. Такой тип действия реализуется гораздо медленнее, чем ионотропный, и сопровождается относительно небольшими сдвигами проводимости постсинаптической мембраны. К метаботропной категории относится взаимодействие АХ с мускариновыми рецепторами, постсинаптическое действие катехоламинов и серотонина, части глутаматных рецепторов. Нейропептиды также являются метаботропными медиаторами.

**На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:**

1. Существуют два способа синаптической передачи – электрический и химический.

2. Возможно сочетание обоих механизмов, электрического и химического, в одном смешанном синапсе, однако в нервной системе млекопитающих преобладают чисто химические синапсы.

3. Процесс передачи сигнала в химическом синапсе осуществляется посредством освобождения нейромедиаторов из пресинаптических нервных окончаний.

4. К нейромедиаторам относятся в настоящее время 4 группы веществ: моноамины, аминокислоты, пуриновые нуклеотиды, пептиды.

5. В индивидуальном нейроне синтезируются, как правило, несколько нейромедиаторов различной химической природы.

6. Существует 2 типа механизмов преобразования химического сигнала в синапсе: ионотропный и метаботропный.

7. Кроме нейромедиаторов существует обширный класс соединений – нейромодуляторов, регулирующих уровень синаптической передачи.

## ГЛАВА 12. СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

В специальной литературе наиболее часто используют следующие названия: «мозговая жидкость», «спинномозговая жидкость», «цереброспинальная жидкость» и «ликвор». Не вдаваясь в перечисление преимуществ и недостатков отдельных наименований, мы предпочли название «ликвор» из-за его краткости и широкого распространения.

Учение о ликворе развивалось и обогащалось новыми данными вместе с развитием анатомии мозга и оболочек мозга.

**Гиппократ (460-375 г. до н. э.)** – говорил о жидкости под твердой оболочкой мозга.

**Гален (129-200 г.)** – считал, что в мозге находится жидкость, которая образуется в желудочках и сообщает энергию для движения тела.

**Везалий (1514-1565 г.)** – обратил внимание на то, что в желудочках мозга находится жидкость, а не газообразный «живой дух», как это считалось ранее. Он считал, что ликвор, очевидно, выделяется сплетениями сосудов.

Ликвор может, с известным основанием, рассматриваться как часть внутренней среды мозговой ткани. Согласно секреторной теории, ликвор является продуктом секреции сосудистых сплетений. Однако этой теорией нельзя объяснить отсутствие специфического гормона и неэффективность воздействия некоторых стимуляторов и ингибиторов желез внутренней секреции на сплетения. По фильтрационной теории ликвор является обычным диализатом или ультрафильтратом кровяной плазмы. Она объясняет некоторые общие свойства ликвора и интерстициальной жидкости.

Первоначально считалось, что это простая фильтрация. Позднее обнаружено, что для образования ликвора существенное значение имеет целый ряд биофизических и биохимических закономерностей: осмос, равновесие Донана, ультрафильтрация и др. Биохимический состав ликвора наиболее убедительно подтверждает теорию фильтрации в целом, т. е. то, что ликвор является только фильтратом плазмы. Ликвор содержит большое количество натрия, хлора и магния и низкое – калия, бикарбоната

кальция фосфата и глюкозы. Концентрация этих веществ зависит от места получения ликвора, т. к. существует непрерывная диффузия между мозгом, экстрацеллюлярной жидкостью и ликвором при прохождении ликвора через желудочки и подпаутинное пространство. Содержание воды в плазме около 93 %, а в ликворе – 99%. Концентрационное соотношение ликвор/плазма в отношении большей части элементов существенно отличается от состава ультрафильтрата плазмы. Содержание белков в ликворе составляет 0,5% белков плазмы и изменяется с возрастом.

Соотношение ликвор/плазма для натрия – около 1,0. Концентрация калия, а по данным некоторых авторов, и хлора, уменьшается в направлении от желудочков к подпаутинному пространству, а концентрация кальция, напротив, увеличивается, тогда как концентрация натрия остается постоянной, хотя существуют и противоположные мнения. рН ликвора несколько ниже, чем рН плазмы. Осмотическое давление ликвора, плазмы и ультрафильтрата плазмы в обычном состоянии очень близки, даже изотоничны, что свидетельствует о свободном уравнивании воды между этими двумя биологическими жидкостями. Концентрация глюкозы и аминокислот (например, глицина) очень низкая. Состав ликвора при изменениях концентрации плазмы остается почти постоянным. Так, содержание калия в ликворе остается в пределах 2 – 4 ммоль/л, тогда как в плазме его концентрация изменяется от 1 до 12 ммоль/л. С помощью гомеостатического механизма на постоянном уровне поддерживаются концентрации калия, магния, кальция, аминокислот, катехоламинов, органических кислот и оснований, а также рН ликвора. Это имеет большое значение, так как нарушения состава ликвора влекут за собой нарушения деятельности нейронов и синапсов ЦНС и изменяют нормальные функции мозга.

Ликвор образуется в сосудистых сплетениях, эпендиме и мозговой ткани. Основным местом образования ликвора являются сосудистые сплетения.

70–85% ликвора появляется в сосудистых сплетениях, а остальное количество (15–30%) в мозговой паренхиме (мозговые

капилляры, а также вода, образовавшаяся в процессе метаболизма).

Механизм ликворной секреции – довольно сложный процесс и хотя известны многие его фазы, все же еще остались нераскрытые звенья. Активный везикулярный транспорт, облегченная и пассивная диффузия, ультрафильтрация и другие виды транспорта играют определенную роль в образовании ликвора. Первым этапом в образовании ликвора является прохождение ультрафильтрата плазмы через капиллярный эндотелий, в котором отсутствуют уплотненные контакты. Под влиянием гидростатического давления в капиллярах, расположенных у основания хориоидальных ворсинок, ультрафильтрат поступает в окружающую соединительную ткань под эпителий ворсинок. Здесь определенную роль играют пассивные процессы. Следующий этап в образовании ликвора – это трансформирование поступающего ультрафильтрата в секрет, называемый ликвором. При этом большое значение имеют активные метаболические процессы. Иногда эти две фазы трудно отделить одну от другой. Пассивное всасывание ионов происходит с участием экстрацеллюлярного шунтирования в сплетения, т. е. через контакты и латеральные межклеточные пространства. Кроме того, наблюдается пассивное проникновение через мембраны неэлектролитов. Происхождение последних во многом зависит от их растворимости в липидах/воде.

Постоянное образование ликвора говорит о существовании непрерывной резорбции. При физиологических условиях между этими двумя процессами существует равновесие. Образованный ликвор, находящийся в желудочках и подпаутинном пространстве, вследствие этого уходит из ликворной системы (резорбируется) при участии многих структур: а) арахноидальных ворсинок (церебральных и спинальных); б) лимфатической системы; в) мозга (адвентиция мозговых сосудов); г) сосудистых сплетений; д) капиллярного эндотелия и е) арахноидальной мембраны. Арахноидальные ворсинки считают местом дренажа ликвора, поступающего из субарахноидального пространства в синусы. Еще в 1705 г. Rasion описал арахноидальные грануляции, названные позднее

его именем. Позже Key и Retzius указывали на значение арахноидальных ворсинок и грануляций для оттока ликвора в кровь. Кроме того, несомненно, что в резорбции ликвора участвуют мембраны, соприкасающиеся с ликвором, эпителий оболочек цереброспинальной системы, мозговая паренхима, периневральные пространства, лимфатические сосуды и периваскулярные пространства. Участие этих дополнительных путей невелико, но они приобретают большое значение, когда главные пути затронуты патологическими процессами.

Для резорбции ликвора имеет значение целый ряд процессов: фильтрация, осмос, пассивная и облегченная диффузия, активный транспорт, везикулярный транспорт и другие процессы. Отток ликвора можно характеризовать как: 1) однонаправленное просачивание через арахноидальные ворсинки посредством клапанного механизма; 2) резорбция, которая не является линейной и требует определенного давления (обычно 20 – 50 мм вод. ст.); 3) своеобразный пассаж из ликвора в кровь, но не наоборот; 4) резорбция ликвора, уменьшающаяся, когда общее содержание белка увеличивается; 5) резорбция с одинаковой скоростью для молекул различных размеров (например, молекул маннитола, сахарозы, инсулина, декстрана). Скорость резорбции ликвора зависит в значительной степени от гидростатических сил и является относительно линейной при давлении в широких физиологических пределах.

Общее количество ликвора у взрослого человека составляет 100 – 200 мл, у детей 80 – 90 мл. Скорость образования ликвора колеблется в пределах 350 – 750 мл/сутки. Обновляется ликвор 3 – 7 раз в сутки, чаще всего 3,5 раза.

### **Распределение ликвора в ликворной системе:**

- боковые желудочки - 20 – 30 мл
- 3 и 4 желудочки - 3 – 5 мл
- подпаутинное пространство головного мозга - 20 – 30 мл
- подпаутинное пространство спинного мозга - 50 – 70 мл.

Установлено, что существует движение ликвора, обусловленное его непрерывным образованием и резорбцией.

Движение ликвора происходит в следующем направлении: из боковых желудочков через межжелудочковые отверстия в III желудочек и из него через водопровод большого мозга в IV, откуда через срединное и боковые отверстия IV желудочка в мозжечково-продолговатомозговую цистерну. Из последней ликвор передвигается вверх к верхнебоковой поверхности мозга и вниз к конечному желудочку. Линейная скорость циркуляции ликвора – около 0,3-0,5 мл/мин, а объемная – между 0,2 и 0,7 мл/мин. Причиной движения ликвора служат сокращения сердца, дыхание, положение и движения тела и движения ресничного эпителия сосудистых сплетений.

### **Функции спинномозговой жидкости (СЖ)**

1. Механическая защита мозга.
2. Экскреторная функция – выведение метаболитов из мозга.
3. Транспорт различных биологически активных веществ.
4. Контроль окружающей среды мозга:
  - буферная роль при быстрых изменениях состава крови;
  - регуляция оптимальной концентрации ионов и рН для обеспечения нормальной возбудимости ЦНС.
  - является специфическим защитным иммунологическим барьером.

В нормальных условиях, когда количество внутримозговой крови прогрессивно меняется, объем ликвора изменяется так, что внутричерепное давление остается постоянным. И наоборот – если медленно забирать часть СЖ, то давление не будет меняться, что, безусловно, связано с компенсаторными изменениями объема СЖ, количества крови в мозге и степени гидратации мозговых структур.

Ликвор – своеобразная биологическая жидкость, отличающаяся от всех остальных жидкостей организма, необходимая для правильного функционирования мозговой ткани и выполняющая защитную функцию. Мозг массой 1500 г в ликворной среде уменьшает ее до 50 г при относительной плотности мозга 1,040 и ликвора 1,007. Объем ликвора

колеблется соответственно изменениям внутричерепного давления. Образование, циркуляция и абсорбция ликвора свидетельствуют о том, что он служит питательной и экскреторной жидкостью мозга. Ликвор является средой для обмена веществ между мозгом и кровью, носителем питательных веществ от хориоидальных кровеносных сосудов к нервным клеткам. Ликвор – место выделения и удаления некоторых конечных продуктов метаболизма мозговой ткани. В других тканях метаболиты удаляются через лимфу и капиллярную циркуляцию. Мозг не имеет лимфатической системы, и продукты мозгового метаболизма могут быть устроены только двумя путями: а) через капиллярный кровоток, который выводит главные продукты; б) через ликвор, а оттуда через сосудистые сплетения и арахноидальные ворсинки. Большое значение имеет экскреторная роль ликвора для некоторых нежелательных лекарственных препаратов и метаболитов. Последние поступают в мозговую экстрацеллюлярную жидкость и быстро утилизируются благодаря механизму, действие которого на ликвор предупреждает их накопление в мозге. В сосудистых сплетениях находится пробенецид – чувствительный механизм, который может быстро удалять из ликвора некоторые лекарственные препараты, например пенициллин.

Ликвор можно рассматривать и как растворитель некоторых веществ. Транспорт их осуществляется от одного мозгового поля к другому. Ликвор участвует также в интрацеребральном транспорте биологически активных веществ, особенно некоторых рилизинг-факторов, например тиреотропного и лютеинизирующего рилизинг-факторов, которые с помощью ликвора переносятся из гипоталамуса к гипофизу. Ликвор III желудочка служит путем диффузии гормонов при участии специализированных клеток таницитов из срединного возвышения к портальному гипофизарному кровообращению. Силы, которые вызывают движение растворенных веществ от одного поля к другому, - хориоидальные пульсации, активность ресничного эпителия, непрерывное образование ликвора и его объем. Ликвор необходим для респираторной активности. Нервные элементы, связанные с дыханием, расположены в дне IV желудочка. Изменения ионного состава ликвора оказывают

существенное влияние на респираторную активность и другие функции. Например, изменения концентрации кальция, калия, магния и др. нарушают кровяное давление, скорость сердечных сокращений и другие вегетативные функции. Состав ликвора похож на состав экстрацеллюлярной мозговой жидкости, который и определяет его значение для функции мозга. Ограниченная проницаемость сосудистых сплетений и ГЭБ поддерживают нормальный гомеостаз и состав ликвора.

Состав СЖ зависит от возраста. С 6-го месяца жизни и до глубокой старости состав СЖ остается приблизительно одинаковым.

Таблица 12.1. – Состав спинномозговой жидкости

Показатель	Концентрация
Количество	100-200 мл
Цвет	Бесцветная
Прозрачность	Прозрачная
pH	7,35-7,80
Удельный вес	1,003-1,008
Вода	99 %
Плотный осадок	1 % - 10 г/л
Органические в-ва	2 – 2,4 г/л
Белок, общий:	0,15-0,45 г/л
люмбальная жидкость	0,22-0,33 г/л
вентрикулярная жидкость	0,12-0,20
цистернальная жидкость	0,10-0,22
Альбумины	0,12 – 0,26 г/л
Глобулины	0,03 – 0,06 г/л
Глюкоза	2,50 – 4,15 ммоль/л
Мочевина	1,0-5,5 ммоль/л
Мочевая кислота	5,95-17,54 мкмоль/л
Неорганические в-ва	7,6 – 8,0 г/л
Натрий	135 – 150 ммоль/л
Калий	2,3 – 4,3 ммоль/л
Хлориды	120 – 130 ммоль/л
Кальций	1,2 – 1,6 ммоль/л

Минеральный состав ликвора свидетельствует о том, что анионы и катионы не способны свободно проходить через ГЭБ.

