



Міністерство Охорони Здоров'я України
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кафедра біоорганічної та біологічної хімії

Методичні рекомендації до вивчення теми

«Біохімія нервової тканини»

з дисципліни «Біологічна та біоорганічна хімія»

для студентів 2 курсу медичних факультетів, медико-психологічного, стоматологічного факультетів та факультету підготовки збройних сил України

Розробники:

Оберніхіна Н. В., к. хім. н., доцент кафедри біоорганічної та біологічної хімії
Національного медичного університету імені
О. О. Богомольця;

Михайлова А. Г., асистент кафедри біоорганічної та біологічної хімії
Національного медичного університету імені
О. О. Богомольця;

Прадій Т. П., асистент кафедри біоорганічної та біологічної хімії Національного
медичного університету імені О. О. Богомольця.

Санжур Т. С., асистент кафедри біоорганічної та біологічної хімії
Національного медичного університету імені
О. О. Богомольця;

Під редакцією *Гайової Л. В.*, д.мед.н., професора, завідувача кафедри
біоорганічної та біологічної хімії Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця.

Затверджено:

На засіданні циклової методичної комісії з медико-біологічних дисциплін
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця як Методичні
рекомендації до вивчення теми «Біохімія нервової тканини» з дисципліни
«Біологічна та біоорганічна хімія» для студентів 2 курсу медичних факультетів,
медико-психологічного факультету та факультету підготовки лікарів збройних сил
України, протокол № 4 від 11 лютого 2019 року.

На засіданні кафедри біоорганічної та біологічної хімії Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця як Методичні рекомендації до
вивчення теми «Біохімія нервової тканини» з дисципліни «Біологічна та
біоорганічна хімія» для студентів 2 курсу медичних факультетів, медико-
психологічного факультету та факультету підготовки лікарів збройних сил
України, протокол № 10 від 19 грудня 2018 року.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кафедра біоорганічної та біологічної хімії

БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ.

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
З БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

Методичні рекомендації складено для студентів 2-го курсу медичних,
медико-психологічного, стоматологічного факультетів та ФПЛЗСУ.

Київ - 2020

Тема: Дослідження особливостей хімічного складу та метаболізму нервової тканини.

Актуальність теми.

Клітини нервової тканини мають схожі риси з клітинами інших тканин, а також специфічні особливості, обумовлені характером функцій, які виконує нервова система в цілісному організмі. Розуміння молекулярних механізмів функціонування нервової системи, дослідження хімічного складу та обміну речовин в нормі та при патології дозволяє розробляти сучасні методи діагностики та лікування нервових хвороб.

Теоретичні питання.

1. Особливості біохімічного складу нервової тканини: хімічний склад головного мозку; білки, нейроспецифічні білки та ліпіди, мієлін; особливості амінокислотного складу мозку.

1.1. Білки нервової тканини.

1.2. Ліпіди нервової тканини.

1.3. Нуклеїнові кислоти нервової тканини.

2. Особливість метаболізму амінокислот нервової тканини: ГАМК - шунт.

3. Енергетичний обмін в головному мозку людини: значення аеробного окислення глюкози, зміни в умовах фізіологічного сну та наркозу.

4. Молекулярні основи біоелектричних процесів на мембранах нейронів.

5. Нейромедіатори: утворення, інактивація, участь у функціонуванні нервової системи. Рецептори для нейромедіаторів.

5.1. Пептидергічна система головного мозку. Опіодні пептиди (енкефалін, ендорфіни, динорфіни).

6. Біохімія механізмів нервово-психічних захворювань (шизофренія, алкоголізм, наркоманія, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона)

7. Нейрохімічні механізми дії психотропних препаратів (нейролептиків, антидепресантів, анксиолітиків, ноотропів).

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД.

1. Особливості біохімічного складу нервової тканини: хімічний склад головного мозку; білки, нейроспецифічні білки та ліпіди; особливості амінокислотного складу мозку.

За своїм складом та процесом метаболізму нервова тканина значно відрізняється від інших тканин. Центральна функціональна клітина нервової тканини – нейрон – пов'язана за допомогою дендритів та аксонів з такими ж клітинами та клітинами інших типів, наприклад з секреторними та м'язовими клітинами. Клітини розділені синаптичними щілинами. Зв'язок між клітинами здійснюється шляхом передачі сигналу. Сигнал проходить від нейрона по аксону до синапсу.

У синаптичну щілину виділяється речовина – медіатор. Медіатор входить у зв'язок з рецепторами на іншій стороні синаптичної щілини. Це забезпечує вивільнення сигналу і генерацію нового сигналу в клітині, що є акцептором. Нервова тканина забезпечує ряд специфічних функцій: керує роботою різних органів і систем, встановлює взаємозв'язок організму із зовнішнім середовищем і об'єднує всі частини організму в єдине ціле. Метаболізм сполук в головному мозку забезпечує високу ступінь автономії за відношенням до інших органів організму. Існує гематоенцефалічний бар'єр. Він має вибіркочу проникливість для різних метаболітів, що відіграє вирішальну роль в забезпеченні стабільності внутрішнього вмісту мозку, в тому числі, в підтримці іонного балансу та осмотичного тиску.

1.1 Білки головного мозку

Для нервової тканини характерний високий вміст білка. Білки складають близько 40% сухої маси мозку в білій речовині, а 55% – в сірій речовині. Серед білків нервової тканини виділяють прості та складні білки.

До простих відносяться:

- нейроальбуміни – прості, розчинні білки. У невеликій кількості зустрічаються білки, що з'єднуються з вуглеводами;
- нейроглобуліни – складають основну масу розчинних білків нервової тканини;
- основні (катионні) білки – гістони та деякі негістонові білки;
- нейросклеропротеїни – нерозчинні білки, які локалізуються переважно в білій речовині та виконують опорну функцію.

Значна частина білка у головному мозку знаходиться у вигляді ліпопротеїнів. Складні білки в нервовій тканині можна поділити на 6 класів: ліпопротеїни, протеоліпіди, фосфопротеїни, глікопротеїни, нуклеопротеїни, хромопротеїни. До найбільш поширених складних білків нервової тканини відносяться глікопротеїни і протеоліпіди. Таку класифікацію можна вважати умовною, так як в природній мозковій тканині часто зустрічаються більш складні надмолекулярні утворення, наприклад ліпонуклеопротеїни, ліпоглікопротеїни, ліпогліконуклеопротеїни. Ці складні білки беруть участь в різних процесах: транспорті іонів і метаболітів через мембрани, збудженні і гальмуванні нейронів. Основна маса складних білків в головному мозку представлена у вигляді **ліпопротеїнових комплексів**. Білки, що входять до складу ліпопротеїнів, відносяться в основному до глобулінової фракції і складають 70-75% від усіх глобулінів нервової тканини. Значна кількість протеоліпідів зосереджена в мієліні, незначна – в складі синаптичних мембран і везикул, мембран мітохондрій, цитоплазми і інших субклітинних структур.

Протеоліпіди нервової тканини стійкі до дії пепсину, трипсину та інших протеолітичних ферментів.

Фосфопротеїни у головному мозку складають близько 2% складних білків.

Глікопротеїни являють собою дуже різноманітну гетерогенну групу білків, які виконують специфічні функції. Вони є субстратами багатьох імунохімічних реакцій, що беруть участь в синаптичній передачі, розпізнаванні нейронів за функціональною ознакою, проведенні нервових імпульсів, в формуванні та зберіганні пам'яті. Глікопротеїни входять до складу складних надмолекулярних структур синаптичних мембран, субклітинних структур нейронів та нейроглії.

Білковий склад головного мозку включає білки з різними фізико-хімічними та функціональними властивостями. Ці білки – ферменти, регулятори (гормони, медіатори) та структурні білки.

У нервовій тканині містяться *нейроспецифічні білки*, які мають особливу будову та функції. Нейроспецифічні білки відіграють важливу роль в синаптичній передачі, зберіганні та переробці інформації, що надходить в мозок. За результатами цього вони беруть участь у формуванні вищих функцій головного мозку, таких як пам'ять та навчання. В наш час відомо *більше двох сотень* нейроспецифічних білків. Серед них білок S-100, білок 14-3-2, *білок β -APP*, *сімейство білків EF-руки (альбіндін)* і ряд інших. Нейроспецифічні білки зустрічаються в нейронах та гліальних клітинах, де присутні в різних субклітинних структурах. *Сімейство білків EF-руки (альбіндін)* - мають петлю з 12-14 амінокислот, що утворюють гніздо для іонів Ca^{2+} . Кількість таких «EF-рук» може коливатися від 2 до 6.

Білок S-100 складається з двох поліпептидних ланцюгів. До складу його поліпептидних ланцюгів входить велика кількість моноамінодикарбонових кислот (глутамат, аспартат). Білок S-100 присутній в білій та сірій речовині кори головного мозку, підкоркових утворень та спинному мозку. У великій кількості він міститься в гліальних клітинах

(астроцитах та олігодендроцитах). Цей білок має здатність зв'язувати катіони кальцію. При приєднанні Ca^{2+} білок змінює конформацію поліпептидного ланцюга, при цьому відкриваються іонні канали, за допомогою яких здійснюється трансмембранний перенос K^+ і Na^+ . Білок S-100 приймає участь у формуванні умовних рефлексів, його кількість підвищується під час процесів навчання і тренування, формування та збереження пам'яті.

У нервовій тканині міститься значне число кальмодуліну (до 60 мкм) – одного з важливих регуляторів і посередників ефектів Ca^{2+} . Функція кальмодуліну контролюється нейроспецифічними Ca^{2+} -зв'язуючими білками – Ca^{2+} -залежними фосфатазами *кальцінейрином* і *фосфомірестином*.

З числа багатьох глікопротеїнових білків що знаходяться на зовнішній поверхні нейронів особливу увагу привертає білок ***β -APP*** (β -amyloid precursor protein), який приймає участь у патогенезі хвороби Альцгеймера. Цей білок являється попередником пептиду β -амілоїду, який з'являється у надлишку на поверхні нейронів головного мозку. У здоровому організмі β -APP вміщує 695 амінокислотних залишків і фіксується в мембранах нейронів так, що його N-кінцевий фрагмент складається із 625-630 залишків, розміщених на поверхні клітини. Він бере участь в організації міжнейрональних контактів, особливо в області нервових терміналій. Частина білка, що виступає над поверхнею клітини, в нормі відщеплюється специфічними протеїназами, стимулює розвиток відростків і бере участь у формуванні пам'яті. При хворобі Альцгеймера відщеплюється більш короткий ланцюг амінокислотних залишків (600-610) так, що на поверхні нейронів залишається невеликий β -амілоїдний пептид.

Нейроспецифічні скоротливі і цитоскелетні білки входять до складу специфічних структур – мікротрубочок (нейротубул). Мікротрубочки та нейрофіламенти є важливими структурними утвореннями нервових клітин, що мають скелетні та скорочувальні властивості. Вони беруть участь в транспорті клітинних органел, нуклеїнових кислот, білків та інших

метаболітів по аксону від тіла нейрона до синаптичних закінчень, бере участь в русі метаболітів в різних субклітинних структурах тіла нейронів.

Основна маса білка, що знаходиться в складі мікротрубочок, приходить на долю нейротубуліну. Нейротубулін є димером, до його складу входять 2 субодиниці: α -тубулін і β -тубулін.

Це кислий білок, у його складі міститься близько 20% глютамінової та аспарагінової кислоти.

1.2. Ліпіди нервової системи.

Ліпіди нервової тканини є не тільки структурними компонентами, а й важливими учасниками функціональної активності. Загальні ліпіди складають (% від сухої маси тканини): в сірій речовині – 35%; в білій речовині – 61%, в мієліні – 80%. Особливістю хімічного складу головного мозку є перевага **полярних** (гідрофільних) складних ліпідів.

Особливість хімічного складу нервової тканини і головного мозку полягає у надзвичайно високому вмісті ліпідів різної хімічної структури. Велика частина ліпідів нервової тканини знаходиться в складі плазматичних і субклітинних мембранних нейронів і в мієлінових оболонках.