Содержание хлоридов в СЖ выше, чем в крови, калия несколько ниже, а Са в 1,5 раза ниже, чем в крови. Причем весь Са СЖ находится в ионизированной форме.

Состав СЖ значительно колеблется в зависимости от места прокола, сделанного для ее получения.

### **Для получения СЖ используют три вида пункций:**

1. Люмбальная пункция.

Проводимая между поясничными позвонками:

L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>; L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>.

2. Субокципитальная пункция (цистернальная).

При ней пунктируется мозжечково-продолговатомозговая цистерна.

Опасность проникновения в продолговатый мозг и верхние сегменты спинного мозга ограничивает ее применение.

3. Вентрикулярная пункция.

Эта пункция в известной степени является хирургической манипуляцией. Она выполняется в тех случаях, когда другие виды пункций противопоказаны. Пунктируются передний, задний или нижний рог одного из боковых желудочков.

## **Клинико-диагностическое значение определения биохимических показателей в ликворе**

### **Содержание белка**

Гиперпротеинрагия – отмечается при менингитах, при кровоизлиянии в мозг и прорыве крови в ликворное пространство. Гиперпротеинрагия связана с повышенной проницаемостью ГЭБ (встречается часто), замедленным удалением белков из ликвора из-за уменьшения его циркуляции, увеличение количества белков путем экстрахориоидального ликворного образования.

Гипопротеинрагия – явление редкое. Оно может возникнуть в результате увеличения скорости удаления белков из ликвора

при повышении внутричерепного давления из-за увеличения реабсорбции или при удалении большого объема ликвора (при пневмоэнцефалографии, гидроцефалин). Это отмечается при гипертиреозидизме, некоторых лейкозах.

Важное диагностическое значение имеет исследование белковых фракций ликвора.

Нормальная концентрация альбуминов 0,12 – 0,26 г/л или 40 – 70% от общего белка.

Рассеянный склероз – при нормальном или слегка повышенном уровне общего белка отмечается повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов и снижение соотношения  $\beta/\gamma$  глобулины.

### **Содержание глюкозы**

Концентрация глюкозы в ликворе является результатом активного транспорта через ГЭБ и элиминирования путем метаболизма и циркуляции ликвора.

Гипогликорахия встречается при ряде заболеваний ЦНС и является важным диагностическим признаком. Встречается при бактериальных и гнойных менингитах, первичных и метастатических опухолях.

Причины гипогликорахии при бактериальных и гнойных менингитах – усиленный гликолиз, нарушение транспорта, нарушения ГЭБ и повышенное использование глюкозы клетками ликвора.

Гипергликорахия встречается редко. При каждом обнаружении высокого уровня глюкозы в ликворе следует искать гипергликемию первичную или вторичную. У больных диабетом эта зависимость на столько меньше, на сколько больше гипергликемия в результате достижения порога насыщения транспортного механизма. При интравенозном введении инсулина в течение короткого периода времени уровень глюкозы в ликворе может быть выше, чем в крови. Комбинированное легкое или умеренное повышение глюкозы в ликворе и крови наблюдается при повреждениях мозга вследствие травм и некоторых видов менингоэнцефалитов.

## **Содержание натрия**

Увеличение концентрации натрия встречается при тяжелых почечных, эндокринных заболеваниях, систематических погрешностях в диете. У больных эпилепсией непосредственно перед и после припадка можно обнаружить повышение значения натрия. При субарахноидальном кровоизлиянии повышение осмотического давления сопровождается увеличением количества натрия. У больных с мозговыми кровоизлияниями концентрация натрия относительно стабильная. Статистически недостоверные изменения отмечаются при туберкулезном и гнойном менингите, дегенеративных заболеваниях и др. При уремии и опухолях ЦНС изменения неоднозначны.

## **Содержание калия**

При субарахноидальном кровоизлиянии гиперкалириях наблюдается редко. Количество калия значительно повышено при атеросклерозе, геморрагии, уремических энцефалитах и после эпилептических припадков. Незначительное уменьшение его отмечается при опухолях, вовлекающих оболочки мозга и др. Особенно характерно значительное увеличение уровня калия в цистернальном ликворе непосредственно перед и после смерти.

## **Содержание кальция**

Концентрация кальция в ликворе незначительно повышается при гнойных менингитах, туберкулезном менингите, некоторых травмах ЦНС и др. Уменьшение ее наблюдается при гипокальциемии и в постоперативном состоянии. Уровень кальция остается почти без изменения при эпилепсии, рассеянном склерозе, нейросифилисе, большей части менингитов и менингоэнцефалитов и даже после смерти. Это относительное постоянство его можно объяснить низким уровнем в мозге, с одной стороны, и хорошим связыванием с интрацеллюлярными структурами, с другой.

## Содержание хлора

Гипохлоррагия встречается прежде всего у больных с различными видами менингитов. Она выражена у больных с туберкулезным менингитом. Уменьшение количества хлора при туберкулезном менингите связано с гиперпротеинрагией и возможной его потерей при рвоте. Гипохлоррагия встречается также при компрессионных синдромах с сильной гиперпротеинрагией. При мозговых опухолях, вовлекающих оболочки мозга, гипохлоррагия может быть выражена значительно. Гиперхлоррагия встречается редко и главным образом у больных с почечной недостаточностью, сердечной декомпенсацией, при некоторых энцефалитах, эпилепсии и др. При мозговых инфарктах и кровоизлияниях наблюдается нормохлоррагия или очень легкая гипохлоррагия. Субарахноидальное кровоизлияние в первые 24 ч дает легкую гиперхлоррагию, а затем – гипохлоррагию.

**На основании вышеизложенного, можно сделать несколько выводов:**

1. Ликвор – биологическая жидкость, отличающаяся от всех остальных жидкостей организма, необходимая для эффективного функционирования мозговой ткани и выполняющая ряд важных функций.

2. Основным методом образования ликвора являются сосудистые сплетения, а остальное количество (15-30%) появляется в мозговой паренхиме.

3. Важнейшими функциями ликвора являются обеспечение обмена веществ между мозгом и кровью, контроль окружающей среды мозга, а также защитная функция.

4. Состав ликвора зависит от возраста, но с 6 месяца жизни и до глубокой старости он остается приблизительно одинаковым

5. В медицинской практике определяют в ликворе содержание органических и минеральных компонентов, каждый из которых обладает определенной клинико-диагностической информативностью.

## ГЛАВА 13. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАМЯТИ

Память - сложный и еще не достаточно изученный процесс, включающий фазы запечатления, хранения и извлечения поступающей информации. Все эти фазы тесно связаны между собой, и нередко их очень трудно разграничить при анализе функций памяти.

Интерес к проблеме памяти проявлялся уже в далекой древности. Попытки подойти к ее пониманию отмечены у Платона и Аристотеля, которые осмысливали эти вопросы в основном с философских позиций. Они считали, что ум человека можно уподобить восковой дощечке для письма. При рождении она пуста, а затем “рукою опыта” в ней запечатлеваются происходящие события. Пришедшее к нам из греческого языка слово энграмма, которым обозначают след, остающийся в памяти, буквально означает “запечатленное”.

Существовало несколько теорий, пытающихся объяснить суть этого процесса.

Ассоциативная теория памяти - она гласит, что образы, хранящиеся в памяти человека, связаны между собой, и это имеет значение для их последующего воспроизведения.

Связь представлений называется ассоциацией. Сторонники ассоциативной теории считают, что в основе всех проявлений памяти лежат ассоциации, или связь представлений и понятий.

Ассоциативная теория памяти согласуется со многими психологическими наблюдениями. Отрицать ее роль в запоминании и воспроизведении было бы нелепо, однако, она не может объяснить многие стороны сложных процессов памяти.

**На процессы запоминания информации важное значение оказывают ряд факторов:**

- направленность внимания;
- установка на запоминание (мотивация);
- эмоциональное отношение к явлению;
- осмысление материала при запоминании.

О безграничных возможностях человеческой памяти свидетельствуют многочисленные наблюдения и факты, которые известны нам как из отдаленной, так и из близкой истории.

Память была особенно сильно развита у древних народов. В далекие времена, до изобретения книгопечатания, людям приходилось предъявлять к памяти гораздо больше требований.

Римский философ, политический деятель и писатель Сенека мог повторять 2 тысячи бессвязных слов, в том же самом порядке, каком он услышал их один раз.

Кардинал Меццофанти, владевший более чем 100 языками, отмечал, что никогда не забывал однажды заученного слова.

Юлий Цезарь и Александр Македонский знали в лицо и по имени всех своих солдат, т.е. до 30 тысяч человек.

Необыкновенной памятью на лица и имена, отмечался Наполеон.

Исключительной музыкальной памятью обладал известный русский композитор С.В. Рахманинов.

Существуют люди-счетчики, для которых не составит труда запомнить стозначные числа. Академик Л.Ф. Иоффе пользовался по памяти таблицей логарифмов.

Известный отечественный психолог А.Р. Лурия опубликовал книгу, где описал наблюдаемого им в течение многих лет гражданина Ш, с феноменальной памятью. Он запоминал ряды и таблицы из 100 и более цифр, огромные комбинации слов неизвестного ему языка. Дело не менялось от того, давались ли ему упражнения на слух или зрительно. Выяснилось также, что память его не имеет предела и по прочности. Наблюдавший его А.Р. Лурия через 20 лет попросил его назвать однажды продиктованную таблицу цифр. Тогда Ш. закрыл глаза, медленно водил пальцем по воздуху, вспоминая окружавшую его обстановку, и повторил все, не сделав ни единой ошибки. Оказалось, что он обладал своеобразной разновидностью зрительной памяти. Когда ему диктовали цифры, испытуемый видел их написанными его четким подчерком на доске или бумаге, причем он располагал их столбцами по 4-6 в ряду. Запоминая слова, он обычно мысленно совершал прогулку от Пушкинской площади по ул. Горького в Москве к центру и по пути “расставлял” все услышанное. При воспроизведении он как

бы повторял маршрут, “считывая образы”. Памяти Ш. были присущи дополнительные ощущения. Звуки для него имели вкус и цвет.

Принято считать, что хорошая память сопутствует хорошему интеллекту. Однако это далеко не всегда так. Феноменальная память не всегда может служить истинным критерием ума.

Известный французский психолог Т. Рибо указывал, что нередко случаи, когда слабоумные обнаруживали хорошую способность к механическому запоминанию.

И все же можно сказать, что память и интеллект тесно взаимосвязаны. Чем одареннее человек умственно, тем лучше у него память. При прочих равных обстоятельствах память является ценным качеством, способствующим интеллектуальной деятельности.

**Если учитывать различные аспекты памяти, то можно выделить память:**

- словесно-логическую;
- образную;
- двигательную;
- эмоциональную;
- зрительную (у художников);
- слуховую (музыканты).

Художники, артисты, музыканты, писатели обладают хорошо развитой образной памятью.

От родителей нередко приходится слышать жалобы на память детей. В этих случаях почти всегда под памятью понимается лишь один из ее видов - словесную память.

Одна из разновидностей зрительной памяти - шахматная. Есть шахматисты, которые могут вести партию, не глядя на доску. Александр Алехин провел “вслепую” сеанс одновременной игры на 32 шахматных досках на Всемирной выставке в Чикаго в 1938 г. Игра продолжалась 12 часов, ему пришлось оперировать 1000 фигур более чем на 2000 клеток.

Возникает вопрос - являются ли индивидуальные различия памяти результатом врожденных качеств или воспитания и обучения? Очевидно, что систематическая тренировка и

выработка целесообразных средств запоминания в данном случае играет несомненную роль, но определенное значение следует придавать и врожденной организации. В настоящее время твердо установлено, что в определенных участках ЦНС находятся клетки, способствующие закреплению воспоминаний определенного типа. Так, затылочная доля ведает фиксацией зрительных впечатлений, включая – слуховые, определенные отделы лобной и теменной долей – двигательных.

В нашей повседневной жизни необходимы все виды памяти. Как правило, у человека тот или иной вид памяти преобладает над остальными. Однако ведущее значение имеет словесно-логическая память, которая присуща лишь человеку только благодаря речи.

В настоящее время под общим понятием биологическая память объединяются все виды памяти живых организмов, представляющие собой информационные системы. Живые организмы способны воспринимать информацию и передавать ее. В этом случае в значительной степени проявляется их развитие, т.к. на каждом этапе эволюционного развития происходит увеличение и изменение информации. Следовательно, эволюция живых организмов заключается в обогащении информацией, причем по мере развития организмов механизмы памяти становятся более сложными и совершенными.

### **Виды биологической памяти:**

1. Генетическая;
2. Эпигенетическая;
3. Иммунологическая;
4. Нейрологическая память.

### **Этапы нейрологической памяти:**

1. Этап. Кратковременная память электрическая стадия.
2. Этап. Промежуточный. Стадия консолидации (переходная).
3. Этап. Долговременная память:

- стадия хранения долговременной памяти;
- стадия воспроизведения долговременной памяти.

Генетическая память - присуща всем живым организмам независимо от степени их развития. Химическим кодом генетической памяти является ДНК, которая несет богатейшую информацию, приобретенную в процессе эволюционного развития живых организмов. По мере развития генетическая память расширялась и усложнялась, особенно у высших животных и человека. При этом человек обладает не только присущими ему наследственными внутренними и внешними признаками, но и обширной генетической потенцией, приобретенной в процессе эволюции.

Эпигенетическая память - возникла на основе генетической памяти.

По мнению И.П. Ашмарина, ее можно рассматривать как особую форму наследования, характерную для клеток дифференцированного многоклеточного организма. С помощью эпигенетической памяти поколениям данной клетки передается весь набор генов, но часть из них находится в заблокированном состоянии. Таким образом, эпигенетическая память представляет собой надстройку над генетической памятью.

### **Иммунологическая память**

Все позвоночные животные обладают иммунологической памятью, однако, она проявляется только у птиц и млекопитающих. Иммунологическая память у высших животных и человека способна различать белки, которые отличаются друг от друга фрагментами из 5-6 аминокислот, при наличии сотен или тысяч аминокислотных остатков, входящих в их состав.

Важнейшим элементом иммунологической памяти является использование механизмов генетической памяти.

### **Нейрологическая память**

Ее иногда называют психической или индивидуальной.

Впервые в 1940 г. Лешли высказал предположение о том, что в основе памяти лежат химические изменения, происходящие в нервной ткани.

В конце 40-х годов было высказано предположение о том, что в основе памяти лежат процессы, связанные с изменениями метаболизма белковых компонентов.

Катц и Хальстед высказали мнение о том, что в процессе кодирования долговременной памяти важную роль должны играть те молекулы, которые способны хранить большую информацию. К таким молекулам относятся прежде всего белки и нуклеиновые кислоты.

Хиден и Мур показали, что процесс обучения связан с биосинтезом белка S-100. Эти исследования, особенно работы Хидена, позволили подойти к углубленному пониманию биохимических основ нейрологической памяти. Он показал, что в период тренировки в нейронах и глиях происходят противоположные биохимические процессы: в нейронах содержащих РНК возрастает, а в нейроглии - наоборот, снижается.

### **Многофункциональная организация памяти**

Организация мозга такова, что основные функции, связанные с восприятием внешних сигналов и с реакциями на них (например, с двигательной реакцией), локализованы в определенных отделах коры головного мозга. Тогда выработка приобретенных реакций (условных рефлексов) должна представлять собой «замыкание связей» между соответствующими центрами коры. Экспериментальное повреждение этого центра должно разрушать память о данном рефлексе. Однако экспериментальная нейрофизиология накопила множество свидетельств того, что память о приобретенных навыках распределена по разным отделам мозга, а не сконцентрирована только в области, отвечающей за рассматриваемую функцию. опыты с частичным нарушением коры у крыс, обученных ориентироваться в лабиринте, показала, что время, требующееся для восстановления нарушенного навыка, пропорционально объему разрушения и не зависит от его локализации.

Совокупность изменений в ЦНС, связанных с фиксацией информации (образа, типа поведения и т.д.), нейробиологи называют энграммой. Современные представления о молекулярных механизмах памяти говорят о том, что участие отдельных структур мозга в процессе запоминания и хранения информации заключается не в хранении специфических энграмм, а в регуляции создания и функционирования нейронных сетей, осуществляющих запечатление, фиксацию и воспроизведение информации.

В целом данные, накопленные при изучении поведенческих рефлексов и электрической активности мозга, свидетельствуют о том, что и поведенческие, и эмоциональные проявления жизнедеятельности не локализованы в определенной группе нейронов головного мозга, а выражаются в изменении взаимодействий большого числа нервных клеток, отражающих функционирование всего мозга как интегральной системы.

Таким образом, получается, что память локализована в том смысле, что за каждый компонент поведенческой реакции отвечает вполне определенный участок мозга, и делокализована в том смысле, что целостная реакция осуществляется при взаимодействии многих участков, расположенных в различных областях мозга.

Отсутствие строгой локализации энграммы не противоречит известным сведениям о существовании определенных мозговых структур, чья функция непосредственно связана с процессами памяти. К числу таких структур в первую очередь относятся гиппокамп и миндалевидный комплекс, а также ядра средней линии таламуса. При разрушении этих структур у животных, а также при их поражении, вызванном травмой или заболеванием у людей, нарушаются процессы выработки условных навыков и запоминания информации. В работах многих исследователей, в особенности П.В.Симонова и Е.Н.Соколова, показано важное значение пластических перестроек нейронов гиппокампа в процессе привыкания к внешним воздействиям и сформулированы гипотезы, предусматривающие особую роль гиппокампа в процессах памяти. Однако анализ существующих данных показывает, что связь отдельных структур мозга с механизмами памяти заключается, скорее всего, не в том, что в

этих структурах хранятся определенные энграммы, а в том, что в них находятся нейронные системы, регулирующие процессы запечатления, фиксации и, возможно, воспроизведения следа памяти. Современные данные скорее подтверждают предположение Б.И. Котляра о том, что процессы обучения связаны с изменением состояния целостного мозга, связанного с одновременным вовлечением многих мозговых структур.

В общем, чем сложнее структура запоминаемой информации, тем труднее локализовать ее энграмму, тем более “размытой” она оказывается. По этому поводу Н.П. Бехтерева указывает: “Несомненно, что хотя существуют зоны мозга, имеющие тесную связь с процессами памяти, данные записи физиологических показателей мозга... свидетельствуют об организации памяти по распределенному принципу. Самые разные структуры и зоны этих структур имеют отношение к памяти...”. И далее: “Создается впечатление не просто о системном характере организации памяти, а о множестве систем, обеспечивающих различные виды и различные фазы памяти, имеющих общие для всех и различные для каждой из них звенья”.

Таким образом, известные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что память, во всяком случае относительно к сложным поведенческим и психическим процессам, не может быть локализована в пространственно ограниченной группе нейронов, а представляет собой сложный процесс, касающийся организации целого мозга, выражающийся в изменениях взаимодействия большого числа нервных клеток.

В то же время понятно, что за созданием стойкого навыка стоит способность популяции нейронов формировать сеть, в которой передача сигнала становится наиболее вероятной, и эта способность мозга может сохраняться длительное время. Наличие одной такой межнейронной сети не мешает нейронам вовлекаться в аналогичные иные сети. Поэтому ясно, что аналитические способности мозга весьма велики, если не безграничны. Понятно также, что реализация этих способностей зависит от интенсивности обучения, особенно в период созревания мозга в онтогенезе. С возрастом способность к обучению падает.

Обучаемость тесно связана со способностью к пластичности – способности синаптических контактов к функциональным перестройкам, происходящим в процессе функционирования, направленным на синхронизацию нейрональной активности и создание межнейронных сетей. Проявление пластичности сопровождается синтезом специфических белков, выполняющих известные (например, рецепторные) или неизвестные функции. Одним из участников реализации этой программы является белок S-100, обнаруживаемый в мозге в особенно больших количествах (он получил свое название от способности оставаться растворимым при 100-процентном насыщении сульфатом аммония при нейтральных значениях pH). Его содержание в мозге на несколько порядков больше, чем в других тканях. Он аккумулируется преимущественно в клетках глии и обнаруживается вблизи синаптических контактов. Содержание белка S-100 в мозге начинает увеличиваться через 1 ч после обучения и достигает максимума через 3-6 ч, оставаясь на высоком уровне в течение нескольких суток. Введение антител к этому белку в желудочки мозга крыс нарушает обучаемость животных. Все это позволяет считать белок S-100 участником создания межнейронных сетей.

### **Характеристика неврологической памяти**

Основной функцией нервной системы, и особенно ЦНС, является ее регулирующая и интегрирующая деятельность. Неврологическая память представляет собой специфическую интегративную функцию нервной системы, в основе которой лежат присущие живым системам биохимические процессы: саморегуляции, самоорганизации и самосборки, причем в нервной системе они проявляются наиболее сложно и совершенно.

Неврологическая память формируется, кодируется, хранится и воспроизводится на различных уровнях: начиная с молекулярного, надмолекулярного, субклеточного и кончая межклеточным уровнем - в виде ассоциаций (ансамблей) нейронов. Взаимосвязь между нейронами происходит с участием

синапсов, нейромедиаторов, гормонов и ряда специфических нейропептидов, белков и липидов.

При восприятии информации из внешней и внутренней среды обнаруживаются две характерные особенности.

Первая заключается в том, что все сенсорные раздражители передаются в виде нервных импульсов. При этом афферентные волокна инициируют изменения мембранных потенциалов, вызывая возбуждение или торможение.

Вторая особенность состоит в том, что воспринимаемая информация кодируется в виде нервных импульсов и передается в ЦНС. Благодаря наличию синаптических образований внутри отдельных нейронов и между различными нейронами, образуются многоклеточные синаптические связи, которые возникают как по локальному, так и по функциональному признаку.

По мнению ряда авторов кодирование может происходить в определенных зонах поверхности мембран. Кодирование информации на поверхности определенных участков мембран возможно только при определенных условиях - наличии развитой системы эндоплазматического ретикулума, что ограничивает диффузию и тем самым способствует в этих зонах сохранению определенного функционального состояния синаптических образований, в результате чего возникают и закрепляются определенные межнейрональные функциональные связи.

**В настоящее время нейрологическую память делят на три этапа:**

1. кратковременная память;
2. промежуточный;
3. долговременная память.

Кроме того, весь процесс нейрологической памяти можно разделить на несколько стадий.

## **I этап. Кратковременная память**

### ***Электрическая стадия***

Длительность – от нескольких мсек до нескольких минут.

Кратковременная память является начальным этапом нейрологической памяти. Иногда ее называют оперативной памятью.

Начальным звеном этой стадии является прием (восприятие) поступающей информации. При этом непрерывный поток информации из внешней и внутренней среды кодируется в виде афферентных нервных импульсов. При интенсивном и продолжительном поступлении информации происходит образование синаптических связей благодаря взаимодействию макромолекул (белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов и т. д.). При этом возникают водородные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные связи, способствующие стабилизации синапсов, в результате чего образуются разнообразные по сложности ансамбли ионов, участвующие в кодировании поступающей информации. В замкнутой нервной цепи возникает рециркуляция нервных импульсов в течение от нескольких мсек до нескольких минут, что способствует сохранению этих замкнутых цепей. Одновременно происходит непрерывное образование своеобразной пространственно-функциональной архитектоники нейронов.

Возникновение кратковременной памяти происходит наиболее интенсивно в гиппокампе, поэтому в период рециркуляции нервных импульсов гиппокамп рассматривается как интегратор кратковременной памяти. Это подтверждает то, что при двухстороннем разрушении гиппокампа кратковременная память часто полностью нарушается.

Однако вопрос о локализации кратковременной памяти нельзя считать окончательно решенным.

При сильных одиночных или повторных раздражениях возникает рециркуляция импульсов по замкнутым цепям. Одновременно резко повышается проводимость в синапсах. Для возникновения и проведения нервного импульса необходимы:

- ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- интенсивный энергетический обмен;
- соответствующие ферменты;
- определенный уровень макроэргов;
- нейромедиаторы.

Только при этих условиях функционирует начальная стадия нейрологической памяти.

Факторы, приводящие к снижению энергетического обмена, вызывающие гипоксию, наркоз - сопровождаются выраженными нарушениями кратковременной памяти.

Следовательно, электрическая стадия кратковременной памяти тесным образом связана с энергетическим обменом и теми метаболическими процессами, которые обеспечивают относительно постоянный и высокий энергетический уровень.

## **2 этап. – Промежуточный.**

### ***Консолидация – переходная стадия***

Длительность – от нескольких секунд до нескольких часов.

Особенностью данного этапа является то, что он не имеет четких границ как в момент его возникновения, так и в момент перехода в стадию хранения долговременной памяти. Стадия консолидации, как правило, длится не более 30 мин, в отдельных случаях она может продолжаться до нескольких часов. Запоминание может происходить на основании одиночного воздействия (раздражения), но при этом оно должно сопровождаться сильным положительным или отрицательным эмоциональным подкреплением.

Однако процесс запоминания более эффективно происходит при повторных сенсорных раздражениях, которые оказывают длительное и притом достаточно сильное воздействие, поскольку образование энграмм (следов) памяти представляет собой сложный динамический процесс.

На стадии консолидации, т.е. при переходе кратковременной памяти в долговременную, расширяется участие биохимических процессов. На этом этапе в метаболические процессы вовлекаются также пластические вещества, входящие в пре-СМ и пост-СМ: РНК, специфические белки, нейропептиды, липиды. В ряде случаев повышается их содержание, возрастает интенсивность метаболизма предшественников, участвующих в биосинтезе белка и РНК.

Стадия консолидации является очень чувствительным звеном нейрологической памяти. В этот период сохраняется чувствительность к синаптическим ядам, ингибиторам энергетического обмена.

*Стадия консолидации завершается биосинтезом РНК, специфических белков, нейропептидов и других макромолекул (липидов), участвующих в образовании следов (энграмм) долговременной памяти. При этом возникшие ансамбли нейронов образуют пространственно-функциональные структуры со специфической архитектоникой.*

Вопрос о локализации стадии консолидации нельзя считать окончательно решенным. Имеются данные о преимущественной локализации этой стадии памяти в гиппокампе и височных долях.

Площадь, толщина и плотность пре-СМ и пост-СМ является показателем активно функционирующих синапсов. Изменение или нарушение пре- и пост-синаптических структур приводит к снижению или утрате передачи и закрепления поступающей информации. Все это свидетельствует о важнейшей роли синаптических образований в формировании памяти.

### **3 этап. Долговременная память.**

#### ***Стадия хранения долговременной памяти***

Длительность – годы, десятилетия и в течение всей жизни.

Данная стадия нейрологической памяти не чувствительна к ингибиторам биосинтеза белка, РНК и т.д. Это дает основание предполагать, что образование энграмм-кодов долговременной памяти завершено. Синаптические яды, ингибиторы энергетического обмена временно подавляют долговременную память на период от нескольких часов до суток и более. Следовательно, для хранения памяти необходима повышенная проводимость синапсов, входящих в состав тех ансамблей нейронов, которые образуются в период формирования долговременной памяти. При этом пространственно-функциональные структуры изменяются и перестраиваются аналогично синаптическим образованиям, т.е. не являются стабильными, неподвижными.

### **Роль РНК в формировании долговременной памяти**

Хиден был одним из первых исследователей, который в начале 60-х годов 20 века приступил к систематическому

изучению биохимических процессов, происходящих при тренировках и обучении животных. Он разработал метод разделения нейронов, а также усовершенствовал цитохимический метод определения РНК. Это позволило Хидену определить содержание РНК отдельно в нейронах и нейроглии. При обучении крыс он выявил различия в количестве отдельных азотистых оснований РНК - особенно между аденином и урацилом по сравнению с контрольными. При обучении наблюдается увеличение содержания аденина и одновременно уменьшение урацила в ядерной РНК нейронов и цитозина в нейроглии, в результате чего изменяется соотношение оснований, входящих в состав РНК. По мнению Хидена, это связано со структурными изменениями в молекуле РНК - т.е. в процессе обучения образуется специфическая РНК. Увеличение количества РНК и изменение ее нуклеотидного состава в период обучения, тренировок наиболее четко проявляется в гиппокампе, чем в других отделах головного мозга.

Введение фермента рибонуклеазы, расщепляющей РНК, до тренировок или в период их приводило к резкому ухудшению обучения этих животных. Если рибонуклеазу вводили сразу же после тренировки, то животные утрачивали приобретенные навыки.

### **Роль белков в формировании долговременной памяти**

При обучении животных в мозге обнаружено повышенное количество кислых белков, которые характеризовались более интенсивным обновлением, чем те же белки у контрольных животных.