На частку основного представника стероїдів в нервовій тканині – *холестерину* – припадає близько 20% від сумарного вмісту ліпідів. У той же час в мозку дорослої людини відсутні ефіри холестерину, їх можна зустріти тільки в ділянках активної мієлінізації. Сам холестерин синтезується інтенсивно тільки в мозку, який розвивається. У мозку дорослої людини низька активність ОМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту синтезу холестерину.

У головному мозку практично відсутні триацилгліцерини. Характерним для хімічного складу ліпідів головного мозку є складні полярні ліпіди, фосфоліпіди, сфінголіпіди. Нервова тканина багата на сфінголіпіди.

Серед сфінголіпідів найбільш поширені *цереброзиди та гангліозиди*. Головний мозок містить лише галактоцереброзиди. До складу гангліозидів входить N-ацетілнейрамінова кислота (сіалова кислота), яка завдяки своєму негативному заряду має властивості зв'язувати іони металів і інші ліганди. Ці властивості пояснюють роль гангліозидів в функціонуванні рецепторів медіаторів, гормонів та інших біологічно активних речовин. Гангліозиди беруть участь в забезпеченні міжклітинних зв'язків. У дорослих майже всі цереброзиди (до 90%) знаходяться в мієлінових оболонках, а гангліозиди – в нейронах.

У структурі ліпідів мозку встановлено високий вміст жирних кислот. Основну масу їх складають пальмітинова 16:0, стеаринова 18:0, олеїнова 18:1 і арахідонова 20:4 кислоти. Ідентифіковано близько 40 індивідуальних жирних кислот, в тому числі поліненасичених, довголанцюгових та гідроксикислот, якими збагачені цереброзиди та сульфатиди.

Ліпіди нервової тканини забезпечують структурну, діелектричну, захисну, регуляторну функції.

Порушення у структурі, вмісті та метаболізмі ліпідів приводить до розвитку тяжких неврологічних проблем.

Таблиця 1. Вміст ліпідів різних класів у головному мозку (середнє значення, % від сухої маси тканини)

Фракція ліпідів	Сіра речовина	Біла речовина
Загальна кількість	35,1	61,2
Фосфоліпіди:	24,6	42,5
фосфогліцериди	18,6	22,8
сфінголіпіди (сфінгомієліни)	1,8	3,7
гліколіпіди (цереброзиди)	4,2	16,0
Холестерин	5,1	13,8

Ліпіди постійно оновлюються. Швидкість їх оновлення різна, але в цілому низька. Деякі ліпіди (наприклад: холестерин, цереброзиди, фосфатидилетаноламін, сфінгомієліни) оновлюються повільно – протягом місяців, навіть років. Виключення складають фосфатидилхолін та фосфатидилінозити (містять гліцерин, фосфат, спирт (інозит), жирні кислоти, що оновлюються дуже швидко (доба, тиждень). Синтез цереброзидів і гангліозидів відбувається з великою швидкістю у мозку, що розвивається в періоді мієлінізації.

Нервові волокна, що утворюються з аксонів нервових клітин, за своєю будовою можуть бути розділені на 2 типи: **мієлінові (м'які)** та **збіднені мієліном**. **Мієлінова речовина** – поняття морфологічне. По суті мієлін – це система, що утворюється багаторазовим нагромадженням мембранних клітин нейроглії навколо нервових відростків. Біла речовина мозку у вищих організмів більше ніж на 50% складається з мієліну, тому порушення у синтезі мієліну в онтогенезі або зміни в його структурі нервової системи призводить до важких невропатій.

За хімічним складом мієлінова речовина є складним білково-ліпідним комплексом. Білки складають від 25 до 30% маси сухої речовини мієлінової оболонки. На долю ліпідів припадає приблизно 70-75% від сухої маси білої речовини ЦНС людини; в мієліні спинного мозку ліпідів більше ніж білків. Серед ліпідів мієліну більшу частину (43%) складають фосфоліпіди; галактоліпіди та холестерин, представлені приблизно в рівному співвідношенні – 29% і 28% відповідно.

Галактоліпіди є специфічними маркерами мієліноутворюючих клітин. **Галактоцереброзид** – це головний гліколіпід мієліну. Оскільки галактоцереброзид не присутній в значних кількостях в інших мембранах, це, можливо, означає, що він грає важливу роль в процесі мієлінізації.

З віком відбувається зміна складу мієліну. Мієлін дорослої людини містить значно більшу кількість галактоліпідів і зменшену кількість лецитину в порівнянні з раннім віком. В цілому в процесі життя відбувається

поступове збільшення кількості низькомолекулярних ліпідів і паралельне зменшення вмісту високомолекулярних.

Основною функцією мієліну є *швидке проведення нервового імпульсу* по аксонах, які він оточує. Мембрани клітин, що формують мієлін, щільно стикаються, що забезпечує високий опір і малу ємність, забезпечуючи, таким чином, аксону *ефективну ізоляцію, запобігаючи подовженню поширення імпульсу*. Мієлін переривається тільки в області *перехватів Ранв'є*, які зустрічаються через правильні проміжки довжиною приблизно 1 мм. У зв'язку з тим, що іонні струми не можуть проходити крізь мієлін, вхід і вихід іонів здійснюється лише в області перехватів. Це веде до збільшення швидкості проведення нервового імпульсу. Таким чином, по мієлінізованих волокнах імпульс проводиться приблизно в 5-10 разів швидше, ніж по немієлінізованих.

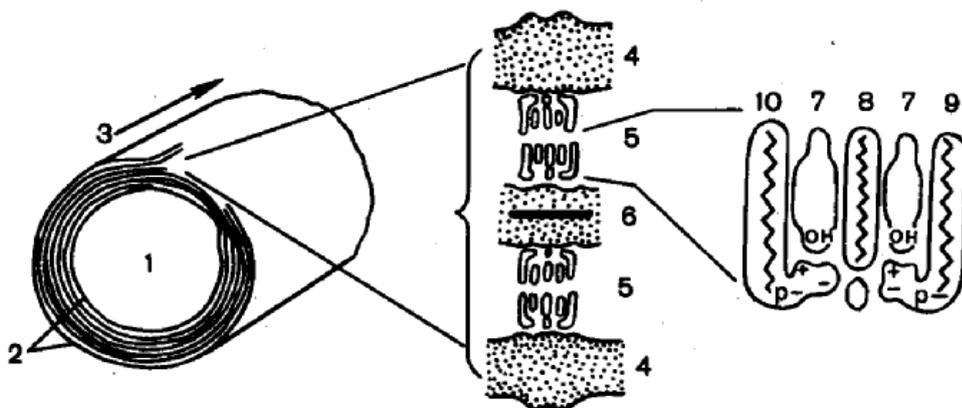


Рисунок 1. Молекулярна організація мієлінової оболонки (за Х.Хидену): 1 – аксон; 2 – мієлін; 3 – осі волокна; 4 – білок (зовнішній шар); 5 – ліпіди; 6 – білок (внутрішній шар); 7 – холестерин; 8 – цереброзид; 9 – сфінгомієлін; 10 – фосфатидилсерин; немієлізовані ділянки – перехвати Ранв'є.

В якості *маркера руйнування мієліну* застосовується основний білок мієліну (ОБМ).

Основний білок мієліну – це один з головних компонентів внутрішнього шару оболонки мієліну. При демієлінізації ОБМ його

фрагменти надходять у спинномозкову рідину і тому можуть бути використані в якості клініко-лабораторного маркера руйнування мієліну.

Підвищення ОБМ спостерігається при розсіяному склерозі, інсульті, деяких енцефалопатіях та енцефалітах.

1.3. Нуклеїнові кислоти

Нервові клітини не поділяються, це означає, що не відбувається синтез ДНК. Однак, вміст РНК у них найвищий в порівнянні з клітинами інших тканин організму. Швидкість синтезу РНК також дуже велика. У клітинах нервових тканин не можуть синтезуватись піримідини (в нервовій тканині відсутній фермент карбамоїлфосфатсинтетаза). Піримідини обов'язково повинні надходити з крові, гематоенцефалічний бар'єр для них проникливий. Гематоенцефалічний бар'єр легко проникливий і для пуринових мононуклеотидів, але на відміну від піримідинових, вони можуть синтезуватись у нервовій тканині. У нервовій тканині, так само, як і в інших, нуклеїнові кислоти забезпечують зберігання та передачу генетичної інформації та її реалізацію при синтезі клітинних білків.

2. Особливості метаболізму амінокислот нервової тканини: роль системи глутамінової кислоти; ГАМК - шунт.

У клітинах головного мозку відбувається активний метаболізм амінокислот. Концентрація амінокислот у мозку майже у 8 разів вища за концентрацію у плазмі крові та печінці. Особливо високий рівень глутамату (5-10 мМ) і аспартату (1-3мМ). Ці амінокислоти утворюються в реакціях трансамінування з проміжних метаболітів цитратного циклу, α -кетоглутарату та оксалоацетату. У тканинах мозку інтенсивно проходять метаболічні перетворення амінокислот – окисне дезамінування, трансамінування. Для нормального функціонування головного мозку є реакція декарбоксилування

глутамату, в результаті якої утворюється γ -аміномасляна кислота (ГАМК). Глутамінова кислота пов'язана великою кількістю реакцій з проміжними метаболітами ЦТК. (рис. 2). В екстремальній для організму ситуації, при великому дефіциті енергії - тривала нестача кисню, надмірне нервово-психічне перенапруження, фізичне перевантаження, висока або низька температура, важка інфекція, в головному мозку глутамінова кислота перетворюється в ГАМК, а в мітохондріях через янтарний напівальдегід перетворюється на сукцинат, який надає додаткову енергію. Ці перетворення називаються ГАМК-шунтом. ГАМК-шунт – альтернативний варіант ЦТК, характерний виключно для клітин нервової тканини.

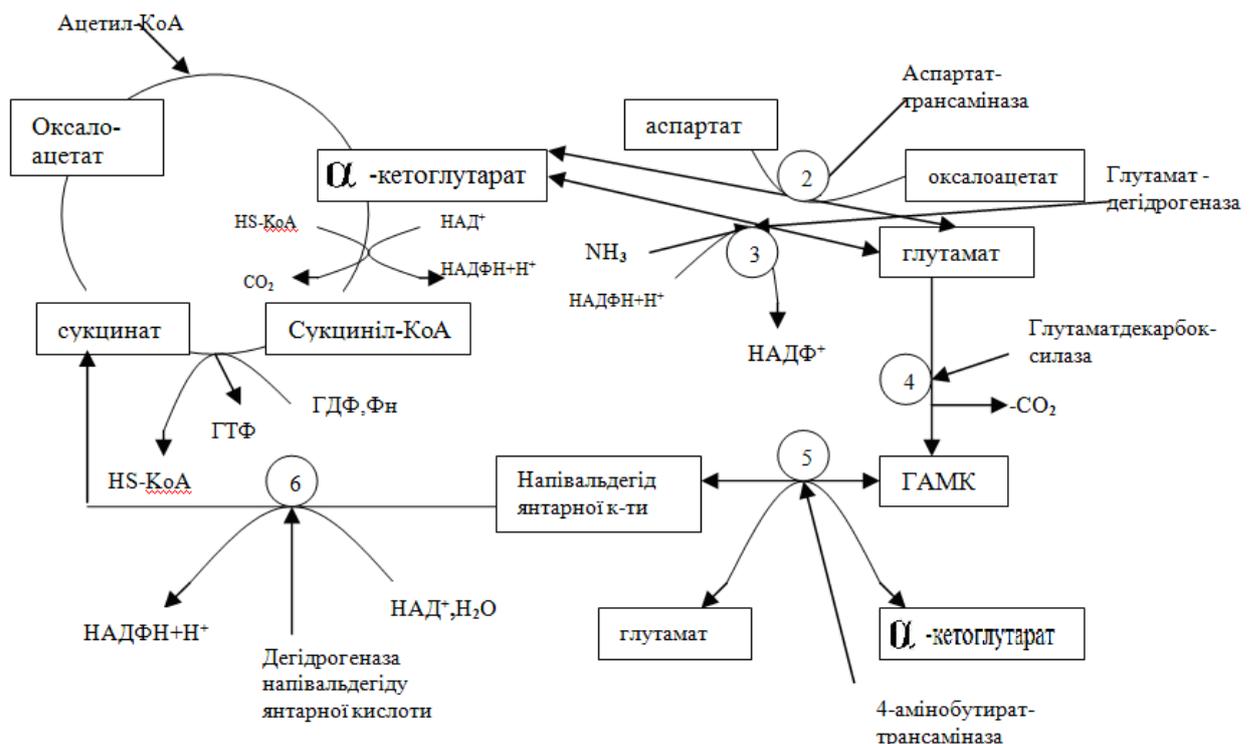


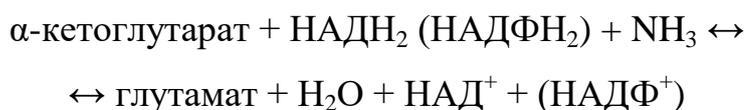
Рисунок 2. Метаболізм глутамату

Таким чином, особливістю метаболізму глутамату в нервовій тканині є його тісний зв'язок з інтенсивним функціонуванням ЦТК. Це дозволяє вважати його альтернативним продуктом енергетичного метаболізму, тобто він виконує енергетичну функцію. Основний енергетичний субстрат мозку – глюкоза – швидко перетворюється в амінокислоти. Вже через 30 хв. після

ін'єкції міченої глюкози більше її 70% приходить на долю глутамату і його похідних. Це означає, що енергетичним субстратом мозку є не тільки глюкоза, а й глутамат.

Деякі амінокислоти, наприклад гліцин, аспартат, глутамат, ГАМК, таурин виконують функцію нейромедіаторів (див. розділ «Нейромедіатори»). Вони зберігаються в синапсах і виділяються при надходженні нервового імпульсу. В периферичних нервах людини вміст глутамату, глутаміну, N-ацетиласпартату значно менший ніж в мозку, а ГАМК повністю відсутня. Цьому сприяє дуже швидке взаємоперетворення глутамату і α -кетоглутарату в ЦНС. Безпосереднім попередником для синтезу глутамату в мозку є α -кетоглутарова кислота, яка здатна перетворюватись на глутамат шляхом прямого відновного амінування за участю глутаматдегідрогенази або шляхом трансамінування.

Глутаматдегідрогеназа каталізує наступну реакцію:



Глутаматдегідрогеназа – алостеричний фермент, його активність ретельно регулюється. Алостеричними інгібіторами ферменту є АТФ, ГТФ і $\text{НАДН} + \text{H}^+$, а активатором є АДФ. Амінування α -кетоглутарової кислоти вільним аміаком важливо в механізмах знешкодження аміаку і дозволяє використовувати азот аміаку для синтезу амінокислот.

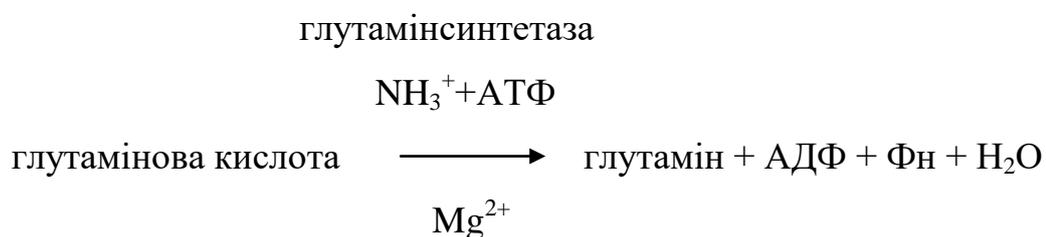
Таким чином, у головному мозку глутаматдегідрогеназна реакція бере участь не стільки в окисненні глутамату, скільки в синтезі його з α -кетоглутарату. Основний шлях окислення глутамату мозку є реакція трансамінування. У мітохондріях мозку до 90% глутамату трансамінується з утворенням аспартату. Аспартатамінотрансфераза – фермент, який каталізує трансамінування глутамату з оксалоацетатом, є найбільш потужною трансаміназою головного мозку. Виділено два ізоферменти аспартатамінотрасферази, які локалізуються в мітохондріях і цитоплазмі.

Мітохондріальний фермент пов'язаний із функціонуванням ЦТК, цитоплазматичний визначає інтенсивність глюконеогенезу.

Глутамат приймає участь у *реакціях дезамінування* інших амінокислот, так як в організмі є колектором усіх амінокислотних аміногруп. В подальшому він підлягає окисному дезамінуванню з утворенням аміаку та α -кетоглутарової кислоти.

Основним шляхом знешкодження аміаку в ЦНС, є глутамінсинтетазна реакція.

Глутамінсинтетаза каталізує реакцію:



Цей фермент в мозку людини становить 0,2% від загального білка мозку. У фізіологічних умовах, коли є достатній рівень АТФ, глутамінсинтетазна реакція спрямована в бік зв'язування аміаку. Утворення глутаміну є важливим механізмом детоксикації амонію, до якого мозок дуже чутливий, і накопичення якого шкідливо для ЦНС. Дезамінування глутаміну каталізується глутаміназою – ферментом, який локалізований в мітохондріях нейронів. Активність цього ферменту в головному мозку невелика, продукти реакції – глутамінова кислота і амоній – гальмують активність ферменту.

Важливою функцією глутамату є участь в біосинтезі білків і біологічно активних пептидів, зокрема, глутатіону – одного з компонентів антиоксидантної системи організму.

3. Особливість енергетичного обміну в головному мозку.

Функціонування головного мозку спряжене із використанням значної кількості енергії. Найбільш високу потребу в ній відчують АТФ-залежні процеси, які пов'язані з функціонуванням транспортних Na^+/K^+ -АТФ-аз

(Na^+/K^+ -«насос») на нейрональних мембранах. Вони використовують до 70% АТФ, яка утворюється в нервових клітинах. Енергетичне забезпечення клітин головного мозку спряжено з аеробними процесами. Мозок потребує надходження великої кількості кисню. Хоча його маса становить лише 2% від маси тіла, він споживає близько 20% усього кисню, що поступає в організм. Підвищення функціональної активності мозку супроводжується збільшенням швидкості споживання кисню.

Основний шлях отримання енергії – аеробне окислення глюкози. Глюкоза є майже єдиним енергетичним субстратом, що надходить в нервову тканину і може бути використана її клітинами для утворення АТФ. Проникнення глюкози в головний мозок не залежить від дії інсуліну, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Вплив інсуліну виявляється лише в периферичних нервах.

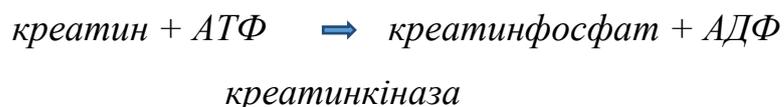
Постійне та безперервне надходження глюкози у мозок є необхідною умовою енергетичного забезпечення нервових клітин. Жорстка залежність від надходження глюкози зумовлена тим, що вміст глікогену в нервовій тканині низький (0,1% від маси мозку) і не може забезпечити мозок енергією навіть на короткий час.

У нервовій тканині глюкоза окислюється і анаеробним шляхом. Це підтверджується постійною присутністю в нормальних умовах у мозку певної кількості лактату. Анаеробний гліколіз має важливе значення, забезпечуючи нервові клітини енергією в несприятливих гіпоксичних умовах.

При тривалому голодуванні, важких формах діабету, тиреотоксикозі збільшується використання в тканині головного мозку кетонових тіл в якості джерела ацетил-КоА з подальшою утилізацією в ЦТК.

Іншим макроергічним фосфатом нервової тканини є креатинфосфат. Його концентрація вдвічі вища за АТФ. Вважається, що креатинфосфат і його метаболіт креатин формують своєрідний енергетичний буфер в нервових клітинах, який дозволяє в деяких ситуаціях стабілізувати рівень

АТФ. Це пов'язано з тим, що креатинфосфат може переносити свою макроергічну фосфатну групу на АДФ в креатинкіназній реакції:



У нервових клітинах існує кілька ізоферментів креатинкінази. Всі вони беруть участь в перенесенні АТФ від місця його синтезу в мітохондріях до місця активного використання в нейрональній мембрані. Ця система транспорту енергії нагадує таку саму у м'язових клітинах. Її існування дозволяє більш ефективно використовувати АТФ в нейронах для забезпечення електрофізіологічних процесів на нейрональних мембранах, пов'язаних з функціонуванням мембранотранспортних АТФаз. У нервовій тканині присутній тканиноспецифічний ізофермент креатинкінази – ВВ-креатинкіназа. При ураженнях мозку (геморагічних інсультах і травмах мозку) його вміст у крові і спинномозковій рідині суттєво зростає.

4. Молекулярні основи біоелектричних процесів на мембранах нейронів.

Важливу роль у функціонуванні нейронів відіграють процеси аксонного транспорту, який здійснює зв'язок між тілом і нервовими закінченнями. Аксонний транспорт буває трьох типів: – **антероградний** – забезпечує доставку білків. Це повільний тип транспорту, його швидкість становить 1-4 мм / добу. **Ретроградний** – забезпечує доставку ферментів, ліпідів, медіаторів. Такий тип транспорту є швидким (200-400 мм / добу). **Проміжний** тип аксонного транспорту забезпечує мітохондрії зі швидкістю 15-20 мм / добу.

Проведення імпульсу. Нервові клітини приймають, проводять та передають електричні сигнали (нервові імпульси), природа яких полягає в зміні електричного потенціалу на плазматичній мембрані нейрону в результаті переходу іонів Na^+ і K^+ через мембранні канали. Концентрація іонів K^+ всередині клітини в 20-40 разів вища ніж ззовні, а концентрація іонів

Na^+ в 10- 20 разів більша поза мембраною, ніж усередині клітини. K^+-Na^+ -помпа за рахунок АТФ регулює вихід K^+ назовні і надходження Na^+ всередину. Тому, навіть в стані спокою зберігається потенціал спокою -70 мВ. Збудження викликає різке короточасне збільшення проникнення Na^+ і K^+ в протилежних напрямках. Відбувається деполяризація мембрани, яка змінюється на реполяризацію.

Таким чином, потенціал спокою, рівний -70 мВ змінюється на потенціал дії $+50$ мВ. Слідова гіперполяризація пов'язана із закриттям калієвих каналів, більш повільних, ніж натрієвих. Тобто, така ситуація веде до утворення потенціалу дії, який виникає в області *перехватів Ранв'є* стрибкоподібно, і тому імпульс в мієлінізованих волокнах поширюється швидко. Після проведення імпульсу потенціал мембрани відновлюється. Регулює процес K^+-Na^+ -АТФ-аза. Нейротоксини паралізують ферменти або білки каналів, що робить неможливим проведення імпульсів на м'язи і викликає знерухомлення.

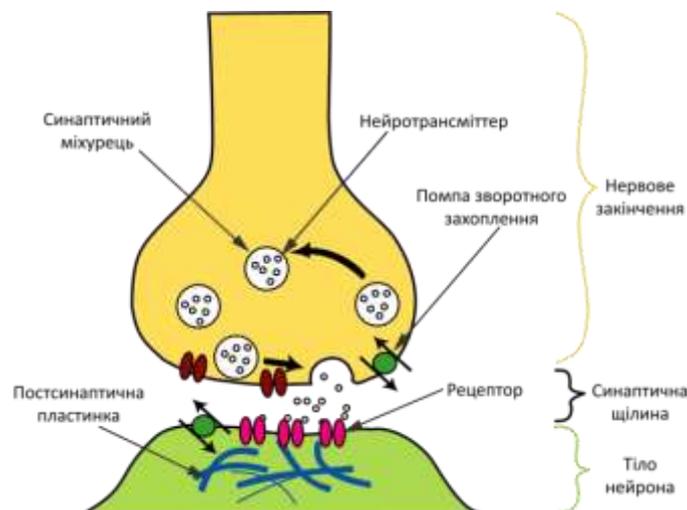


Рисунок 3. Основні елементи синапса.