Выявлено ускоренное включение меченных аминокислот в белки гиппокампа, коры больших полушарий, мозжечка, зрительного бугра при тренировке и обучении животных. Высказывается предположение о том, что формирование промежуточной стадии долговременной памяти происходит преимущественно в гиппокампе. Однако в этом процессе играют важную роль и другие отделы головного мозга.

Мур и Хиден показали, что в процессе обучения повышается биосинтез белка S-100. В некоторых участках

гиппокампа содержание белка S-100 увеличивается на 50%, а включение в него меченных аминокислот увеличивается в 2 - 3 раза. Одновременно наблюдается повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что способствует конформационным изменениям белка S-100. Основываясь на этих результатах Хиден выдвинул гипотезу о том, что во время обучения происходит функциональная дифференцировка нейронов в небольших участках гиппокампа благодаря обогащению их белками S-100 и увеличивается внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$ . Это не только вызывает конформационные изменения белка S-100, но и влияет на актиноподобные белки (нейрофибриллы), входящие в состав мембранных структур синаптических образований, а также на транспорт нейромедиаторов. Кроме того, происходящая при обучении дифференцировка нейронов облегчает узнавание аналогичных нейронов и тем самым способствует образованию ансамблей нейронов в виде пространственно-функциональных структур, имеющих специфическую архитектуру.

В процессе обучения в мозге увеличивается количество гликопротеинов в мембранах синаптических структур.

**Таким образом, биохимические представления о молекулярных механизмах долговременной памяти в основном базируются на следующих фактах:**

1. ускорение интенсивности метаболизма и биосинтеза белка и РНК;
2. нарушение долговременной памяти при ингибировании биосинтеза белка и РНК.

Что касается ДНК в формировании нейрологической памяти, то ее роль, по-видимому, заключается только в увеличении содержания РНК.

Стадия хранения долговременной памяти не чувствительна к ингибиторам синтеза РНК и белка. Следовательно, на этой стадии памяти не происходит интенсивного биосинтеза РНК и белка. Однако при введении синаптических ядов и ингибиторов энергетического обмена приобретенные животными навыки временно подавляются. То есть, для хранения памяти необходима повышенная проводимость синапсов, входящих в состав тех нейронов, в которых кодируется долговременная память. Образовавшиеся в период формирования долговременной памяти

пространственно-функциональные структуры не являются стабильными, неподвижными, а изменяются и перестраиваются.

### **Роль нейромедиаторов и других молекул в регуляции памяти**

Модификация синаптических процессов лежит в основе принципиальных механизмов формирования и хранения памяти. В этой связи важную роль в ее регуляции должен играть ключевой компонент синаптической передачи – нейромедиатор. К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал, касающийся значения нейромедиаторов в процессах памяти и обучения. Полученные результаты свидетельствуют о большой значимости основных медиаторов (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК) в этих процессах, хотя конкретные формы участия каждого медиатора, по-видимому, зависят от того, какой именно тип информации запоминается.

Так, хотя известно, что способность животных к обучению, в общем, положительно коррелирует с уровнем ацетилхолина и отрицательно – с активностью холинэстеразы в мозге, тем не менее, выработка одних навыков сопровождается активацией, а других – снижением активности этого фермента. В большинстве случаев, однако, ацетилхолин способствует выработке условных реакций. Показано, что снижение содержания ацетилхолина в мозге ингибиторами холинацетилазы нарушает обучение, а его повышение ускоряет выработку оборонительных навыков. В ряде исследований показано, что вещества, нарушающие обмен ацетилхолина, вызывают амнезию, а фармакологическая активация ацетилхолиновых рецепторов облегчает и ускоряет обучение и стимулирует извлечение следа из памяти.

В формировании памяти принимают участие и биогенные амины – норадреналин и серотонин. При выработке условных рефлексов с отрицательным (электролевым) подкреплением происходит активация норадренергической системы, а при положительном (пищевом) подкреплении скорость метаболизма норадреналина снижается. Серотонин, напротив, облегчает выработку навыков в условиях положительного подкрепления и

отрицательно воздействует на формирование оборонительной реакции. Таким образом, в процессе консолидации памяти серотонинергическая и норадреналинергическая системы являются своего рода антагонистами, и, нарушения, вызываемые избыточным накоплением серотонина, по-видимому, могут быть компенсированы активацией норадренергической системы.

По мнению Е.А. Громовой, существует реципрокность серотонина и норадреналина в регуляции консолидации следов памяти. Механизм их действия заключается в свойствах этих медиаторов пролонгировать многократную циркуляцию возбуждения в нейронных системах, связанных соответственно с положительным и отрицательным восприятием информации, что является необходимым для перехода нейродинамической фазы фиксации следа в фазу структурно-химических изменений.

Сведения, касающиеся участия дофамина в регуляции процессов памяти, неоднозначны. По некоторым данным, он, как и норадреналин, может стимулировать выработку условных реакций с отрицательным подкреплением. В работах Г. Маттиса было показано, что дофамин и его агонисты при инъекции в гиппокамп ускоряют выработку условной реакции в лабиринте с болевым подкреплением. Им же было показано, что этот медиатор стимулирует включение лейцина и фукозы в белки гиппокампа нейронов, а также снижает фосфорилирование белка В-50 и усиливает фосфорилирование фосфоинозитолдифосфата в клетках гиппокампа. Учитывая сказанное, есть основания считать, что дофамин участвует в регуляции синаптических процессов, связанных с фиксацией следов памяти.

Роль других медиаторов в регуляции процессов памяти изучена в меньшей степени. Из числа достаточно надежно установленных фактов можно указать на роль глутаминовой кислоты и на многочисленные данные, свидетельствующие о выраженном угнетающем влиянии на запоминание и обучение со стороны ГАМК.

Предположение, что следы памяти или выработанные навыки могут быть закодированы в структуре каких-то химических соединений и переносятся с этими соединениями от одного индивида к другому, возникло на рубеже 50-60-х годов 20 века после исследований Мак-Коннела, проведенных на червях

планариях. Безусловной реакцией планарии является сокращение тела в ответ на электроболовой раздражитель. После многократного сочетания такого воздействия со вспышкой света у червей вырабатывалась условная реакция на свет. Вслед за этим планарию разрезали на две половины и выжидали месяц, пока каждая половина не регенерирует до целой особи. После этого у всех регенерировавших таким образом планарий вновь вырабатывали ту же условную реакцию. При этом выяснилось, что для выработки реакции требуется время, в три раза меньшее, чем при первоначальном обучении, независимо от того, из какого конца – головного или хвостового – происходила регенерация. Результаты заставляли предполагать, что приобретенная условная реакция кодируется какими-то химическими веществами, которые могут храниться как в головной, так и в хвостовой части червя.

В дальнейших экспериментах была сделана попытка определить, какие именно химические соединения обуславливают перенос навыка. Оказалось, что если регенерация производится в растворе рибонуклеазы, ускорение выработки реакции происходит только у тех планарий, которые регенерируют из головного конца. Результаты этих экспериментов породили предположение, что переносчиком памяти является РНК. Однако дальнейшие исследования, выполненные на позвоночных животных, этого предположения не подтвердили.

Дальнейшие исследования были посвящены попытке выяснить химическую природу одного из таких переносчиков памяти. Еще в 1965 г. Г.Унгар предположил, что фактором переноса является не РНК, как считалось до того времени, а белок. В дальнейшем это предположение находило все большее экспериментальное подтверждение.

Тот же Г.Унгар в последующих работах использовал методику так называемого пассивного избегания, состоящую в том, что крысу (или мышь) помещают в камеру, состоящую из двух отсеков – темного и светлого. В соответствии со своими биологическими склонностями животное заходит в темный отсек, где получает удар током. Если это болевое подкрепление запоминается, то при последующих помещении в камеру животное избегает заходить в темный отсек. В опытах Г.Унгара

после устойчивой выработки условной реакции пассивного избегания у крыс выделяли мозг и различные его фракции вводили реципиентам-мышам, которых впоследствии тестировали по той же методике. В результате было показано, что мыши, получавшие экстракты мозга обученных крыс, с самого начала избегали заходить в темный отсек.

Исследователями было получено большое количество одинаково обученных животных, достаточное для того, чтобы выделить вещество, ответственное, как считалось, за перенос специфического навыка. Им оказался пептид, состоящий из 15 а.о. Он был назван скотофобин (вещество боязни темноты).

Впоследствии были выделены и другие пептиды, переносящие, как думали, определенные типы выработанных навыков. Однако детальные исследования показали, что получать чистые препараты, способные переносить закрепленные навыки, довольно затруднительно. Чем тщательнее производилась очистка выделяемой фракции, тем в меньшей степени осуществлялся перенос. Синтетический скотофобин, хотя в какой-то степени и вызывал у доноров боязнь темноты, но обладал значительно меньшей эффективностью, чем препараты, выделенные из мозга.

Таким образом, пока нет вполне строгих доказательств переноса энграммы с помощью специфических химических соединений, вырабатывающихся в мозге донора. Трудности экспериментального подтверждения переноса памяти связаны, в частности, с тем, что при выработке сложных поведенческих реакций может выделяться одновременно несколько факторов, каждый из которых обуславливает определенный компонент целостной реакции. Факторы эти могут взаимодействовать между собой достаточно сложным образом, усиливая или подавляя друг друга. В результате малейшие отклонения в экспериментальной процедуре могут приводить к неоднозначным результатам.

### **Химический перенос нейробиологической памяти с участием нейропептидов**

В последние годы показана возможность химической передачи “следов” (энграмм) памяти с участием специфических

нейропептидов, продуцируемых различными отделами головного мозга - гиппокампом, гипоталамо-гипофизарной системой и др. в процессе обучения (тренировки) животных.

### **Пептиды - коннекторы**

Выявлен целый ряд пептидов, так называемых пептидов-коннекторов, которые считают непосредственными детерминантами формирования определенных условных рефлексов и сложных навыков. Ряд исследователей считают, что пептиды-коннекторы, являются не детерминаторами памяти, а регуляторами некоторых специфических форм поведения животных.

Пептиды-коннекторы были выделены из мозга животных, тренированных к тому или иному навыку. При введении в мозг они сообщают необученному животному тот же навык.

**Наиболее изученными пептидами-коннекторами являются:**

#### **Амелитин**

Состоит из 6 аминокислот. Образуется в мозге белых крыс при привыкании к резкому звуку определенной частоты и продолжительности. После введения амелитина необученной крысе она не реагирует на резкий звук той же частоты и продолжительности.

#### **Скотофобин**

Состоит из 15 аминокислот. Образуется в мозге белых крыс при воспитании у них страха перед темной частью лабиринта. После его введения крысы, мыши, а также рыбы избегают темноты.

#### **Хромодиоксины**

Образуется в мозге золотых рыбок при выработке у них рефлексов избегания синей и зеленой стенки аквариума. Этот рефлекс передается необученным золотым рыбкам после введения им хромодиоксина. Их состав не установлен. Хромодиоксин “к зеленому цвету” расщепляется трипсином и химотрипсином, а хромодиоксин “к синему цвету” устойчив к трипсину и расщепляется химотрипсином.

## **Катабатмофобин**

Имеет м.м. 1700-1950.

Образуется в мозге белых крыс при формировании двигательного-оборонительного рефлекса избегания определенной последовательности движений.

Механизм действия пептидов-коннекторов пока не ясен. Высказывается предположение, что действие этих пептидов основано на специфическом связывании с определенными небольшими группами синапсов, надолго повышающем их проводимость (отсюда и термин пептиды-коннекторы).

Суммарное количество информации, воспринимаемое из внешнего мира органами чувств человека, в течение жизни выражается огромной величиной. Однако только незначительная часть информации в виде сенсорных раздражений поступает в мозг, кодируясь в нервные импульсы. А из поступающей информации, по-видимому, только 1% превращается в долговременную память.

## **Стадия воспроизведения (воспоминание) долговременной памяти**

Завершающим этапом нейробиологической памяти является воспроизведение долговременной памяти. Эта стадия играет особо важную роль для человека. Вся жизнь человека, включая и его интеллектуальную деятельность, теснейшим образом связана с актом воспроизведения долговременной памяти. Биохимические механизмы, участвующие в период стадии воспроизведения, не изучены. В настоящее время даже не ясно, какая часть хранящейся долговременной памяти воспроизводится.

Однако этот важнейший и решающий этап нейробиологической памяти в достаточной степени обоснован физиологически.

Интересно высказывание о памяти А.А. Ухтомского:

“Память есть способность нервного аппарата сохранять в себе следы прошлых впечатлений и действий. Память следует считать, как подвижный фонд, от которого отправляется, которым руководится и на котором строится текущая нервная

деятельность животного и человеческого сознания. Чем обширнее объем памяти и работоспособность памяти, тем дальновиднее организм в своей текущей деятельности и тем он осмотрительнее в своих реакциях”.

Память, оставаясь под порогом сознания, не является совершенно неподвижной и консервативной, она перестраивается, увязывается и складывается в новые комбинации, затем воспроизводится в сознании со значительными новообразованиями и изменениями. Что касается стадии воспроизведения, то она совершается с тем большей полнотой и ясностью, чем острее впечатлительность, пластичность нервного аппарата.

Суммируя изложенные представления о молекулярных механизмах памяти, можно сделать заключение, что основной нейрологической памятью является изменение проводимости в сети синапсов после многократного повторения подходящих к синаптическим терминалям импульсов. Поэтому события на молекулярном уровне, непосредственно связанные с запоминанием, разыгрываются в значительной мере в синапсе, но с обязательным привлечением других биохимических систем нейрона и, по всей вероятности, клеток глии.

Следует, однако, иметь в виду, что такие представления находятся, по мнению ряда исследователей, в противоречии с данными о возможности “научения” отдельного нейрона. В опытах с хорошо наблюдаемыми и всесторонне охарактеризованными нейронами моллюсков установлена возможность возникновения реакции нейрона на условный раздражитель. Раздражителем может служить, в частности, какое-либо вещество, подводимое к нейрону. После ряда одновременных воздействий этого вещества и фактора, который при всех условиях вызывает реакцию нейрона, оказывается возможным выработать реакцию клетки только на избранное вещество.

Таким образом, к настоящему времени не существует единой непротиворечивой теории, способной объяснить всю совокупность фактов, связанных с природой памяти. Проблема эта является чрезвычайно сложной и потребует еще своего переосмысления с позиций различных подходов. Однако

несомненный прогресс, наметившийся в последние годы в этой области, и широкий фронт проводящихся исследований позволяет ожидать в ближайшие годы существенных качественных сдвигов в расшифровке этих механизмов.