Синаптична передача відбувається за участю нейромедіаторів (рис. 3). У синапсі потенціал дії викликає деполяризацію пресинаптичної мембрани з наступним вивільненням в синаптичну щілину нейромедіатора, який дифундує до постсинаптичної мембрани іншої клітини, де взаємодіє із

специфічним рецептором. Це викликає деполяризацію або гіперполяризацію постсинаптичної мембрани і призводить до збудження або гальмування. Медіатор інактивується шляхом ферментативної реакції або зворотнім поглинанням пресинаптичною мембраною. Отже, електричний сигнал трансформується в хімічний, і, навпаки, хімічний сигнал – в електричний.

5. Нейромедіатори.

Нейромедіатори (нейротрансмітери) – речовини, які забезпечують передачу імпульсів в нервовій системі з одного нейрона на інший або з нейрона на ефektorні органи. Завдяки медіаторам мільйони нейронів мозку зв'язані в єдину систему.

Нейромедіатори - характеризуються такими ознаками:

- Накопичуються в пресинаптичній структурі в достатній концентрації.
- Звільнюються при передачі імпульсу.
- Викликають після зв'язування з постсинаптичною мембраною зміну швидкості метаболічних процесів і виникнення електричного імпульсу.
- Містять систему для інактивації або транспортну систему для видалення з синапсу, що мають до них високу спорідненість.

Їх синтез відбувається в тілі нейронів, а накопичення – в особливих везикулах, які поступово переміщуються за участю систем нейрофіламентів і нейротрубочок до кінчиків аксонів.

За хімічною природою нейромедіатори поділяють на такі сполуки:

- ацетилхолін,
- моноаміни (кетохоламіни - норадреналін, дофамін), серотонін;
- амінокислоти та їх похідні (γ-аміномасляна кислота - ГАМК, гліцин, глутамат, аспартат);
- пептиди - нейропептиди (ендорфіни, енкефаліни).

Медіаторні функції в нервовій системі можуть також виконати:

- пролін,

- таурин,
- β-аланін,
- аденозин,
- простагландини.

За дією на функції організму нейромедіатори можна розділити на дві категорії – *збуджуючі* і *гальмівні*. Деякі нейротрансмітери можуть здійснювати обидві ці функції (ацетилхолін і дофамін). Збуджуючі медіатори керують основними функціями організму, в тому числі процесами мислення, реакцією боротьби або втечі, моторними рухами і вищим мисленням. Фізіологічно збуджуючі нейротрансмітери діють як природні стимулятори організму, в цілому підвищують жвавість, активність та енергійність. Якщо б не існувало гальмівної системи, що діє в зворотному напрямку, це могло б привести до втрати управління організмом.

До збуджуючих відносяться: *дофамін, гістамін, норадреналін, глутамат, ацетилхолін*.

Гальмівні нейротрансмітери регулюють активність збуджуючих нейротрансмітерів. Фізіологічно гальмівні нейротрансмітери виконують роль природних транквілізаторів організму, викликаючи сонливість, сприяючи спокою і зменшуючи агресивність. До них відносяться: *ГАМК, дофамін, серотонін, ацетилхолін, таурин*.

Всім критеріям медіаторів відповідають тільки ацетилхолін і норадреналін. Решта вище перерахованих медіаторів відповідають багатьом, але не всім критеріям.

Рецептори нейромедіаторів – мембранні білки (в основному – глікопротеїни), локалізовані в постсинаптичних мембранах нейронів або плазматичних мембранах клітин ефекторних органів і здатні до зв'язування фізіологічних ефекторів (гормонів, нейромедіаторів, різних ФАС, психотропних сполук) і передачі позаклітинного хімічного сигналу всередину нейрона.

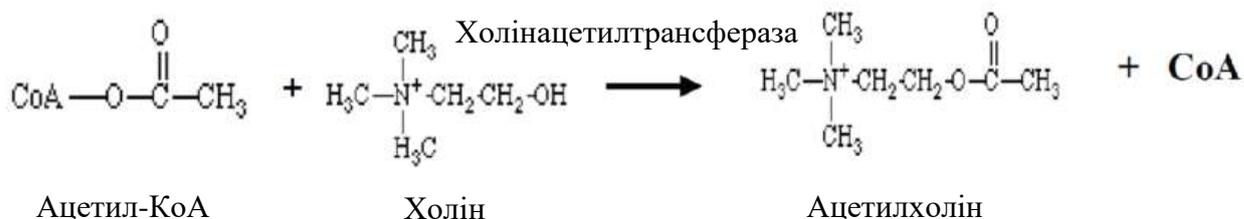
За принципами молекулярної організації та функціонування, рецептори нейромедіаторів діляться на:

- іонотропні рецептори (рецептори I класу) представляють собою мембранні канали, які відкриваються або закриваються при зв'язуванні з лігандом.
- метаботропні рецептори (рецептори II класу) пов'язані з системами внутрішньоклітинних посередників. Зміна їх конформації при зв'язуванні з лігандом призводить до запуску каскаду біохімічних реакцій, і, в кінцевому рахунку, до зміни функціонального стану клітини.

Крім медіаторів з рецепторами можуть взаємодіяти нейротоксини і лікарські препарати, які активують (агоністи) або інактивують (антагоністи) біохімічні, а також психологічні (поведінкові) реакції шляхом гальмування чи збудження певних зон кори головного мозку.

Ацетилхолін.

Ацетилхолін – це нейромедіатор, який синтезується з двох прекурсорів: холіну та ацетилкоензиму А (ацетил-КоА). Холін є похідним внутрішніх та зовнішніх ресурсів, а ацетил-КоА виробляється з глюкози мітохондріями нейронів. Ці два субстрати взаємодіють із ферментом холінацетилтрансферазою, який продукує нейротрансмітер ацетилхолін.



Реакції синтезу ацетилхоліну

Синтезований ацетилхолін утворює комплекси зі специфічними білками, які запобігають його розщепленню ацетилхолінестеразою, і в комплексі з ними надходить в синапси і накопичується у вигляді синаптичних пухирців. Виділення ацетилхоліну з комплексів реалізується в момент збудження під дією іонів калію, які забезпечують дисоціацію комплексів. Вільний ацетилхолін проникає в синаптичну щілину і взаємодіє з холінорецепторами постсинаптичної мембрани, що обумовлює виникнення нервового імпульсу. Залежно від молекулярної будови, фізіологічних і фармакологічних властивостей, зокрема вибіркової (селективної) чутливості до специфічних агоністів і антагоністів, виділяють два основних типи (і декілька субтипів) холінергічних рецепторів:

- м-холінорецептори (м-ХР) – вибірково збуджуються токсином грибів мускарином, мускаринові.

- н-холінорецептори (н-ХР) – вибірково збуджуються алкалоїдом тютюну – нікотинном, нікотинові.

Основною дією ацетилхоліну є стимуляція скелетної м'язової системи. Саме цей нейротрансмітер викликає свідоме скорочення або розслаблення м'язів. У нервово-м'язових синапсах працюють н-ХР – рецептори, які знаходяться на мембрані м'язової клітини, ацетилхолін приєднується до них, як ключ до замка, і запускає скорочення м'язів.

Ці рецептори називаються нікотиновими, тому що крім ацетилхоліну, на ці ж рецептори діє досить відомий токсин – нікотин, він теж здатний запускати скорочення м'язів, тобто нікотин активує роботу (агоніст), нікотинових рецепторів. Це рецептори іонотропного типу, стимуляція їх ацетилхоліном, нікотинном та іншими агоністами супроводжується зростанням проникності клітинних мембран н-холінергічних синапсів нервової системи, нервово-м'язової пластинки для іонів Ca^{2+} , Na^{+} і K^{+} . Антагоністом нікотинових рецепторів є, наприклад, курарін – ще один рослинний токсин, його виробляють тропічні ліани.

Крім нервово-м'язових синапсів, ацетилхолін дуже серйозно впливає на роботу внутрішніх органів. Він є найважливішим медіатором так званої вегетативної нервової системи. Вегетативна нервова система ділиться на два конкуруючі блоки: симпатичну і парасимпатичну. *Ацетилхолін – найважливіший медіатор парасимпатичної нервової системи*, який заспокоює роботу внутрішніх органів, принаймі більшості з них. Серце б'ється слабше і рідше, зіниці звужуються, бронхи звужуються. А ось, наприклад, шлунково-кишковий тракт під дією парасимпатичної системи починає працювати активніше. Ацетилхолін активізує роботу шлунково-кишкового тракту, гальмує роботу серця, звужує зіниці. Агоніст ацетилхоліну – мускарин, токсин мухомора, тому ці рецептори називають мускариновими (м-ХР). м-ХР локалізовані в постсинаптичних мембранах клітин ефекторних органів і в ділянках закінчень парасимпатичних нервових волокон. Це метаботропні рецептори. Внутрішньоклітинні ефекти їх порушення реалізуються за рахунок підвищення цитозольних концентрації Ca^{2+} , який активує Ca^{2+} залежну гуанілатциклазу, що призводить до генерації ц-ГМФ, яка опосередковує дію агоністів м-ХР на ц-ГМФ-залежні біохімічні системи відповідних мішеней. Нікотин на м-ХР рецептори не діє. Антогоністом ацетилхолінових рецепторів є атропін, досить відомий токсин, який міститься у беладоні. Він діє в напрямку, протилежному ацетилхоліну. Під впливом атропіну розширюються бронхи, розширюються зіниці (це, до речі, використовується в клініці), серце працює активніше, тому атропін входить до складу деяких лікарських сумішей, які надають кардіостимулюючу дію.

Крім периферії ацетилхолін працює ще і в головному мозку. При цьому в головному мозку він не є найважливішим медіатором. Проте, ацетилхолінові рецептори зустрічаються в самих різних відділах центральної нервової системи: в довгастому мозку, в середньому мозку, в гіпоталамусі, в великих півкулях. І основні ефекти ацетилхоліну пов'язані з балансом сну і безсоння, із загальним рівнем активації мозку, і частіше за все ми застаємо

ацетилхолін за так званим нормалізуючим ефектом. Тобто виходить, що якщо, наприклад, у людини стрес, то ацетилхолін знижує рівень збудження і робить мозок більш спокійним. Якщо, навпаки, мозок занадто млявий, то ацетилхолін здатний його активувати. Це і називається нормалізуюча дія.

Дію ацетилхоліну обмежують два ферменти: ацетилхолінестераза (AChE) та бутирилхолінестераза (*Butyrylcholinesterase*, BuChE, іноді також зустрічаються назви "псевдохолінестераза" або "неспецифічна холінестераза"). Обидва ферменти перетворюють ацетилхолін на холін, який транспортується до пресинаптичного холінергічного нейрону для ресинтезу в ацетилхолін. Цей процес має важливе значення, оскільки накопичення ацетилхоліну негативно впливає на обмін речовин в організмі, викликає уповільнення частоти серцевих скорочень, звуження альвеол бронхів і розширення артеріол, призводить до отруєння організму.

Інгібітори ацетилхолінестерази – речовини, що уповільнюють активність ферменту, тим самим підвищують рівень ацетилхоліну в організмі.

Оборотні інгібітори АХ-естерази – сполуки, які застосовуються в медичній практиці при певних неврологічних захворюваннях (міастенії і т.д.), атонії кишечника, сечового міхура. З цією метою застосовуються такі препарати: Прозерін, Фізостигмін, Галантамін.

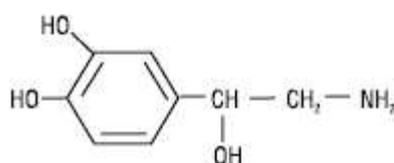
Необоротні інгібітори АХ-естерази – сполуки, що є потужними нервовими отрутами, які викликають різке збудження нервової системи. Найбільш поширеними незворотними інгібіторами АХ-естерази є фосфорорганічні сполуки (ФОС), які поєднуються ковалентним зв'язком з гідроксильною групою серину в активному центрі ферменту, протидіючи таким чином його взаємодії з субстратом.

Дефіцит ацетилхоліну пов'язаний з серйозними неврологічними розладами, такими як хвороба Альцгеймера, слабоумство, хвороба Паркінсона, міастенія і розсіяний склероз.

Інгібітори холінестерази застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи запального і дегенеративного характеру: паралічів і парезів при поліомієліті, енцефаліті, менінгіті, дитячому церебральному паралічі, після інсульту і травм мозку, хвороби Альцгеймера. Всі інгібітори холінестерази полегшують холінергічну передачу в нервово-м'язових синапсах.

Норадреналін.

Норадреналін – біогенний амін, який разом з адреналіном і дофаміном відноситься до катехоламінів. Синтезується гормон в хромафінних клітинах мозкової речовини надниркових залоз, гангліях симпатичної нервової системи і певних ділянках ЦНС. Норадреналін проявляє властивості як гормону, так і нейромедіатору, проте в ньому переважає нейромедіаторна дія, і основним місцем його синтезу і локалізацією є нейрони симпатичної нервової системи (80% загальної кількості). У головному мозку людини норадренергічні нейрони знаходяться переважно в зонах блакитної плями, гіпокампу і в значній частині кори головного мозку. Попередником норадреналіну є амінокислота тирозин:



Норадреналін

Головний шлях його синтезу включає наступні стадії: тирозин – ДОФА – дофамін – норадреналін. Синтез і вивільнення в кров норадреналіну регулюється нервовими центрами, розташованими в гіпоталамусі. Регуляція синтезу катехоламінів відбувається за принципом негативного зворотнього зв'язку: підвищення його рівня гальмує активність тирозингідроксилази. Період напіврозпаду гормону становить 10-30 с. Ферменту, що руйнує медіатор, в адренергічних синапсах немає.

Після передачі імпульсу молекули медіатора перекачуються спеціальною транспортною системою шляхом активного транспорту за участі АТФ назад через пресинаптичну мембрану і включаються знову в везикули. У пресинаптичному нервовому закінченні надлишок медіатора може бути інактивованим моноаміноксидазою, а також катехоламін-О-метилтрансферазою шляхом метилування по оксигрупі.

Біологічні ефекти норадреналіна охоплюють практично всі функції організму. Він впливає на різні ланки обміну речовин в організмі і сприяє передачі нервових імпульсів між нейронами. Разом з адреналіном забезпечує мобілізацію внутрішніх резервів організму в екстремальних умовах, адаптацію до гострих і хронічних стресів. Норадреналін діє через 2 головних класи рецепторів: α - і β -адренергічні, які, в свою чергу, поділяються на $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - і $\beta 2$ -адренорецептори. Взаємодія норадреналіна з β -адренорецепторами плазматичної мембрани органів-мішеней активує аденілатциклазу, підвищуючи рівень цАМФ і стимулюючи відповідні метаболічні процеси та фізіологічні функції клітин. Зв'язування катехоламінів з $\alpha 2$ -рецепторами знижує рівень цАМФ в клітинах, при стимуляції $\alpha 1$ -рецепторів його дія опосередковується іонами Ca^{2+} і продуктами гідролізу фосфатидилінозитулу.

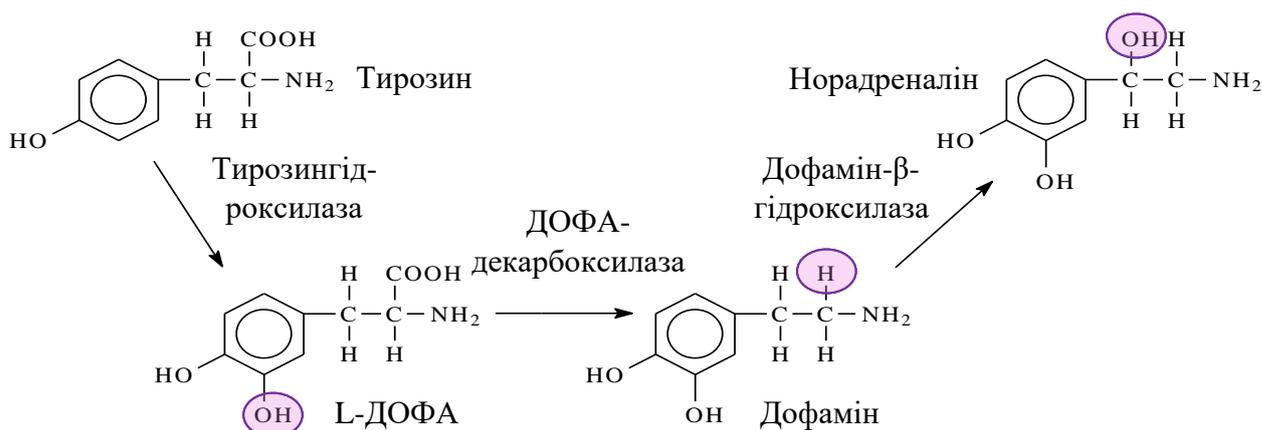
Одним з головних напрямків дії норадреналіну є його вплив на серцево-судинну систему. Цим катехоламіном в основному обумовлено постійне пристосування функції серця до зміни умов і регуляція артеріального тиску. Через $\beta 1$ -рецептори гормон підвищує силу і частоту серцевих скорочень, хвилинний обсяг крові в серці; підвищує швидкість проведення збудження і споживання кисню серцем, підвищує частоту і глибину дихання після його короткочасної зупинки. Зв'язування норадреналіну з α -адренорецепторами викликає звуження судин шкіри, слизових оболонок, а також судин органів черевної порожнини. Норадреналін в значно меншій мірі, ніж адреналін, послаблює гладкі м'язи (не послаблює м'язи бронхів). У порівнянні з адреналіном не менш

ефективно діє на метаболізм вуглеводів: має порівняно невеликий вплив на розпад глікогену і споживання кисню, але стимулює ліполіз в жировій тканині, як і адреналін.

Дофамін

Дофамін – моноаміновий нейромедіатор, який продукує як збуджуючі так і гальмівні потенціали, в залежності від постсинаптичних рецепторів, на які діє. Дофамін приймає участь у таких важливих функціях як рухова активність, увага, навчання, та підсилює ефект деяких речовин, якими люди схильні зловживати.

Механізм синтезу катехоламінів складний, але кожний крок, сам по собі, досить простий. Молекула прекурсора поступово та послідовно модифікується, допоки не досягне остаточної модифікації. Кожний крок контролюється різними ферментами, які додають або забирають якусь частину молекули. Прекурсором для двох головних моноамінів (дофаміну та норепінефрину) є **тирозин**, незамінна амінокислота, що потрапляє в організм з їжею.



Реакції синтезу дофаміну та норадреналіну.

Тирозин модифікується ферментом **тирозингідроксилазою** та перетворюється на **L-DOPA** (L-3,4-дігідроксифенілаланін). Після цього L-

DOPA модифікується ферментом *DOPA-декарбоксілазою* і перетворюється на дофамін. Нарешті, фермент *дофамін-β-гідроксилаза* перетворює дофамін на норепінефрин (норадреналін). Тільки нейрони, з яких вивільнюється норепінефрин, містять в собі дофамін-β-гідроксилазу, а нейрони, з яких вивільнюється дофамін або норепінефрин, містять в собі *тирозин-гідроксилазу*.

Дофамінові рецептори. На сьогоднішній день ідентифіковано п'ять метаботропних рецепторів, які отримали назву D₁, D₂, D₃, D₄, та D₅ рецептори.

D₁ та D₂ рецептори найбільш поширені. Стимуляція D₁ та D₅ рецепторів, які пов'язані з білком G_s, збільшує продукцію вторинного месенджера – **циклічного АМФ** (циклічного аденозинмонофосфату), в той час коли стимуляція D₂, D₃, та D₄ рецепторів пов'язаних з G_i-білком, знижує продукцію циклічного АМФ.

Дофамін розглядається як один з нейромедіаторів, які грають важливу роль в розвитку симптомів шизофренії, препарати, які блокують D₂ рецептори, полегшують позитивні симптоми шизофренії.

Дофамінергічна система.

Синтезований нейроном дофамін накопичується в дофамінових везикулах (т. зв. «синаптичних бульбашках»). Цей процес є протон-зв'язуючим транспортом. У везикулу за допомогою протон-залежної АТФ-ази закачуються іони H⁺. При виході протонів по градієнту концентрації, в везикулу надходять молекули дофаміну. Далі дофамін виводиться в синаптичну щілину. Частина його бере участь у передачі нервового імпульсу, впливаючи на клітинні D-рецептори постсинаптичної мембрани, а частина повертається в пресинаптичний нейрон за допомогою зворотнього захоплення. Ауторегуляція виходу дофаміну забезпечується D₂ і D₃ рецепторами на мембрані пресинаптичного нейрону. Зворотне захоплення здійснюється транспортером дофаміну. Повернувшись в клітину медіатор розщеплюється за допомогою моноамінооксидази (MAO) і, далі,

альдегіддегідрогенази і катехол-О-метил-трансферази до гомованілінової кислоти.

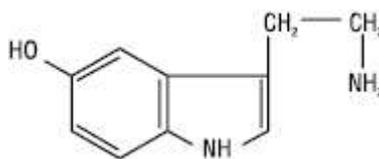
З усіх нейронів ЦНС тільки близько семи тисяч виробляють дофамін. Відомо кілька дофамінових ядер, розташованих в мозку. У великих концентраціях дофамін також стимулює α - і β -адренорецептори. У великих дозах дофамін розширює судини серця, стимулює частоту і силу серцевих скорочень, розширює судини нирок, збільшуючи діурез.

З порушенням обміну дофаміну і функцій дофамінових рецепторів пов'язані розвиток шизофренії, алкоголізму, депресивних станів, хвороби Паркінсона та інших порушень. Зі зниженням рівня дофаміну в підкіркових утвореннях і передніх відділах головного мозку пов'язують також процес нормального *старіння*. З віком зменшується кількість і щільність дофамінових D_2 -рецепторів стріатума, знижується концентрація дофаміну в підкіркових утвореннях головного мозку. Клінічними проявами цих змін є збіднення міміки, деяка загальна сповільненість, згорблена, стареча поза, вкорочення довжини кроку.

Серотонін

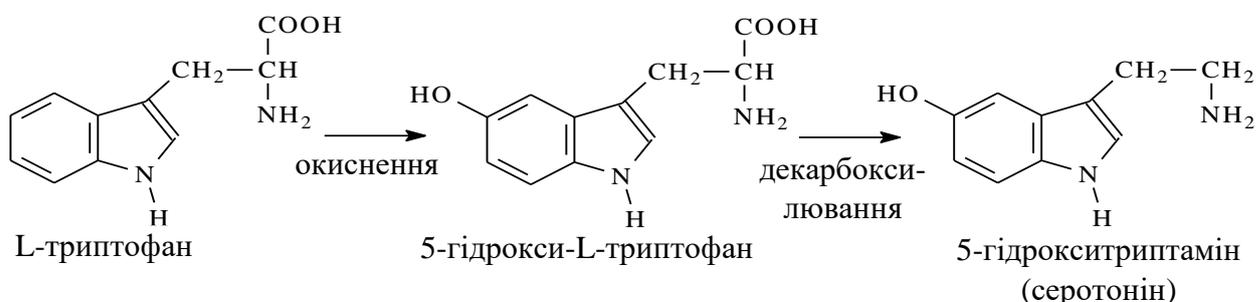
Серотонін (5-гідрокситриптофан) – нейромедіатор, гормон і нейромодулятор. Найбільша концентрація серотоніну спостерігається в стовбурі головного мозку, причому найвища в епіфізі, де він перетворюється в мелатонін і в ентохромафінних клітинах кишечника.

Серотонін – біогенний амін, який є похідним триптофану (5-окситриптамін, 5-hydroxytryptamine – 5-НТ).



Серотонін

Синтезується шляхом окиснення амінокислоти L-триптофану під дією ферменту 5-L-триптофангідроксилази до 5-L-гідрокситриптофану з подальшим декарбоксилюванням декарбоксилазою ароматичних амінокислот.