**На основании вышеизложенного, можно сделать несколько обобщений:**

1. Нейрологическая память – одно из основных свойств ЦНС, выражающееся в способности на короткое или длительное время сохранять и воспроизводить информацию.

2. Нейрологическая память обладает сложной системной организацией и не имеет строгой локализации в определенных участках мозга. По современным представлениям, следы памяти (энграммы) фиксируются в мозге в виде изменений состояния синаптического аппарата, в результате которых возникает предпочтительное проведение возбуждения по определенным нервным путям.

3. Основой нейрологической памяти является изменение проводимости в сети синапсов после повторения подходящих к ним импульсов. Молекулярные изменения, связанные с запоминанием, происходят в значительной мере в синапсе, но с обязательным привлечением других биохимических систем нейрона и, по всей вероятности, клеток глии.

4. После восприятия информации, в процессе ее запечатления и фиксации, в мозге протекает ряд последовательно сменяющихся нейрохимических процессов. На первых этапах, в стадии минимальной кратковременной памяти продолжительностью не более секунды, происходят изменения “быстрых” функций синапса, связанные с выбросом и сдвигом концентрации “классических” и пептидных медиаторов. В дальнейшем, в фазе относительно ограниченной во времени памяти, длящейся от нескольких секунд до нескольких суток, первоначальные синаптические процессы, связанные с изменениями концентрации ионов кальция или циклазными системами, могут вовлекать широкий спектр нейрохимических процессов, включающих изменения в составе и структуре

нейроспецифических белков, в частности изменения степени их фосфорилирования, а также модификацию синтеза РНК.

5. Для формирования пожизненной долговременной памяти необходим постоянный синтез новых биополимеров, который может быть осуществлен в случае устойчивых перестроек в функционировании участков генома. Последние могут происходить в результате либо структурных изменений ДНК, либо образования устойчивых циклов для постоянного синтеза репрессоров или дерепрессоров транскриптонов.

6. В механизмах формирования памяти принимают участие как “классические” медиаторы, так и большое число нейропептидов, выполняющих функции медиаторов и нейромодуляторов. Среди таких нейропептидов наиболее изучены вазопрессин и фрагменты АКТГ, введение которых в организм в небольших дозах значительно стимулирует процессы, связанные с запоминанием и извлечением информации из памяти. Существенно при этом, что влияние пептидных гормонов на память не связано с их собственно гормональными функциями.

7. Имеются сведения о том, что при обучении в мозге животных вырабатываются определенные олигопептиды, которые способны при введении необученным животным стимулировать у них выработку аналогичного навыка. Однако конкретные механизмы такого “транспорта памяти” пока не известны.

## ГЛАВА 14. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОНЕЙРОХИМИИ

### НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ШИЗОФРЕНИИ

Шизофрения – это группа тяжелых, обычно хронических, психических расстройств, проявляющихся в нарушении восприятия, мышления, эмоций и поведения.

О шизофрении говорят, как о группе болезней с тех пор как швейцарский психиатр Эйген Блейлер впервые предложил этот термин в 1908 г.

#### **Симптоматика шизофрении включает:**

1. Нарушение восприятия – больные слышат голоса, ощущают запах “ядовитого” газа и т.д.

2. Нарушение эмоций - смеются или плачут в неподходящих ситуациях, нередко с переходами из одной крайности в другую.

3. Расстройства мышления - в частности необычные ассоциации – вид автомобиля может напоминать чье-то лицо.

Поведение больных шизофренией в целом характеризуется в первую очередь ненормальным, искажённым восприятием, приводящим к ошибкам в суждениях о том, что реально, а что нет.

Однако конкретное течение болезни у разных лиц может быть весьма различным. У многих больных обнаруживается неспособность к концентрации внимания и логическому сопоставлению фактов. Больные шизофренией, как правило, не могут делать обобщения.

Непонятный клинический аспект лечения психических аномалий при шизофрении – их эпизодический характер. Некоторые больные шизофренией могут нормально вести себя и длительно работать, лишь изредка впадая в тяжелое состояние дезориентации.

Заболевание часто сопровождается бредом и галлюцинациями (слуховыми, зрительными и др.) и в ряде случаев – кататонией (кататоническое возбуждение или ступор).

При шизофрении кататоническое возбуждение принимает разные формы: больные пляшут, кривляются, принимают театральные позы, бессмысленно хохочут, гримасничают. Иногда внезапно возникает агрессивное поведение, когда больные вскакивают с места, бегут куда-то, разрушая все подряд и оказывая яростное сопротивление попыткам удержать их. Кататонический ступор, напротив, проявляется в обездвиженности в течение длительного времени, причем все мышцы напряжены.

Развитие болезни приводит к искажению или утрате социальных связей и нарушению поведения, из-за чего наступает заметная дезадаптация больных в обществе. Однако лица с медленным и слабо выраженным протеканием болезни способны сохранять социальные связи и даже заниматься высокопродуктивной профессиональной творческой деятельностью (например, художники, композиторы и др.). Протекание шизофрении непрерывное или приступообразное, причем перерывы между приступами по мере прогрессирования болезни постепенно сокращаются.

Специалисты различают несколько форм шизофрении по преобладающей симптоматике и особенностям развития заболевания. Кроме простой шизофрении (описано несколько ее разновидностей), довольно часто встречается параноидальная форма этого заболевания. Для нее характерно проявление в более позднем возрасте по сравнению с другими формами, а также медленное развитие, когда на протяжении многих лет (до 10 лет и более) имеют место лишь малозаметные нарушения поведения. Основным психопатологическим синдромом – галлюцинации (слуховые, обонятельные и др.), наличие бредовых идей и маний (бред преследования, воздействия, отравления и т.п.), патологическая раздражительность, переходящая в гнев.

Шизофрения - достаточно распространенное заболевание, она составляет более 50% всех поступающих в психиатрические больницы.

В США каждый год диагностируется более 300 тысяч новых случаев шизофрении.

Считают, что в мире насчитывается более, чем 30 млн. больных различными формами шизофрении, поражающей лиц

преимущественно молодого и зрелого возраста. Кроме того, как свидетельствуют данные многих психиатрических центров, на 1 случай явного заболевания шизофренией приходится примерно 3 скрытых, латентно протекающих.

До сих пор отсутствует единая гипотеза патогенеза шизофрении.

Сравнительно недавно в психиатрии сформировалось и выделилось в самостоятельную ветвь новое научное направление – биологическая психиатрия.

Первый конгресс по биологической психиатрии прошел в 1974 году в Буэнос-Айресе.

Несмотря на большое количество гипотез и мнений многие авторы приходят к признанию важной роли в развитии психотической симптоматики при шизофрении эндогенного токсикоза.

О происхождении этого токсикоза ведутся дискуссии – инфекция, вирус, нейропептиды, белковые и липопротеидные токсические субстанции, эндорфины, энкефалины и другие опиоиды.

Важное место в развитии шизофрении отводят наследственному фактору. Шансы заболеть шизофренией увеличиваются пропорционально степени родства с лицами, уже заболевшими ею.

У разнояйцевых близнецов шансы одного заболеть шизофренией, если болен другой, примерно в 3 раза меньше, чем у однояйцевых, но в 14 раз больше, чем для человека, не имеющего родственника-шизофреника. Для детей, у которых оба родителя шизофреники, вероятность заболеть также высока, как и в случае однояйцевых близнецов примерно 1 из 2.

Однако однояйцевые близнецы, полностью идентичные по всем своим наследственным биологическим свойствам, не всегда заболевают шизофренией.

Это указывает на то, что большую роль в развитии шизофрении играют и факторы окружающей среды – влияние семьи, друзей, стрессы и т.д.

Интенсивное изучение изменений биохимических показателей в мозге при шизофрении, сопоставление этих данных с результатами, полученными нейрофизиологами,

фармакологами, нейропатологами и другими специалистами, позволило представить основные биохимические механизмы развития данного заболевания. Установлено, что в основе шизофрении лежит нарушение работы медиаторных систем, в первую очередь катехоламинергической, сопровождающееся изменением концентрации нейромедиаторов в мозге, а также активацией минорных путей метаболизма медиаторов, которые приводят к образованию и накоплению в мозге веществ, имеющих психотропный эффект.

Наиболее яркие, характерные симптомы шизофрении связаны с изменением психоэмоциональных и двигательных реакций, в регуляции которых в ЦНС ведущую роль играют катехоламинергические и, особенно, дофаминергические системы. Многочисленные экспериментальные и клинические данные полностью подтверждают, что нарушение функционирования этих систем лежит в основе развития шизофрении. Так, при посмертном обследовании мозга больных шизофренией, умерших от несчастных случаев, найдено повышенное содержание дофамина, наиболее выраженные изменения обнаружены в левой миндалине и височной доле. Следует отметить, что попытки прижизненного определения уровня дофамина или его метаболита гомованилиновой кислоты спинномозговой жидкости и плазмы крови дают противоречивые результаты: в одних работах сообщается о повышении содержания этих соединений, а в других исследованиях изменений не найдено. Частично это может быть связано с трудностями оценки вклада периферических источников гомованилиновой кислоты в суммарное содержание этого метаболита.

Глубокое нарушение и патологическое усиление катехоламинергической, в первую очередь дофаминергической, передачи при шизофрении подтверждается целым рядом косвенных доказательств. Известно, что введение предшественника дофамина ДОФА или веществ, усиливающих высвобождение медиатора из пресинаптических окончаний (амфетамин), т.е. повышающих уровень нейромедиатора, вызывает иногда состояние, близкое по симптоматике к шизофрении; вначале развивается психомоторное возбуждение, а

затем наблюдаются монотонные стереотипные движения. Растительный аналог дофамина мескалин (триметоксифенилаланин) вызывает галлюцинации, сходные с шизофриническими. Специфический ингибитор дофаминергических рецепторов галоперидол нашел широкое применение в клинике как активное антипсихотропное средство.

При остром шизофреническом процессе отмечается накопление в крови дофамина (ДА) (увеличение на 250-300%) . Причем это преимущественно связанные формы ДА - т.к. они плохо метаболизируются и не выделяются с мочой. Связанный ДА в крови больных шизофренией находится в комплексе с низкомолекулярными соединениями (возможно пептидами), отсутствующими у здоровых людей. Эти комплексы обладают качественно новыми физико-химическими и биологическими свойствами, проникают через ГЭБ. Это подтверждается тем, что при введении в желудочки мозга комплекса (ДА + нейропептиды) возникает экспериментальный острый психоз.

Изменение обмена ДА при шизофрении, частично обусловленный нарушениями эндогенной опиатной системы, т.к. фармакологическое воздействие на эту систему позволяет нормализовать уровень ДА в крови, что сопровождается значительным улучшением состояния больных.

Наряду с дофаминергической и вообще катехоламинергическими системами при шизофрении претерпевают изменения активности и другие медиаторные системы, что усложняет симптоматику заболевания. Особого внимания заслуживает серотонинергическая система, поскольку серотонин участвует в осуществлении поведенческих и соматических функций, многие из которых нарушены при шизофрении. Первые гипотезы о вовлеченности серотонина в этиологию шизофрении основаны на психомиметическом эффекте галлюциногена LSD, который обладает свойствами агониста 5-НТ<sub>2А</sub>- и/или 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторов. Однако убедительным доказательством участия серотониновых рецепторов этого типа в патогенезе шизофрении такие наблюдения не могут быть, поскольку LSD и сходные по структуре индолалкиламины вызывают зрительные галлюцинации, относительно редкие при данном заболевании, и не провоцируют других симптомов болезни или когнитивных

дисфункций. Обсуждается также возможный вклад в этиологию шизофрении эндогенных метаболитов серотонина, обладающих психомиметическим эффектом, которые могут образовываться при активации минорного пути метаболизма медиатора.

Важным нарушением метаболизма при шизофрении считают расстройства метилирования метаболитов в нервных клетках. Это приводит к повышенному выходу из нейронов серотонина и триптофана, утечка которых стимулирует образование так называемого тараксеина, обладающего психотическим эффектом.

Показано, что дофаминовые и опиатные образования мозга структурно и функционально тесно связано. Опиатные рецепторы расположены в пресинаптических дофаминэргических окончаниях и таким образом могут регулировать ДА – нейромедиацию или коррелировать с ней.

Следует подчеркнуть, что сведения по патохимии нейромедиаторов при шизофрении далеко не однозначны – т.е. отмечается биологический полиморфизм.

У больных шизофренией в начальный период болезни в суточной моче увеличена концентрация адреналина, ДОФА и их метаболитов, а норадреналина и ДА – понижена. При хронической шизофрении концентрация адреналина в моче понижена.

Определенную роль играет при шизофрении дефект фермента распада катехоламинов – в частности МАО, который обнаруживается у многих больных шизофренией.

Происходит химическая модификация липидного микроокружения нейрональных рецепторов, определяющая их взаимодействие с эндогенными лигандами через специфическую белковую конформацию биомембран. Причем эта модификация липидного бислоя осуществляется посредством индукции процессов ПОЛ в мембране и существенно изменяет свойства рецепторов. У больных шизофренией в крови отмечается увеличение продуктов ПОЛ.

Таким образом, в основе развития шизофрении лежат резкие нарушения (усиление) функций катехоламинергических систем, в первую очередь дофаминергической. Они дополняются нарушениями со стороны других медиаторных систем мозга

(глутаматергической, ГАМК-ергической, пептидергической), что определяет многообразие симптомов и форм данного заболевания.

## **НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ**

Алкоголизм является одной из актуальных проблем современной медицины. Это определяется широкой распространенностью данного заболевания, его многочисленными отрицательными последствиями.

Среди тканей, особенно чувствительных к токсическому действию алкоголя, ЦНС занимает одно из первых мест. Причем, проблема алкоголь – мозг имеет несколько аспектов.

Во-первых, важная роль центральных механизмов в возникновении алкоголизма, их значение в первичных установочных реакциях на алкоголь, синдромах алкогольной мотивации и физической зависимости.

Во-вторых, целый комплекс церебральных нарушений при алкогольной интоксикации, нервно-психических расстройств на поздних стадиях заболевания.

Основу эмоциональных и психологических расстройств, вызываемых алкоголем, составляет нарушения нейромедиаторных механизмов мозга.