Реакції синтезу серотоніну

Він активно синтезується в тучних клітках шкіри, легенів, печінки, в селезінці, ЦНС, а також в наднирковій залозі, клітинах слизової оболонки тонкого кишечника і підшлунковій залозі. Для його синтезу вкрай необхідне сонячне світло. Цим можна пояснити загальновідому зимову депресію.

У центральній нервовій системі людини серотонін виконує функції гальмівного медіатора для спеціальних серотонінергічних нейронів і модулятора дії інших нейротрансмітерів.

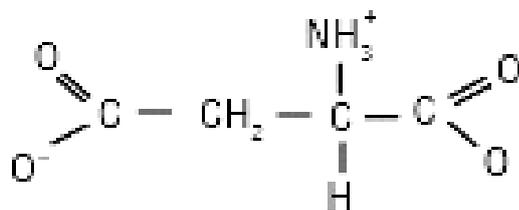
Серотонінові рецептори – метаботропні.

Серотонінові рецептори існують принаймні в 5 молекулярних формах: 5-НТ1А, 5-НТ1С, 5-НТ1D, 5-НТ2 і 5-НТ3. Перші чотири типи рецептора мають сім трансмембранних доменів, а останній – чотири трансмембранних домена, і, відповідно до структури, перші чотири типи рецепторів пов'язані з G-білками, а рецептор 5-НТ3 активує катіонні канали без участі ГТФ-залежних білків. Рецептори 5-НТ1А і 5-НТ1D інгібують аденілатциклазу, а 5-НТ1С і 5-НТ2 – стимулюють фосфоінозитидний обмін. Рецептор 5-НТ1А стимулює також К-канали.

Фізіологічна роль серотоніну в головному мозку людини розглядається в зв'язку з регулюванням таких психоемоційних реакцій, як тривога,

L-глутамінова кислота – основний збудливий нейромедіатор, відноситься до заміних амінокислот. Глутамат міститься у всіх відділах ЦНС. Тіла глутаматергічних нейронів знаходяться в корі великих півкуль, гіпокампі, чорній субстанції, мозочку, сітківці. Глутаматергічні синапси знаходяться у мигдалині, стріатумі, в спинному мозку, в корі головного мозку, гіпокампі, смугастому тілі й гіпоталамусі. Нейрорецептори глутамату розташовуються кластерами на постсинаптичній мембрані. Він може зв'язуватися як з іонотропними, так і метаботропними рецепторами. Існують важкі хвороби, викликані занадто великим вивільненням глутамату в синапс (ексайтотоксичність глутамату). Це характерно для епілепсії. Надлишок глутамату в синапсі призводить до надмірного збудження мозку аж до розвитку судомного нападу. При ішемії (порушення кровопостачання) головного мозку в синапс виділяється багато глутамату, що призводить до нейротоксичних станів і пошкодження нейрону. Виникає інсульт, що може призвести до інвалідності (порушення мови, погана робота кінцівок). Глутамінова кислота підвищує проникність мембрани клітини для іонів калію, сприяючи накопиченню калію всередині клітини.

Аспарагінова кислота

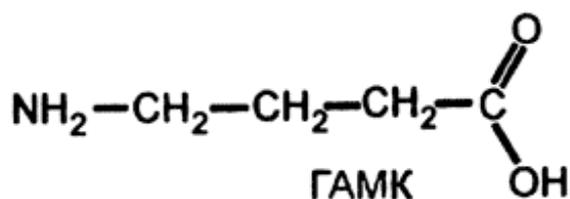


Аспарагінова кислота (аспартат)

Найбільш високий вміст аспартату знайдений у середньому мозку. У спинному мозку аспартат міститься в дорзальній і вентральній серій речовині. Він приймає участь у збудженні інтернейронів, які регулюють різні спинномозкові рефлексії.

Гамма-аміномасляна кислота

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) або **gamma-Aminobutyric acid**, **γ -Aminobutyric acid (GABA)** – основний інгібіторний нейромедіатор, є похідним від прекурсором – глутамінової кислоти, утворюється під дією ензиму (декарбоксилази глутамінової кислоти або просто GAD), коензимом є піридоксальфосфат.



γ -аміномасляна кислота

Синтез ГАМК виникає виключно в центральній нервовій системі в підкоркових утвореннях головного мозку. ГАМК упаковується до везикул за допомогою везикулярного транспортеру, де зберігається для подальшого використання допоки не буде вивільнений при появі потенціалу дії.

Як відомо, нейрони мозку надзвичайно взаємопов'язані. Без інгібіторної активності в синапсах, ці зв'язки можуть бути дуже нестабільними. Це означає, що через збуджуючий синапс нейрон може збуджувати сусідні нейрони, які будуть збуджувати інші сусідні нейрони навколо себе, допоки більшість нейронів мозку стануть збудженими та неконтрольованими. Такі стани інколи трапляються, і ми називаємо їх судомними нападами.

ГАМК за важливістю своєї гальмівної ролі може зрівнятися лише з глутаматом, головним збудливим нейромедіатором мозку (Carr, 2008a).

Існує кілька типів ГАМК-рецепторів. ГАМК_A-рецептори є іонотропними. Крім ГАМК_A рецепторів, в ЦНС існують два інших типи рецепторів ГАМК: метаботропні ГАМК_B і іонотропні ГАМК_C. Активація ГАМК-рецепторів призводить до відкриття каналів, для проникнення іонів

хлору, що призводить до входження цих іонів всередину клітини і гіперполяризації мембрани. Саме проникнення хлору в клітину і викликає в ній стан гальмування.

Незначне зниження роботи гальмівної системи при нестачі ГАМК веде до безсоння, занепокоєння, тривоги. ГАМК бере участь в регуляції судинного тону (розширює судини), оберігаючи від судомних процесів. ГАМК-ергічна система бере участь в здійсненні умовних рефлексів, організації процесів навчання і пам'яті.

Зворотне захоплення та руйнування ГАМК відбувається шляхом його усунення з синапсу за допомогою ГАМК транспортерів. Тіагабін - (Габітріл) антагоніст ГАМК-транспортеру, використовується для підвищення доступності ГАМК та зниження судомної активності.

ГАМК руйнується ферментом ГАМК амінотрансферазою. В тканинах мозку він втрачає аміногрупу і перетворюється в гамма-оксимасляную кислоту. Якщо ввести її безпосередньо в кров, то вона чинить на мозок такий гальмівний ефект, що її натрієву сіль (оксибутират натрію) можна використовувати як засіб для загальної анестезії (для виключення свідомості) при операції. Таким чином, людина виробляє в своєму мозку речовину, здатну викликати стан наркозу, тому операції під гіпнозом не здаються неймовірними.

Якщо гальмівна система ГАМК блокована або порушена, то активація мозку стає занадто сильною і виникають судоми, а потім смерть. Наприклад, при попаданні на рану збудника правця утворюється токсин, який вимикає систему ГАМК, і людина помирає. Катаболізм ГАМК відбувається шляхом окисного дезамінування ферментами моноамінооксидазами (МАО) (кофермент ФАД) з утворенням альдегідів, а потім відповідних кислот, які виводяться нирками.

Другим найважливішим нейромедіатором, що здійснює гальмування в ЦНС, являється *гліцин*. В якості нейромедіатора він найбільш поширений у філогенетичних древніх областях: синапсах ствола головного мозку,

довгастого і спинного мозку, хоча присутність гліцину показана і у вищих відділах, таких як таламус, кора мозочку, гіпоталамус, стріатум, кора головного мозку (Ottersen et al., 1988; van den Pol, Gorcs, 1988; Pourcho et al., 1992).

У спинному мозку усіх хребетних гліцин грає роль основного гальмівного медіатора (Veselkin et al., 2000; Jentsch et al., 2002). Гліцин і ГАМК можуть спільно запасатися і спільно звільнятися. Вони мають загальний транспортер VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporter), що запасає ці речовини у везикули в синаптичній терміналі, що робить можливим створення везикули, яка містить обидва ці нейромедіатори (1999; Rousseau et al., 2008). Імуноцитохімічні дослідження показали, що в значній частині гальмівних синапсів на мотонейронах, а також нейронах ствола мозку ГАМК і гліцин локалізовані в одній синаптичній терміналі. (Аданіна та ін., 2010). Отже, спільне вивільнення гліцину і ГАМК не завжди призводить до одночасної активації гліцинового і ГАМК_A-рецепторів.

Гліцинові рецептори є іонотропними. Вони можуть бути так, як і ГАМК-рецептори, локалізовані як постсинаптично, так і пресинаптично. Так, наприклад, активація пресинаптичних гліцинових рецепторів сприяє виділенню глутамату (Lee і ін., 2009).

Експерименти показують, що гліцин пригнічує дратівливість, заспокоює і тим самим посилює розумову працездатність і підвищує швидкість реакції.

Гістамін

Гістамін – один з ключових нейромедіаторів, які регулюють стан бадьорості, і в кінцевому рахунку є мішенню для більшості препаратів які сприяють просинанню через вивільнення гістаміну (wake-promotion drugs), та тих які сприяють засинанню, або антигістамінних (sleep-promoting drugs).

Гістамін є похідним від амінокислоти гістидин, яка забирається з гістамінових нейронів та конвертується у гістамін за допомогою ферменту гістидиндекарбоксілази. Після синтезу, гістамін запаковується у синаптичні везикули, зберігається там доки він не буде вивільнений під час нейротрансмісії.

Обмеження дії гістаміну. Гістамін може бути призупинений внутрішньоклітинно за допомогою двох ензимів. Гістамін-N-метилтрансфераза (histamine NMT) конвертує гістамін у N-метилгістамін, що пізніше конвертується моноамінооксидазою В (MAO-B) у неактивну субстанцію N-метил-індол-оцтову кислоту (N-MIAA).

Додатковий фермент діаміноксидаза може також обмежувати дію гістаміну за межами мозку. Важливо пам'ятати, що на сьогоднішній день не відомо про наявність транспортерів зворотного захоплення для гістаміну. Через це гістамін здатний поширюватись далеко за межі синапсу, подібно до дофаміну у префронтальній корі.

Існує певна кількість гістамінових рецепторів. Найбільш відомий постсинаптичний гістаміновий H_1 -рецептор, він є мішенню для «антигістамінних» препаратів (H_1 -антагоністів). Коли гістамін діє на H_1 -рецептори, це активує систему вторинного месенджера G-білку, який активує фосфатидилінозитидну систему і фактор транскрипції cFOS, і, як результат, відбувається пробудження, включається нормальна увага та когнітивні процеси. Коли H_1 -рецептори мозку заблоковані, вони перешкоджають дії гістаміну, яка сприяє просинанню, і таким чином можуть викликати седацію, сонливість або сон.

5.1. Пептидергічна система головного мозку.

Важливе значення в хімічній передачі і інформації займають нейропептиди (НП). В порівнянні з іншими системами міжклітинної сигналізації, пептидергічна система є найбільш численною і

поліфункціональною. Сьогодні відомо більше 100 різних фізіологічно активних пептидів. Для багатьох з них чітко встановлена функція передавачів нервового імпульсу в деяких відділах головного мозку.

НП утворюються внаслідок обмеженого протеолізу великих пептидів-попередників. Останні синтезуються на рибосомах, транспортуються у везикули нервових закінчень, розщеплюються протеазами до кінцевих форм НП і секретуються за допомогою механізмів, подібних до тих, які характерні для медіаторів непептидної природи. Численні НП виконують функції нейромедіаторів, які передають сигнал в межах синапсу, подібно до класичних медіаторів непептидної природи. При цьому вони, як правило, тісно взаємодіють з непептидними медіаторами. У одному і тому ж нервовому закінченні можуть міститися різні НП. Залежно від частоти і тривалості імпульсації, вони вивільняються разом або окремо. Окрім участі в передачі сигналу в синапсі, НП здатні здійснювати передачу інформації і на значнішу дистанцію (в межах органу і навіть усього організму). В цьому випадку їх функція не відрізняється від функції гормонів або гістогормонів. Об'єктом дистантної дії НП є пре- і постсинаптичні зони нейронів, а також інші клітини. НП здатні при цьому активізувати або гальмувати передачу імпульсу і впливати на функціональну активність нейрону. У такому разі вони функціонально виступають в ролі нейромодуляторів. У різних відділах головного мозку один і той же НП здатний виконувати нейромедіаторні або дистантні нейромодуляторні функції.