Огромный клинический и экспериментальный материал свидетельствует о значительных морфологических и функциональных изменениях, которые происходят в мозге при длительном потреблении алкоголя. Изучение мозга больных алкоголизмом методами рентгенокомпьютерной томографии и ядерного магнитного резонанса позволило зарегистрировать такие морфологические изменения, как уменьшение массы мозга, увеличение расстояния между бороздами, расширение желудочков мозга (более выраженное у пожилых больных). Некоторые авторы отмечают также уменьшение массы мамиллярных тел; эти данные интересны тем, что разрушение мамиллярных тел связывают с ослаблением кратковременной памяти и других когнитивных процессов, что часто наблюдается у алкоголиков.

Нейропсихологические исследования подтверждают характерное снижение когнитивных функций у больных алкоголизмом, которое проявляется в дефиците абстрактного мышления, трудностях при решении зрительно-пространственных задач, нарушениях концептуальных оценок, расстройствах памяти. При тяжелых формах алкоголизма у многих больных наблюдаются явные психоорганические нарушения в форме амнистических расстройств (синдром Корсакова) и алкогольной деменции. Для амнистических расстройств, связанных, по-видимому, с изменениями преимущественно в подкорковых структурах мозга, характерны нарушения оперативной и кратковременной памяти, некоторые изменения в поведении без нарушения сознания и общего снижения интеллекта. При алкогольной деменции резко снижаются интеллектуальные способности, нарушается память, абстрактное мышление и другие высшие функции мозга, что исследователи связывают с нарушениями в кортикальных структурах.

Нейропсихологические отклонения на ранних стадиях алкоголизма, которые проявляются в виде изменений характера речи и функции активного внимания, снижении отдельных видов памяти, не являются необратимыми и могут быть восстановлены в период ремиссии или при отказе от алкоголя.

### **Мозг – предпочтение алкоголя и наркотиков**

Влияние наркотиков, алкоголя, других ПАВ на организм человека, его жизнедеятельность и функции проявляется в различных направлениях. Во-первых, ПАВ специфически влияют на определенные системы и структуры мозга, вызывая, таким образом, развитие синдрома зависимости. Именно этот синдром является ведущим, стержневым в клинической картине наркологических заболеваний.

Как свидетельствуют современные научные факты, нейрофизиологические механизмы развития зависимости от ПАВ базируются в стволовых и лимбических структурах мозга, в тех его областях, где располагается так называемая система подкрепления. Эта система участвует в обеспечении регуляции

эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. В свое время было показано, что если при вживлении в данные «зоны» микроэлектродов животное получает возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно делает это безостановочно в течение длительного времени – вплоть до полного истощения. Несомненно, что психоактивные вещества, обладающие наркотическим потенциалом, т.е. способные привести к развитию зависимости, также воздействуют химическим путем на указанную систему подкрепления, активируя ее и влияя на метаболизм нейромедиаторов.

Результаты многочисленных исследований позволяют сделать заключение, что именно влияние ПАВ на нейрхимические процессы мозга являются основой развития синдрома зависимости. При этом следует отметить, что массивное воздействие наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрхимических систем мозга, однако далеко не все из этих нарушений имеют связь с развитием синдрома наркотической зависимости. Изучение механизмов действия психоактивных препаратов показало, что каждый из них имеет свой фармакологический спектр действия. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, имеется общее звено фармакологического действия – это характерное влияние на катехоламиную нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в «системе подкрепления».

Воздействие психоактивных веществ приводит к интенсивному выбросу из депо в этих отделах мозга нейромедиаторов из группы катехоламинов (КА), в первую очередь дофамина (ДА), а, следовательно – к значительно более сильному возбуждению системы подкрепления. Такое возбуждение нередко сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями. Свободные КА подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Часть свободного медиатора при помощи механизма обратного захвата возвращается в депо. Повторные приемы ПАВ приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточно выраженным возбуждением

системы подкрепления при поступлении «нормального» импульса. Психофизически у человека это выражается падением настроения, ощущением вялости, слабости, переживаниями скуки, эмоционального дискомфорта, депрессивными симптомами. Прием психоактивных веществ на этом фоне вновь вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением и т.д. Однако свободные КА вновь быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему падению уровня их содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и, соответственно, к стремлению вновь использовать наркотик. Этот «порочный круг» лежит в основе формирования психической зависимости от алкоголя и наркотических средств. Описанные механизмы являются ведущими, но они сопровождаются и многими другими расстройствами нейрохимических процессов, функций мозга и поведения.

При длительном употреблении алкоголя и наркотиков может развиваться дефицит нейромедиаторов, причем угрожающий жизнедеятельности организма. В качестве механизма компенсации этого явления выступают усиленный синтез катехоламинов и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы (МАО) и дофаминбетагидроксилазы, контролирующей превращение дофамина в норадреналин. Таким образом, стимулируемый очередным приемом ПАВ выброс КА и их ускоренное, избыточное разрушение сочетаются с компенсаторно усиленным синтезом этих нейромедиаторов. Происходит формирование ускоренного кругооборота КА. Теперь при прекращении приема наркотика, т.е. в период абстиненции, усиленное высвобождение катехоламинов из депо не происходит, но остается ускоренный их синтез. Вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (главным образом, в мозге) накапливается один из КА – дофамин. Именно этот процесс обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома: высокой тревожности, напряженности,

возбуждения, подъема артериального давления, ускорения пульса, появления других вегетативных расстройств, нарушения сна, возникновения психотических состояний и т.п.

Описанные выше изменения нейрохимических функций мозга являются основой формирования физической зависимости от психоактивных препаратов. Уровень дофамина в крови четко коррелирует с клинической тяжестью абстинентного синдрома ; превышение его исходных показателей в 2 раза сочетается с картиной тяжелого абстинентного синдрома, а при превышении в 3 раза, как правило, развивается острое психотическое состояние – алкогольный делирий.

В динамике ремиссии у больных со сформированной физической зависимостью наблюдаются типичные колебания уровня дофамина: в начальном ее периоде он несколько повышен, затем, как правило, остается ниже нормы. Очевидно, дефицит ДА в подкрепляющих структурах мозга является основой остающегося патологического влечения к наркотикам и алкоголю и высокой вероятности рецидива заболевания.

Важную роль в реализации действия наркотиков играют и другие биологически активные вещества – так называемые эндогенные опиаты пептидной и непептидной природы, участвующие в механизмах боли, в эмоциональных и мотивационных процессах, серотонинергическая и ГАМК-ергическая нейромедиаторные системы, холецистокинин и другие нейропептиды и т.д. Однако расстройства деятельности этих систем, как правило, не обнаруживают четкой корреляции с развитием синдрома зависимости, хотя они, несомненно, определяют некоторые симптомы заболевания. Необходимо также учитывать тесную функциональную связь всех нейрохимических систем мозга. Изменение деятельности одной из них неизбежно ведет к расстройству других. Именно поэтому для понимания патогенеза наркологических заболеваний важно выделить первоначальное, ведущее звено патологии. Следует отметить, что нарушения функций метаболической системы являются конечным, решающим звеном патогенеза, которое обуславливает основные проявления клинической картины зависимости от ПАВ. Скорее всего, ПАВ воздействуют на ДА нейромедиацию не непосредственно, а через другие системы,

которые могут быть различными при взаимодействии с различными ПАВ. В 80-х годах Davis была предложена концепция, согласно которой при использовании алкоголя в организме происходит конденсация продукта метаболизма этанола – ацетальдегида с избытком свободного ДА. В результате образуются опиатоподобные вещества (тетрагидроизохинолины, папаверолины и др.), которые влияют на опиатные рецепторы мозга. Таким образом, пути патогенеза алкоголизма и опишной наркомании сближаются.

Снижение концентрации серотонина установлено в ряде структур мозга хронических алкоголиков, а также в некоторых структурах мозга крыс, исходно предпочитающих этанол. В то же время надо подчеркнуть противоречивость сведений о роли серотонинергической системы. В одних исследованиях установлено, что препараты, влияющие на обратный захват серотонина из синаптической щели (например, ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин), снижают потребление алкоголя человеком и животными в условиях свободного выбора между алкоголем и водой. Аналогичное подавление влечения к алкоголю зафиксировано для веществ, стимулирующих синтез медиатора (5-гидрокситриптофан) или выброс его в синаптическую щель (апоморфин), а также для блокаторов обратного захвата и агонистов (бромкриптин, соли лития и др.).

Таким образом, накопленные к настоящему времени многочисленные данные, подчас весьма противоречивые, позволяют лишь в общих чертах раскрыть сложные механизмы формирования алкогольной зависимости. Алкогольную мотивацию и формирование зависимости исследователи связывают с гипофункцией ряда медиаторных систем (норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической, опиоидной) и возможным положительным подкреплением этих систем при приеме этанола. Небольшие дозы этанола стимулируют функции нейромедиаторных систем, в то время как хроническое потребление алкоголя истощает их и снижает чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов и опиоидных  $\mu$ -рецепторов. В формирование и поддержание зависимости от алкоголя вносят определенный вклад и изменения активности

основных ферментов метаболизма этанола —  
алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРКОМАНИЙ

Наркотики, как атрибут субкультуры соответствующих эпох, известны человечеству с незапамятных времен. Существуют археологические данные об использовании древними народами одурманивающих растительных средств как атрибута повседневной жизни и/или сакрального средства для общения с богами, душами умерших и т.д. Однако в современном мире культ наркотиков является предметом поклонения не всего общества, а отдельных членов социума, вовлеченных в немедицинское потребление наркотиков и их незаконный оборот. Вопрос борьбы с широким распространением разнообразных наркотиков и злоупотребления ими особенно остро встал в 20-м веке в связи с глобализацией всех аспектов жизни человечества. Это привело к созданию ряда международных организаций, целью которых является мониторинг наркоситуации в масштабе отдельных стран, континентов и всего мира.

Управление по наркотикам и преступности Организации Объединенных наций (УНП ООН; англ. UNODC:United Nations Office on Drugs and Crime) было основано в 1997 году в результате слияния Программы ООН по контролю за наркотиками и Центра по предотвращению международной преступности. УНП ООН является подразделением Организации Объединенных Наций, занимающимся борьбой с незаконным оборотом наркотиков, оружия, организованной преступностью, торговлей людьми и международным терроризмом. Штаб-квартира Управления располагается в Вене в Венском международном центре, наряду с МАГАТЭ и другими организациями. УНП ООН действует по всему миру через 21 региональных представительств, охватывающих 150 стран мира ([www.unodk.org](http://www.unodk.org)).

Согласно данным УНП ООН, опубликованным в последнем Всемирном докладе о наркотиках (*World Drug Report 2017*), в 2015 году примерно четверть миллиарда человек или 5% взрослого населения планеты употребляли запрещенные

наркотические вещества. Эти впечатляющие цифры включали как случайных эпизодических потребителей наркотиков, так и 29,5 млн. наркозависимых. Последняя когорта охватывала примерно 0,6% взрослого населения планеты. На масштабы вреда от потребления наркотиков указывает эпидемиологический показатель DALY (*disability-adjusted life year*), который рассчитывается как сумма потенциальных лет жизни, утраченных вследствие преждевременной смерти и/или нетрудоспособности. В 2015 году мировой показатель DALY для лиц, употреблявших наркотики составил 28 млн. лет, вследствие их инвалидизации и преждевременной смерти. При этом из всех потерянных лет жизни 17 млн. лет приходилось на расстройства вследствие употребления наркотиков. Кроме того, в ряде стран мира среди наркозависимых менее одного человека из шести обеспечиваются медицинской помощью вследствие ограниченного доступа к таким услугам.

В глобальном масштабе из всех наркотических средств наиболее распространенными являются каннабиноиды. Так, по оценкам УНП ООН, за 12 месяцев 2014 года препараты каннабиса употребляло примерно 183 млн. человек. Вторыми по распространенности в мире оказались психостимуляторы амфетаминового ряда с оценочной численностью потребителей 37 млн. человек, из которых 22 млн. употребляли «экстази». Оценочная численность потребителей наркотиков опиоидной группы (опиоидов) составила примерно 35 млн., из которых наиболее распространенными являлись полусинтетические опиаты, в основном – героин. В 2015 г. оценочная численность лиц, употребивших героин хотя бы раз в прошедшем году, составила примерно 18 млн. человек. В тоже время численность потребителей кокаина во всем мире оценивалась в пределах 17 млн. человек.

В плане вреда, наносимого здоровью, одной из наиболее опасных групп наркотиков являются наркотики опиоидной группы. Инъекционный путь введения опиоидов связан с риском передозировки с летальным или нелетальным исходом; риском заболевания вирусными инфекциями (такими, как ВИЧ или гепатит С) из-за практики употребления наркотиков путем инъекций. Помимо этого, группа потребителей этих ПАВ также

наиболее подвержена риску возникновения других сопутствующих соматических и психиатрических заболеваний.

Злоупотребление психоактивными веществами приводит к формированию множества патологий внутренних органов человека. Коморбидная соматическая патология часто становится причиной смерти лиц, длительное время употребляющих наркотики. Одним из основных органов-мишеней у наркопотребителей является печень, поскольку большинство наркотиков обладает гепатотоксическим действием. Наряду с вирусными гепатитами у потребителей опиатов, барбитуратов и летучих растворителей часто встречается хронический гепатит и цирроз печени токсической этиологии. Высокой гепатотоксичностью обладают наркотики, изготавливаемые из растительного сырья. Так, использование органических растворителей для экстракции опиата из маковой соломки, приводит к развитию цирроза печени уже через несколько лет. Поражение почек также является частым соматическим осложнением при употреблении опиатов. Длительный прием героина приводит к развитию нефротического синдрома и прогрессирующей почечной недостаточности.

Другой серьезной клинической проблемой являются поражения сердечно-сосудистой системы. Так, наибольшей кардиотоксичностью обладают амфетамины и кокаин, употребление которых может привести к внезапной смерти вследствие развития аритмии или инфаркта миокарда. Внутривенное введение наркотиков, особенно кустарно приготовленных, приводит к развитию постинфекционных флебитов, хронической бактериемии, бактериального эндокардита с последующим развитием поражения трехстворчатого клапана. Частым осложнением бактериального эндокардита является тромбоз сосудов мозга. Распространенность инфекционных осложнений объясняется антисанитарными условиями введения наркотиков, а также снижением клеточного и гуморального иммунитета. Употребление наркотиков инъекционным и ингаляционным путем приводит к патологии органов дыхания: гранулематозу, пневмонии, бронхиальной астме.

Распространенность сопутствующей психической патологии потребителей наркотиков значительно больше, чем среди общей популяции и составляет около 50%. Наиболее часто встречающимися психическими и поведенческими расстройствами среди наркопотребителей являются алкогольная зависимость, расстройства личности, депрессия, интеллектуально-мнестические расстройства. Коморбидная психическая патология может быть как причиной, так и следствием употребления наркотиков. В клинической практике часто встречаются случаи, когда диагнозы синдрома зависимости от ПАВ и расстройства личности устанавливаются одному и тому же пациенту. С помощью факторного анализа было показано, что каждый из этих диагнозов положительно коррелирует с двумя другими. Кроме непосредственного ущерба психике человека, пагубное пристрастие провоцирует комплекс социальных проблем, которые по принципу порочного круга увеличивают вероятность развития психопатологической симптоматики. По данным И.Н. Пятницкой расстройства психики при зависимости от наркотиков развиваются в соответствии с закономерностью течения хронического экзогенного процесса: этап снижения личности, этап психопатизации, этап деменции. Степень выраженности органического поражения мозга определяется видом наркотика и длительностью его употребления. У потребителей барбитуратов и летучих растворителей достаточно быстро формируется психоорганический синдром и органическое слабоумие.

Актуальной проблемой, сопутствующей инъекционному потреблению наркотиков, является заболеваемость парентеральными вирусными инфекциями. Известно, что заражение ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С (HBV и HCV), является основной причиной заболеваемости и смертности ПИН, в силу распространения среди них группового употребления наркотиков.

Вирусные гепатиты – частая причина развития цирроза печени и первичного рака печени, от которых умирает ежегодно в мире около 2 млн. человек. Этиологическая структура вирусных гепатитов у наркоманов разнообразна в разных странах, но в последнее время преобладают вирусные гепатиты С, Дельта и В. По данным Европейского центра по профилактике

болезней и контролю (European Centre for Disease Prevention and Control) в странах Европейского Союза к наиболее распространенным парентеральным инфекциям относятся инфекции, вызванные HCV и ВИЧ. В 2008 г. в странах Восточной Европы основным путем передачи ВИЧ-инфекции являлось инъекционное введение наркотиков, тогда как в центральных и западно-европейских странах преобладали гетеро-и гомосексуальный пути передачи.

Наркотики (галлюциногены, психотомиметики, психодислептики) относятся к большой группе психоактивных соединений. Для наркотиков характерна способность вызывать обратимые изменения в психике человека; даже в относительно небольших дозах они вызывают нарушения в эмоциональной, перцептивной, психической сферах. Длительность действия различных наркотиков составляет от нескольких минут до нескольких часов, иногда дольше, причем эффект может наступать уже через 5-7 мин. после введения препарата (например, морфина).

**К группе психоактивных соединений кроме наркотиков относятся и другие вещества:**

– транквилизаторы (анксиолитики) – вещества успокаивающие, снимающие чувство напряжения, беспокойства и страха (примером могут служить широко известный диазепам или седуксен, элениум и др.);

– нейролептики – препараты, подавляющие возбуждение (например, аминазин);

– аналептики – соединения, оказывающие антидепрессивное, возбуждающее действие (например, имипрамин, мапротилин и другие три- и тетрациклические антидепрессанты, а также ниаламид, трансамин и др.).

Под общим названием “наркотики” (психотомиметики) объединены достаточно разнородные соединения, отличающиеся по химическому строению, эффектам и др. До настоящего времени нет единой четкой классификации этих веществ,

удовлетворяющей всем критериям; чаще всего их группируют по химическому строению.

**К основным группам широко применяемых наркотических препаратов относятся:**

– индолалкиламины (буфотенин, псилоцин, ДМТ и др.) и эргопроизводные (например, LSD-25). Химическая структура этих соединений имеет определенное сходство со строением нейромедиатора серотонина;

– производные фенилэтиламина (амфетамин, мескалин, метамфетамин и др.), в структуре которых видно сходство со структурой норадреналина и дофамина;

– каннабиноиды;

– опиоиды (морфин, героин и др.);

– кокаин и сходные соединения;

– арилгексиламины.

Учитывая наиболее ярко проявляющиеся эффекты, наркотические вещества, независимо от их химического строения, можно подразделить на три группы. Представители первой группы (например, опиоиды и др.) вызывают торможение двигательной активности, состояние умиротворения и эйфории, яркие зрительные, слуховые и т.д. галюцинации. Вторая группа объединяет такие вещества, как каннабиноиды, ряд производных амфетамина, кокаин и др. Среди эффектов при использовании этих соединений на первый план выступает резкое усиление двигательной активности, повышается сексуальное влечение, в то же время галюцинации менее выражены, чем при действии наркотиков первой группы. К третьей группе относится ряд других наркотиков, для которых сложно выделить общие черты в их эффектах.

Обобщая сведения, имеющиеся в литературе, необходимо еще раз подчеркнуть, что в основе действия наркотических препаратов лежит их способность (в силу сходства химической структуры их молекул со структурой эндогенных лигандов различных рецепторов мозга) подменять естественные факторы в системе внутреннего подкрепления. Как известно, в ходе

эволюции в центральной нервной системе сформировалась достаточно сложная система так называемого внутреннего подкрепления (удовлетворения, вознаграждения), основной функцией которой является обобщение и передача информации о том, что вокруг и внутри организма “все в порядке”. Относительно просто устроенная у низших организмов, у млекопитающих и человека эта система значительно сложнее и включает ряд промежуточных звеньев. В работу системы внутреннего подкрепления вовлечены несколько нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов (систем).

Изучение деталей работы системы внутреннего подкрепления, выявление конкретных химических факторов, участвующих в реализации отдельных ее этапов, стало возможным в экспериментах с самовведением различных веществ в мозг. В этих опытах животное (чаще всего белые крысы) имеет возможность нажатием педали инъецировать себе в мозг через вживленные в определенные структуры микрокапилляры раствор испытуемого вещества. После ряда беспорядочных нажатий педалей животное очень скоро переходит к предпочтительному самовведению достаточно узкого круга соединений. Обращает на себя внимание тот факт, что в этих экспериментах животные часто переходят к длительному самостимулированию, в течение долгого времени многократно нажимая педаль, при этом они прекращают прием пищи, не реагируют на многие раздражители, в том числе на появление особей противоположного пола.

Подобные эксперименты позволили очертить круг соединений, которые можно отнести к факторам внутреннего подкрепления. В первую очередь среди них следует назвать опиоидные нейропептиды:  $\beta$ -эндорфин, энкефалины (главным образом, лей-энкефалин), а также нейротензин. Выявлены нейропептиды, обладающие противоположным эффектом, т.е. вызывающие отрицательные эмоции – неудовлетворенность, беспокойство и др. Это вазопрессин и, по некоторым данным, тиролиберин и меланостатин. В механизмах внутреннего подкрепления участвуют также биогенные амины; об этом свидетельствует наличие в мозге зон, расположенных по ходу норадренергических и серотонинергических путей, раздражение

которых (в экспериментах на животных или во время хирургических операций на человеке) вызывает ощущение удовольствия, удовлетворения.

Нейрохимики и нейрофизиологи рассматривают такие эксперименты как своеобразную модель наркомании. С этих позиций прием наркотиков позволяет достичь состояния наслаждения, удовольствия, удовлетворения, минуя все промежуточные этапы нормальных процессов, приводящих к выделению эндогенных факторов внутреннего подкрепления. Другими словами, организм получает удовольствие, не имея на это права.

Наиболее убедительным такое представление выглядит в случае экзогенных опиатов (морфина и его аналогов), которые взаимодействуют с теми же типами рецепторов, что и эндогенные опиоидные нейропептиды. В пользу этого говорит и тот факт, что широко употребляющееся в клинике средство снятия абстинентных состояний у наркоманов налоксон (и ряд близких по структуре производных) является специфическим блокатором опиатных рецепторов.

Подобным образом, по-видимому, действуют и психомиметики, сходные по своему химическому строению с биогенными аминами. Однако в отношении этих групп соединений пока еще остается множество невыясненных деталей. Кроме того, необходимо иметь в виду, что механизмы и химические факторы, участвующие в функционировании сложной системы внутреннего подкрепления, в настоящее время известны лишь частично.

О механизмах развития наркотической зависимости сейчас, к сожалению, можно говорить только в общих чертах. Исследователи полагают, что из-за регулярного взаимодействия рецепторов с несвойственными для них экзогенными лигандами может происходить структурная перестройка рецепторов, их модификация или изменение соотношения подтипов рецепторов, в результате чего они не могут нормально взаимодействовать со своими эндогенными лигандами. Кроме того, наркотические вещества, как правило, более стабильны и поступают в организм в количествах, существенно превышающих очень низкие концентрации эндогенных факторов внутреннего подкрепления.

Все это может привести к прекращению синтеза или образования в ходе процессинга из предшественников эндогенных факторов внутреннего подкрепления, что сопровождается глубокими изменениями хода нейрхимических процессов, искажениями системы внутреннего подкрепления, функционирование которой уже не может быть обеспечено нормальными эндогенными стимулами.

Очень важно, что наркотическая зависимость практически необратима и сохраняется обычно пожизненно. Из клинической практики известно, что если бывшие наркоманы возобновляют прием наркотиков даже после многолетнего перерыва, то симптомы наркомании в таких случаях появляются гораздо быстрее и они более выраженные, чем при первоначальном формировании зависимости. Эти наблюдения указывают на то, что в развитии патологии участвуют какие-то устойчивые биохимические процессы, сходные с теми, которые обеспечивают пожизненные формы памяти. В этом отношении логично допустить вовлеченность в формирование наркотической зависимости иммунных процессов.

## **БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)**

Заболевание, характеризующееся распадом высших корковых функций и ведущее к слабоумию в результате диффузной атрофии головного мозга.

Впервые описано баварским психиатром Алоисом Альцгеймером в 1907 г. Речь шла о больном, заболевшем в возрасте 51 года - возникло глубокое расстройство памяти на недавние события. В дальнейшем наблюдались нарушения ориентировки в пространстве, речевые расстройства и нарастающая утрата навыков. Постепенно развивалось тотальное слабоумие и через 4,5 года наступила смерть.

При вскрытии обнаружилось резко выраженная атрофия мозга – уменьшение его массы. Кроме того, в мозге обнаружили аномальные образования – скопления аморфного материала, получившее название сенильных бляшек и нейрофибриллярные клубки.

Вероятность развития этой болезни увеличивается с возрастом. Поэтому параллельно с улучшением состояния здоровья населения и увеличением числа положительных людей растет и число тех, у кого может возникнуть БА.

На сегодняшний день диагностика БА, опека и уход за больными обходится США более чем 80 млрд. долларов в год. И нет никакого лечения, которое бы остановило развитие болезни. Если в ближайшее время процент людей старше 70 лет удвоится – примерно с 10 до 20% - то число заболевших БА в США может достичь несколько миллионов человек.

Средний возраст начала заболевания 53-56 лет. Средняя продолжительность БА 9 лет. Женщины заболевают чаще в 3-5 раз.

Центральным местом в клинике БА являются прогрессирующие нарушения памяти, расстройства ориентировки в пространстве при сохранении сознания своей психической несостоятельности. Постепенно наступает полная психическая дезориентировка, причем аутопсихическая дезориентировка, может достигнуть степени неузнавания собственного изображения в зеркале.

При морфологическом изучении мозга больных БА выявлены диффузно разбросанные мелкие очаги, являющиеся результатом накопления специфической субстанции. Эта субстанция представляет собой белковый фрагмент, состоящий примерно из 40 аминокислот и который называют амилоидным  $\beta$ -белком. Этот белковый фрагмент образуется в результате ферментативного расщепления белка – предшественника гораздо больших размеров, который кодируется геном, расположенного у человека в хромосоме 21.

Отложения амилоида называют еще амилоидными или сенильными бляшками. Сенильная бляшка – это сложное, медленно образующееся соединение, для ее полного формирования нужны годы или даже десятилетия. Зрелая бляшка содержит сердцевину, состоящую из амилоидного  $\beta$ -белка, окружающее ее аномальные отростки нейронов и измененные глиальные клетки. В центре бляшки обычно находятся микроглиальные клетки, которые играют роль “мусорщиков” и способны реагировать на воспаление или разрушение нервной

ткани. Во внешней части бляшки располагаются реактивные астроциты, которые часто присутствуют в поврежденных участках мозга.

Наряду с сенильными бляшками ткань мозга при БА характеризуется варьирующим числом нейрофибриллярных клубков - плотных пучков аномальных белковых волокон в цитоплазме некоторых нейронов. Эти волокна представляют собой парные спиральные филаменты, состоящие не из амилоидного  $\beta$ -белка, а из модифицированной формы нормального белка нейронов.

Надо отметить, что амилоидные отложения и нейрофибриллярные клубки характерны не только для БА, а могут встречаться и при других хронических заболеваниях мозга человека. У большинства людей к 80 годам образуется хотя бы несколько сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, особенно в гиппокампе и других областях мозга, важных для памяти. Большей частью разница между нормальным старением мозга и БА скорее количественная, чем качественная.

Непременным симптомом БА является большое количество амилоидных бляшек в тех отделах мозга, которые важны для умственной деятельности.

Амилоидный  $\beta$ -белка является всего лишь небольшим фрагментом (40 аминокислот) – белка, состоящего из 695 аминокислот, который называют предшественником амилоидного  $\beta$ -белка.

$\beta$ -фрагмент занимает с 597 по 636-е аминокислотные остатки в белке предшественнике, причем 28 его аминокислотных остатков расположены снаружи от поверхности клеточной мембраны, а первые 12 аминокислот - в ее толще. В связи с этим возникает вопрос – каким образом фрагмент белка предшественника, который в норме прочно прикрепляет молекулу белка к клеточной мембране, появляется во внеклеточном пространстве в виде отложений амилоида? Как ферменты, расщепляющие белок предшественник, получают доступ к его трансмембранной части.

Интересным фактом оказалось и то, что ген, кодирующий первичную структуру белка-предшественника, расположен в

хромосоме 21. После этого стало понятно, почему у больных с синдромом Дауна, имеющих дополнительную копию хромосомы 21, обычно развиваются амилоидные отложения в относительно раннем возрасте.

Считают, что синдром, называемый БА, существует в различных формах и причиной его могут быть различные генетические нарушения - мутации в гене белка предшественника амилоидного  $\beta$ -белка. Они проявляются через общий механизм, который включает в себя усиленное отложение амилоидного  $\beta$ -белка.