Сучасна класифікація НП базується на трьох принципах: функціональній, дослідницькій та топологічній.

НП першої групи – ліберини (тироліберин, люліберин та ін.) і **статини** (соматостатин, меланостатин та ін.) гіпоталамусу відповідно стимулюють і гальмують секрецію гормонів гіпофіза.

Численними (більше 30 пептидів) є НП другої групи - **опіоїдні нейропептиди**. Опіоїдні пептиди – група природних і синтетичних пептидів, схожих з опіатами (морфін, кодеїн та ін.) по здатності зв'язуватися з

рецепторами опіатів організму. Першими були відкриті 2 опіоїдні пентапептиди, названі **енкефалінами**: лейцин-енкефалін (H₂N-Тир-Гли-Гли-Фен-Лей-СООН) і метіонін-енкефалін (H₂N-Тир-Гли-Гли-Фен-Мет-СООН). Вони розрізняються лише С-кінцевим амінокислотним залишком. Пізніше були виділені інші пептиди з опіатоподібною дією, об'єднані під назвою **ендорфіни**, тобто ендogenous морфін: α-, β-, γ- і δ-ендорфіни, α- і β-неоендорфіни. Безпосереднім попередником енкефалінів і ендорфінів є білок **проопіомеланокортин**, з якого вони утворюються шляхом часткового протеолізу. Очевидно, цим пояснюється той факт, що опіоїдні нейропептиди мають гомологічні послідовності амінокислотних залишків в енкефалінах і ендорфінах.

Енкефаліни і ендорфіни мають знеболювальну дію. α-, β-, γ-ендорфіни в 12-100 разів більш активні, ніж енкефаліни, а найбільш активний β-ендорфін в 100-200 разів ефективніший за морфін. Проте роль ендорфінів в організмі не обмежується їх знеболювальною дією. Спектр і біологічна дія пептидів-регуляторів різноманітна: ендорфіни викликають також зміни поведінки, чинять заспокійливу дію на вищу нервову діяльність, впливають на температуру тіла, беруть участь в регуляції ендокринних функцій, в процесах навчання і запам'ятовування. З ендорфінами пов'язують стан ейфорії і відхилення психічної діяльності внаслідок порушення їх обміну при шизофренії.

Нейропептиди діють через опіатні рецептори, які поділяють на кілька субтипів: μ- (мю) рецептори (через які опосередковуються знеболюючі ефекти, стан збудження, приплив сил, задоволення); δ- (дельта) рецептори (опосередкують емоційну поведінку, вплив на функцію внутрішніх органів); χ- (каппа) рецептори (взаємодія з цими рецепторами супроводжується відчуттям заспокоєння); σ- (сигма-) рецептори (їх активація викликає галюцинації, відчуття тривоги, агресії) і ε- (іпсілон-) рецептори. Найбільш високу щільність рецепторів опіатів виявлено в лімбічній зоні головного мозку, що відповідає за процеси емоційного збудження.

Нейропептид *третьої групи* – *кортикотропін (КТ)*, відомий як гіпофізарний гормон, функція якого полягає в індукції секреції кортикостероїдів у надниркових залозах. Відомо, що КТ синтезується у ряді відділів головного мозку і бере участь в таких функціях мозку, як рівень уваги до зовнішніх сигналів, запам'ятовування, навчання та ін.

Четверта група нейропептидів включає *вазопресин* і *окситоцин*, які об'єднані за структурою і тим, що вони в основному секретуються гіпоталамусом, нейрогіпофізом. Вазопресин – дистантний інгібітор діурезу і вазопресор, а окситоцин – це стимулятор скорочення матки при пологовій діяльності. Відомо про їх участь у формуванні довготривалої пам'яті. Вазопресин виступає при цьому стимулятором, а окситоцин – частковим інгібітором цих процесів.

Добре вивченим панкреатичним пептидом є *нейропептид Y*. Гіпоталамічний нейропептид Y є потужним стимулятором харчової активності. Лептин пригнічує синтез або секрецію нейропептиду Y. Серотонін, можливо, грає роль сполучної ланки між секрецією лептину і пригніченням секреції нейропептиду Y. Надмірна секреція нейропептиду Y в ядрі воронки – одна з можливих причин гіпоталамічного ожиріння. Нейропептид Y посилює споживання їжі, тому що викликає відчуття голоду, діючи на гіпоталамічний центр насичення і центр голоду. Крім того, нейропептид Y знижує симпатичний і підвищує парасимпатичний тонус, а також порушує статеву функцію. Він бере участь в забезпеченні тонусу судин мозку і усього організму, йому властиві деякі анксиолітичні властивості.

У 1931 році був відкритий один з найбільш відомих пептидів - *речовина P (субстанція P)*. За структурою і багатьма функціональними ознаками його слід віднести до групи тахикінінів: споріднені ознаки структури попередників, загальна система рецепторів, а також схожий спектр фізіологічних функцій.

Речовина Р – перший нейропептид, який був ідентифікований як нейромедіатор проведення сенсорних імпульсів. Речовина Р, що міститься в нейронах задніх рогів спинного мозку, здатна передавати сигнали від периферичних больових рецепторів в центральні відділи нервової системи, тобто брати участь в сприйнятті больових сигналів, в регуляції процесів навчання, сну, стійкості до стресу.

Він має широкий спектр фізіологічної активності: впливає на зміну артеріального тиску крові, капілярної проникності, скорочення гладкої мускулатури, вивільнення пролактину і травних гормонів. У головному мозку речовина Р бере участь в процесах, пов'язаних з функцією іншого нейрорегулятора – дофаміну. При ушкодженні дофамінергічних волокон виявлено зниження експресії мРНК, що кодують утворення речовини Р, енкефалінів, динорфіна.

До нейропептидів відноситься так званий дельта-сон-індукуючий пептид (ДСИП), або пептид дельта-сна (з англійської – Delta sleep inducing peptide, скорочено DSIP) – нейропептид, який при дії на мозкові центри має здатність індукувати глибоку фазу сну (дельта-фазу сну), а також гальмувати рухову активність.

Дельта-сон-індукуючий пептид (ДСИП) був уперше виявлений в 1974 році групою швейцарських вчених, які припустили, що існує деякий чинник або речовина, яка здатна викликати глибоку фазу сну. З моменту відкриття пептиду DSIP пройшло майже 40 років, і упродовж усього цього часу вчені продовжують відкривати нові корисні властивості цього пептиду.

DSIP грає найважливішу роль в захисті організму від стресу. За своєю суттю він є природним адаптогеном і дозволяє ЦНС швидко впоратися з будь-якими стресовими ситуаціями, впливаючи на безліч механізмів в організмі. Усім відомо, що етимологія більшості патологічних для організму станів і захворювань має психосоматичну природу, і таким чином, стрес часто є основним патогенним чинником для організму в цілому. DSIP за рахунок своїх стрес-протекторних і адаптивних властивостей дозволяє

організму повністю відновитися і впоратися з багатьма психосоматичними захворюваннями, а також запобігти їх виникненню. Серед його завдань – нормалізація вироблення найважливішого нейромедіатора – *серотоніну*, транспорт іонів Ca в плазмі, у випадках гіпоксичного стресу – нормалізація глюкози в крові, і безліч інших модуляторних процесів. Пептид дельта-сну має протиракові властивості, уповільнює процеси старіння, має яскраво виражені антиоксидантні властивості. Він чинить антагоністичну дію на рецептори опіатів, внаслідок чого значно гальмується розвиток опіоїдної і алкогольної залежності. Цей пептид має потужний анальгетичний ефект. Примітно, що дельта-сон індукуючий пептид був виявлений в людському грудному молоці.

Синтез пептидів відбувається в результаті реакцій обмеженого протеолізу, а їх розпад – за участю протеїназ.

6. Біохімія механізмів нервово-психічних захворювань (шизофренія, алкоголізм, наркоманія, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона.)

Патохімічні стани психічних розладів численні, різноманітні і дуже складні за механізмами виникнення і розвитку. Певні психічні захворювання і психоемоційні розлади значною мірою детерміновані порушеннями у функціонуванні окремих медіаторно-рецепторних систем головного мозку людини. Патогенез шизофренії, шизоактивних психозів пов'язаний із гіперфункцією дофамінергічних ядер. Стани психоемоційної напруги, тривоги, страху – із стимуляцією адренергічних структур. Порушення циклів сну – з дисфункцією серотонінергічної системи, больовий синдром – із станом антиноцицептивної (знеболюючої) системи рецепторів опіатів і опіоїдних нейропептидів.

6.1. Патогенез та лікування шизофренії.

Шизофренія (від грец. розщеплення розуму) визначається як прогресуюче руйнування особи та її взаємовідносин з навколишнім світом. Характеризується наступними основними симптомами: слухові галюцинації (голос "повторює" думки хворого і "коментує" його дії); розлади мислення (хворий вірить, що інші люди можуть читати і контролювати його думки); кататонія (збереження неприродних поз на тривалий період); емоційні проблеми (послаблення емоцій, безініціативність, редукція мови, відхід в себе). Шизофренія не нейродегенеративне захворювання, є дані про спадкову схильність до нього.

Шизофренія зазвичай описується як роздвоєння особи: розлад впливає на мислення, емоції і поведінку людини, тому торкається відразу усіх аспектів життя пацієнта: його фізіологію, особу і соціальне оточення. До симптомів шизофренії відносяться у тому числі психотичні галюцинації і вербальні ілюзії, незв'язаність мови і безладність поведінки, безвілля, відсутність або спотворення емоцій. Тому її, разом з рядом інших хвороб психіатрії, називають ендогенним захворюванням.

В органічному плані шизофренія торкається:

- фронтальних долей головного мозку, які аналізують інформацію, що поступає із зовнішніх джерел і органів чуття;
- лімбічної системи, яка відповідає за емоційне сприйняття;
- так званого мозолистого тіла, що бере участь у передачі цих двох типів інформації між лівим і правим півкулями мозку.

Нейрофізіологами, вченими-генетиками і лікарями-психіатрами були виділені основні патологічні чинники появи шизофренії. Величезну роль в патогенезі шизофренії відіграють наступні моменти:

- спадкова схильність;
- розвиток дитини і його виховання в ранньому періоді;
- нейробіологічні порушення в головному мозку;

- соціально-біологічні взаємовідносини.

Нейробиологічна теорія є найбільш популярною, але не зважаючи на це розробляється і по теперішній час. Її значення в тому, що розглядаються порушення взаємодій між собою нейромедіаторів і чутливості рецепторів тканин організму до них. Доведено, що в патогенезі даного захворювання величезну роль грають порушення регуляторних механізмів за участі дофаміну, серотоніну і ГАМК, порушення систем утилізації та окислювального розщеплення моноамінів, зміна пептидергічної трансмісії. У різних ділянках нервової системи вони викликають різні ефекти.

Передбачається, що найбільше значення в патогенезі шизофренії має генетично детермінована *гіперактивність дофамінових систем*, тіла нейронів яких локалізовані в чорній речовині (substantia nigra), у вентральній зоні покришки (ventral tegmental area) і скроневому відділі мозку. Про це свідчить антипсихотична дія нейролептиків (галоперидол, флюфеназин), які являючись антагоністами D2-подібних рецепторів, здійснюють блокаду симптомів шизофренії – галюцинацій, марення, розладу мислення.

Галюциногенні явища, які спостерігаються при введенні деяких аналогів серотоніну, також заслуговують на увагу з точки зору можливої ролі при шизофренії. Спостерігається збудження не тільки катехоламінергічної, а й серотонінергічної трансмісії. Крім того, змінюється активність моноаміноксидаз (MAO), які каталізують окисне дезамінування відповідних нейромедіаторів після виходу з нервового закінчення. З чотирьох форм MAO виявлених в мозку людини – I, II α , II β та III ізомерні ферменти – при шизофренії у хворих відсутній III ізофермент і суттєво модифікована II ізоформа.