Вполне вероятно, что факторы окружающей среды тоже оказывают влияние на возникновение БА. В пользу этого говорит то, что у однояйцевых близнецов симптомы заболевания могут проявляться в совершенно разном возрасте. Однако поиски факторов окружающей среды, инициирующих начало БА, пока остаются безуспешными.

Амилоидные отложения, в небольших количествах при БА обнаружены вне мозга – например в кровеносных сосудах, что указывает на определенный параллелизм между БА и системными амилоидозами, происхождение которых связано с кровеносной системой.

Не выяснено, какие типы клеток, нарабатывающие белок-предшественник, выделяют амилоидный  $\beta$ -белок. Наиболее вероятно, что это делают циркулирующие кровяные клетки (тромбоциты) и эндотелиальные клетки, выстилающие стенки кровеносных сосудов, хотя возможно также участие нейронов и глиальных клеток.

Этап созревания амилоидных бляшек сопровождаются биохимическими и структурными изменениями, в том числе утратой синапсов между нейронами, и как следствие снижение уровней ацетилхолина и других нейромедиаторов в ткани мозга.

**Характеризуя нейрохимические отклонения при БА можно выделить три основных типа изменений:**

1. Главные потери несут холинергические нейроны, от которых идут связи в коре.

2-3. Почти столь же обширны потери нейронов, посылающих к коре норадреналиновые и дофаминовые волокна.

Определенный вклад в “биохимическую картину” при БА, как и многих других нейродегенеративных заболеваниях, вносят нарушения в системах нейротрофических ростовых факторов и цитокинов. Обычно процессы дегенерации сопровождаются компенсаторным усилением образования нейротрофинов. Так, почти двукратное повышение уровня белка-предшественника фактора роста нервов (NGF) обнаружена в отделах мозга, наиболее пораженных при данном заболевании – в гиппокампе и париетальной коре, в то же время экспрессия высокоаффинных trkA-рецепторов нейротрофинов в этих отделах мозга заметно снижена. В результате в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов с БА повышено содержание фактора роста нервов по сравнению с количеством его у здоровых людей таких же возрастных групп. Эти изменения коррелируют с выраженностью деменции и, по мнению ряда авторов, могут служить маркерным признаком болезни Альцгеймера.

Данные о содержании еще одного нейротрофина – BDNF, противоречивы, что может быть объяснено разной стадией заболевания. В постмортальном материале установлено накопление этого нейротрофического фактора в гиппокампе и париетальной коре, соответствующее нейроморфологическим признакам поражения зон мозга. Напротив другие исследователи, обнаружившие снижение количества BDNF, подчеркивают значение недостаточности данного нейротрофина (особенно в холинергических структурах переднего мозга) в патогенезе болезни Альцгеймера.

Хотя клинические симптомы БА достаточно характерны, пока нет способов достоверной её прижизненной диагностики за исключением взятия кусочка мозговой ткани для гистологического исследования. Однако, подобную процедуру вряд ли можно считать оправданной, т. к. методов лечения этой патологии пока не существует.

**Исходя из имеющихся данных о молекулярных механизмах развития БА возможно несколько подходов для разработки способов коррекции:**

– блокировать доступ в головной мозг и его сосудистую систему белка-предшественника, приводящего к амилоидным нарушениям.

– ингибировать протеиназы, которые выделяют амилоидный  $\beta$ -белок из белка-предшественника

– задерживать созревание сенильных бляшек, тормозя образование амилоидных филаментов и т.д.

Еще один путь терапевтической стратегии основан на использовании противовоспалительных препаратов, которые могут влиять на процесс созревания амилоидных бляшек в результате активации микроглии, высвобождения цитокинов и т.д. Получены первые обнадеживающие результаты применения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые замедляют течение болезни Альцгеймера и ослабляют ее клинические симптомы. Перспективными представляются и иммунологические подходы к лечению болезни Альцгеймера. Установлено, что иммунизация животных к  $\beta$ -амилоиду в экспериментах с моделью болезни Альцгеймера подавляет проявление признаков заболевания.

## БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Заболевание впервые описано английским врачом Паркинсоном, который назвал его дрожащим параличом. Частота заболевания резко увеличивается с возрастом. Согласно статистическим данным паркинсонизм встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% более старшего возраста. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Клинические проявления паркинсонизма достаточно тяжелые – характерны гипо – и акинезия. Появляется своеобразная сгибательная поза: голова и туловище наклонены вперед, руки полусогнуты в локтевых, лучезапястных и фаланговых суставах. Темп производных движений с развитием заболевания постепенно замедляется, иногда довольно рано может наступить полная обездвиженность. Походка характеризуется медленными шаркающими шагами.

**Тремор** – характерный симптом для паркинсонизма. Это регулярные произвольные движения конечностей, лицевой мускулатуры, головы, нижней челюсти чаще в вертикальной

плоскости, более выраженное в покое, исчезающее при активных движениях.

Психические нарушения проявляются утратой инициативы, активности, сужением кругозора и интересов, резким понижением различных эмоциональных реакций, а также некоторой поверхностности и медлительности мышления. Наблюдается трудное активное переключение с одной мысли на другую, прилипчивость, вязкость, эгоцентризм.

### **Различают несколько клинических форм паркинсонизма:**

#### **1. Ригидно-брадикинетическая форма.**

Характеризуется повышением тонуса мышц, прогрессирующим замедлением активных движений вплоть до обездвиживания, развитием мышечных контрактур. Эта форма паркинсонизма наиболее неблагоприятная по течению.

#### **2. Дрожательно-ригидная форма.**

Характеризуется тремором конечностей, преимущественно их дистальных отделов, к которому с развитием заболевания присоединяется скованность произвольных движений.

#### **3. Дрожательная форма**

Характерно наличие постоянного или почти постоянного средне- и крупноамплитудного тремора конечностей, головы, языка, нижней челюсти. Тонус мышц нормальный или несколько повышен.

Основным патогенетическим звеном паркинсонизма является нарушение обмена катехоламинов (дофамина, ацетилхолина, норадреналина) в экстрапирамидной системе. Термином экстрапирамидная система обозначаются моторные пути, которые не проходят через пирамиды продолговатого мозга. Они оказывают регулирующее влияние на двигательные кольца обратной связи в спинном мозге, стволе, мозжечке, коре больших полушарий. Экстрапирамидная система состоит из следующих основных структур – хвостатого ядра, скорлупы чечевицеобразного ядра, бледного шара, субталамического ядра, черного вещества.

Дофамин выполняет самостоятельную медиаторную функцию в реализации двигательных актов. В норме

концентрация дофамина в базальных узлах во много раз превышает его содержание в других структурах нервной системы. Ацетилхолин является медиатором возбуждения между полосатым телом, бледным шаром и черным веществом. Дофамин является его антагонистом, действуя тормозяще. При поражении черного вещества и бледного шара снижается уровень дофамина в хвостатом ядре и скорлупе, нарушается пропорция между дофамином и норадреналином, возникает расстройство функций экстрапирамидной системы. В норме импульсация моделируется в сторону подавления хвостатого ядра, скорлупы, черного вещества и стимулирования бледного шара. При выключении функции черного вещества возникает блокада импульсов, поступающих из экстрапидных зон коры мозга и стриатума к передним рогам спинного мозга. В то же время к клеткам передних рогов поступают патологические импульсы из паллидума и черного вещества. В результате устанавливается циркуляция импульсов в системе  $\alpha$ - и гамма-мотонейронов спинного мозга с преобладанием  $\alpha$ -активности, что приводит к возникновению паллидарно-нигральной ригидности мышечных волокон и тремора – основных признаков паркинсонизма.

Твердо установленным фактором является связь болезни Паркинсона с недостаточностью дофаминэргической функции головного мозга. Химически это расстройство характеризуется значительным снижением содержания дофамина (ДА) и его метаболита – гомованилиновой к-ты, а также основного синтезируемого фермента – тирозингидроксилазы. При болезни Паркинсона отмечаются дегеративные изменения восходящего дофаминэргического пути, главной функцией которого является инициация и регуляция движений.

Кроме снижения уровня ДА в неостриатуме при паркинсонизме отмечается значительное его снижение в лимбической области. Это может обуславливать амнезию и эмоциональные расстройства, часто встречающиеся при болезни Паркинсона.

Однако вследствие увлечения гипотезой о роли дофаминэргической системы, гораздо меньше внимания

уделялось возможному значению других нейромедиаторов в возникновении болезни Паркинсона.

Используется благотворное действие L-ДОФА – устраняющего амнезию при паркинсонизме. Однако L-ДОФА является предшественником не только ДА, но и НА. Поэтому его клинические эффекты обусловлены стимуляцией не только дофаминовой, но и катехоламиновой системы мозга.

Успешное использование антихолинергических лекарственных препаратов при лечении паркинсонизма указывают на наличие реципрокного баланса между ДА и АХ в стриатуме. Дофаминергические входы в стриатум в норме тормозят его холинэргические нейроны. Нарушение дофаминергического входа при паркинсонизме вызывает гиперреактивность стриатной АХ-системы, что приводит к некоторым двигательным нарушениям, таким как тремор.

Наряду с ярко выраженным нарушением дофаминергической передачи в развитие патологии при болезни Паркинсона могут вносить свой вклад и изменения в других медиаторных системах. Прежде всего речь идет о холинэргической и серотонинэргической системах. Косвенными доказательствами возможного участия этих систем служат данные о том, что введение животным в стриатум серотонина вызывает тремор и ригидность; повышение уровня ацетилхолина и серотонина в стриатуме усиливает двигательные нарушения, характерные для паркинсонизма. Прием больными (или волонтерами) предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана приводит к усилению гипокинезии и гипертонуса мышц. На основании таких наблюдений Р. Хасслер предложил при оценке состояния больного учитывать “равновесие” нейромедиаторов:

[дофамин]

---

[серотонин, ацетилхолин]

Все факторы и воздействия, способствующие увеличению числителя этой дроби, улучшают состояние больного паркинсонизмом – снижается ригидность мышц, тремор,

акинезия. Напротив, факторы, увеличивающие знаменатель, способствуют углублению нарушений двигательной активности.

При паркинсонизме отмечены и выраженные изменения ГАМК-ергической системы: установлено замедление связывания [<sup>3</sup>H]-ГАМК с мембранами гиппокампа и черной субстанции. Поскольку L-ДОФА и другие антипаркинсонические препараты не возвращают данный показатель к норме, можно считать это доказательством того, что при болезни Паркинсона в нейронах черной субстанции происходит дегенерация дофаминергических окончаний, на пресинаптических мембранах которых локализованы ГАМК-рецепторы.

В последнее время исследователи обращают внимание и на роль нейропептидов в развитии паркинсонизма, которая подтверждается значительным снижением в мозге больных концентрации холецистокинина-8, тормозящего дофаминергическую передачу, и уменьшением количества мет-энкефалина, также участвующего в модуляции этой трансмиссии.

То есть к настоящему времени накопились данные о причастности других, кроме дофаминергической, нейромедиаторных систем в возникновении и развитии болезни Паркинсона. Однако в настоящее время невозможно дифференцировать патологию, являющуюся следствием заболевания, от патологии, являющейся первопричиной расстройств. При паркинсонизме действительно выражено повреждаются – стриатум, бледный шар, ствол мозга, чёрное в-во. **В то же время нейрохимические исследования показывают выраженное снижение концентрации других нейромедиаторов:**

- норадреналина
- серотонина
- ГАМК.

Кроме того, что возможно, более важно, снижена активность ферментов, участвующих в их синтезе.

Это дальше развивает представление по новым аспектам болезни Паркинсона.

Для лечения паркинсонизма широко используется предшественник дофамина ДОФА, хорошо проникающий (в отличие от медиатора) через ГЭБ. Препарат оказывает главным образом симптоматическое действие, облегчая состояние больных. Однако длительное введение больших количеств ДОФА (терапевтические дозы до 8 г в день) не только усиливает синтез дофамина в nigrostriatной системе, но и значительно стимулирует синтез всех катехоламинов во всех структурах мозга. Это, к сожалению, приводит к развитию симптомов, сходных с шизофренией, для которой характерна именно повышенная активность катехоламинергических медиаторных систем. Для того, чтобы избежать подобных осложнений, в настоящее время чаще применяются синтетические аналоги ДОФА, которые могут быть использованы в гораздо меньших количествах (леводопа).

Действия ряда весьма эффективных антипаркинсонических препаратов направлено на стимуляцию выброса дофамина в синаптическую щель и повышение аффинности рецепторов к медиатору (мидантан и др.) или ингибирование моноаминооксидазы (депренил и др. препараты). Кроме того, для облегчения состояния больных паркинсонизмом применяют также холинолитические препараты (например, циклодол).

В последние годы проверяются возможности принципиально нового подхода к лечению паркинсонизма, который заключается в пересадке способных к синтезу дофамина участков мозга из мезенцефалона человеческого плода (абортный материал, клетки культуры ткани) либо стволовых клеток в черную субстанцию или в другие участки nigrostriatной системы больного. Результаты первых серий подобных операций показывают перспективность данного метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Илюха В. А., Кяйвярйнен Е. И. Нейрохимия. – М.: Дрофа. – 2010. – 398 с.
2. Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Каразеева Е. П. Нейрохимия в таблицах и схемах. – М.: Изд-во «Экзамен». – 2007. – 143 с.
3. Нейрохимия. Под редакцией И. П. Ашмарина, П. В. Ступалова. – М., изд-во. Институт биомедицинской химии РАМН. – 1996. – 469с.
4. Николлс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж., Фукс П. А. От нейрона к мозгу. – Пер. с англ. – М.: Едиториал УРСС. – 2003. – 672 с.
5. Хухо Ф. Нейрохимия. – М., Мир. – 1990. – 383 с.
6. Нейрохимия. Под редакцией М. И. Прохоровой. – Л.: Изд-во ЛГУ. – 1979. – 271с.
7. Нейрохимия. Под редакцией А. А. Кричевский. – Ростов: Изд-во Ростовского ун-та. – 1977. – 224с.
8. Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней. – СПб.: Изд-во Санкт Петербургского ун-та. – 2004. – 198 с.
9. Доброхотова Т. А. Нейропсихиатрия. – М.: Бином. – 2006. – 304 с.
10. Цветанова Е. М. Ликворология. – Киев.: Здоровья. – 1986. – 371 с.
11. Бредбери М. Концепция гемато-энцефалического барьера. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.