ГАМКергічні аферентні нейрони стрітуму контролюють режим електричної активності дофамінових нейронів в середньому мозку, при цьому активація ГАМК рецепторів призводить до пригнічення викиду дофаміну.

Крім того, при шизофренії знижується активність глутаматергічної системи в префронтальній корі, з якою тісно пов'язані вищі функції головного мозку.

Існує точка зору, що посилення функцій дофаміну не є безпосередньою причиною шизофренії, а її симптоми викликаються зниженням модулюючого впливу на дофамінергічну систему серотонінергічної та глутаматергічної нейромедіаторних систем. Так, дієтіламід лізергінової кислоти (LSD), агоніст 5HT₂ рецепторів (серотонінові рецептори), викликає галюцинації, схожі на шизофренічний симптом. 5HT₂ рецептори були виявлені в лімбічній корі, і їх активація викликає галюциногенні ефекти LSD. Широко використовувані в клініці "атипові" нейролептики (Клозапін, Оланзапін, Рисперидон) – антагоністи не тільки дофамінових, а й серотонінових, в першу чергу 5HT₂ рецепторів.

Фізіологічні дослідження з різними агоністами 5HT-рецепторів і посмертне визначення їх щільності в мозку шизофреніків показали помітне зниження щільності 5HT₂ рецепторів в різних областях кори. Відомо, що серотонін надає потужний модулюючий вплив на дофамін- і глутаматергічну передачу через пре- і постсинаптичні рецептори. На можливу участь серотонінергічної системи в патогенезі шизофренії вказує і те, що у хворих на шизофренію змінена аллель гена, який кодує серотонінові рецептори. Велику зацікавленість представляють відомості про зміни при шизофренії *пептидергічних систем*, оскільки ефекти катехоламінів часто модулюються нейропептидами.

Таким чином, в основі розвитку шизофренії лежать патологічні порушення, посилення в першу чергу дофамінергічної системи. Вони доповнюються порушеннями з боку інших медіаторних систем (серотонінергічної, глутаматергічної, пептидергічної), що визначає різноманіття симптомів і форм даного захворювання.

6.2. Біохімічні механізми розвитку алкоголізму та наркоманії.

Основний механізм наркоманії та алкоголізму полягає в імітації наркотиком, етанолом або їх метаболітами функцій *ендогенних сполук*, які в нормі є факторами внутрішньої винагороди, що продукується в умовах норми як наслідок успішної роботи, вирішення життєвих проблем, досягнень і тому подібне. До них відносяться дофамін, нейротензін, опіоїдні пептиди (β -ендорфін, енкефаліни, ендоморфіни), сальсолінол і його аналоги. Згідно з літературним даними в патогенезі наркоманії та алкоголізму значну роль відіграють порушення взаємодії нейромедіаторних систем мозку.

Це стосується практично всіх вивчених до теперішнього часу нейротрансмітерів: опіоїдів, дофаміну, норадреналіну, серотоніну, глутамінової кислоти, ГАМК, гліцину і т.д. Зрушення в медіаторних системах мають безпосередній стосунок до формування пристрасті і абстинентного синдрому. Усі наркотичні препарати та алкоголь, здатні спричинити синдром залежності, впливають на *катехоламінову нейромедіацію в лімбічних структурах мозку, зокрема, в системі підкріплення*. Ця система бере участь у регуляції емоційного стану, настрою, мотиваційної сфери, психофізіологічного тону, поведінки людини в цілому, його адаптації до навколишнього середовища.

Центральну ланку системи підкріплення становлять дофамінергічні нейрони вентральної області покритки і проєкції цих нейронів в прилеглі ядра та у префронтальну кору. Вплив як етанолу, так і наркотиків призводить до інтенсивного викиду з депо у цих відділах мозку нейромедіаторів з групи катехоламінів, в першу чергу *дофаміну*, і, як наслідок, до значно більш сильного збудження системи підкріплення. Таке збудження нерідко супроводжується позитивними емоційними переживаннями. Після викиду катехоламінів включається система зворотної регуляції, концентрація катехоламінів спочатку нормалізується в синаптичній щілині, а потім створюється їх тимчасовий дефіцит. Психофізично у людини це виражається

падінням настрою, відчуттям млявості, слабкості, емоційного дискомфорту, депресивними симптомами. Такі стани служать одним з спонукаючих факторів до повторення прийому наркотику (або алкоголю). Відповідно, для зниження кількості нейротрансмітерів, у синаптичну щілину виділяється фермент, який каталізує їх розщеплення - моноаміноксидаза (МАО). МАО значно знижує задоволення від прийняття наркотику, і людина, для здобуття того ж ефекту від прийому, змушена нарощувати дозу споживаної речовини. Цей механізм можна вважати однією з причин збільшення толерантності. Повторні прийоми наркотиків призводять до виснаження запасів нейромедіаторів, що проявляється недостатньо вираженим збудженням системи підкріплення, наступний етап – збільшення кількості катехолергічних рецепторів, що знову призводить до деякого зниження задоволення від прийому наркотику у хворого наркоманією, і викликає підвищення споживаної дози цією людиною, що знову збільшує кількість нейротрансмітерів.

Важливу роль в механізмах опіатної наркоманії грає опіоїдна пептидергічна система, яка бере участь у реалізації механізмів болі, в емоційних і мотиваційних процесах. Екзогенні опіоїди – морфін, кодеїн, героїн та ін. – еквіваленти ендогенних, вони взаємодіють з тими ж рецепторами головного мозку, що і опіоїдні нейропептиди, енкефаліни і ендорфіни – опіоїдними рецепторами. Опіоїдні рецептори беруть участь у регуляції функціональної активності дофамінергічної мезолімбічної системи винагороди. При споживанні опіатів у мозку людини хворого на залежність відбувається з'єднання продуктів розщеплення з катехоламінами (дофаміном) і утворюються речовини – тетрагідроізохіноліни (ТГІХ). Тетрагідроізохінолін за своїми властивостями конкурує з природними нейромедіаторами, проникаючи в будь-які рецептори і будучи більш, ніж власні нейромедіатори, "приємним" і необхідним рецепторам синапсів мозку.

Цікава історія тетрагідроізохіноліну. Ця речовина була відома ще за часів 2-ї світової війни, як метаболіт героїну. Його намагалися застосувати,

як наркотичну речовину, під час бойових дій у польовій медицині для зменшення шоків реакцій при різного роду військових травмах. Властивості тетрагідроізохіноліну, як наркотичного анальгетика, в кілька десятків разів перевершують властивості морфіну, але є один дуже серйозний недолік – практично перша ін'єкція цієї речовини викликає наркотичну залежність.

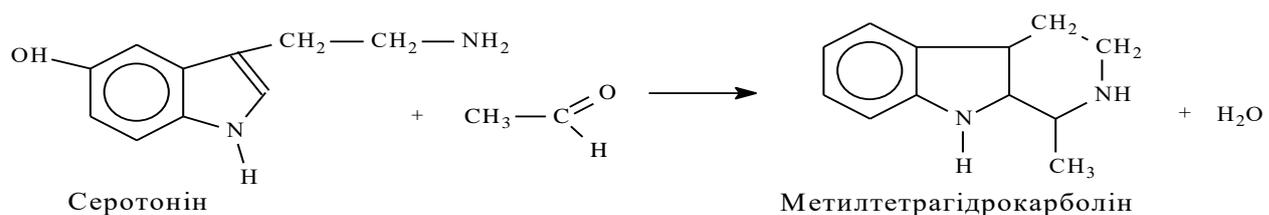
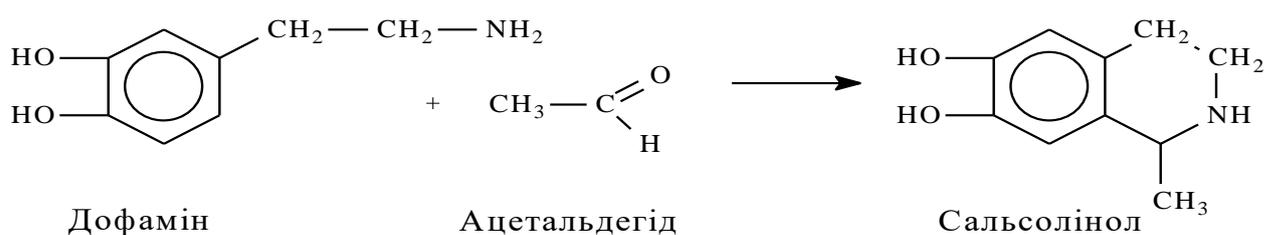
Алкоголізм є одним з поширених захворювань в сучасному суспільстві. При вживанні алкоголь швидко всмоктується в кров і розноситься по всьому організму, вільно проходячи через гематотканеві бар'єри.

Етанол – мембранотропний препарат, що впливає на іонний транспорт і медіаторні системи мозку в цілому. Його дію на мембрану обумовлено здатністю цілої молекули спирту впроваджуватися в ліпідний шар, порушувати структуру фосфоліпідів. У підсумку в концентраціях, що викликають сп'яніння, він змінює стан рецепторів, інкорпорованих в мембрану нервових клітин. Зокрема, етанол впливає на іонні канали мембран нейронів, а також на деякі білки-посередники, які беруть участь у передачі нервових імпульсів, змінюючи метаболізм клітини.

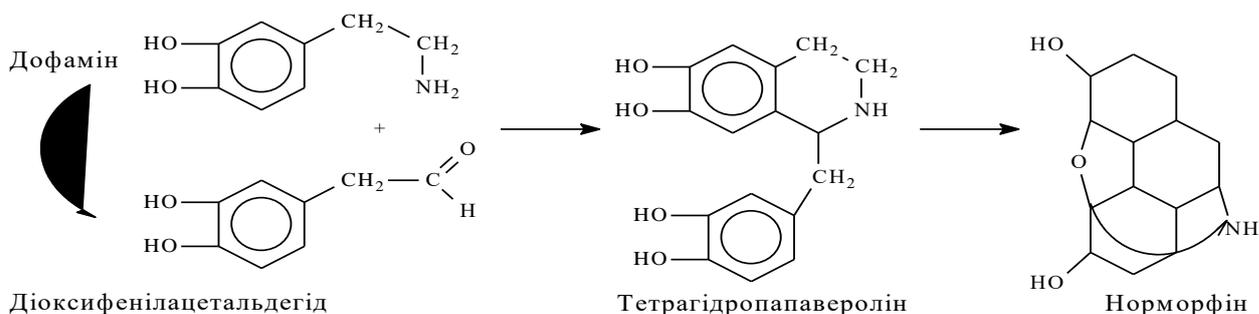
В тканинах етанол під впливом ферменту алкогольдегідрогенази перетворюється на ацетальдегід, який у багато разів токсичніший, ніж сам алкоголь. Пряма дія ацетальдегіду на мозок – причина синдрому похмілля. Крім ацетальдегіду, дія етанолу в організмі опосередковується і іншими його метаболітами: ацетатом, продуктом його метаболічної активації аденозином, а також продуктами конденсації ацетальдегіду з біогенними амінами (сальсолінол, гарман). При цьому кожен метаболіт має свій спектр дії і опосередковує різні ефекти етанолу. Так, ацетальдегід надає переважно психостимулюючу дію через дофамінергічну систему мозку, а ацетат, через аденозин, справляє пригнічуючу дію на ЦНС через холінергічну систему мозку. Сальсолінол володіє морфіноподібними властивостями та діє на опіодні рецептори мозку, опосередковуючи позитивну підкріплюючу дію ацетальдегіду.

Ацетальдегід здатний конденсуватися з серотоніном і деякими катехоламінами, наприклад з дофаміном, що призводить до утворення тетрагідроізохінолінів (ТГІХ), один з яких – сальсолінол – є галюциногеном. Сальсолінол сприяє вивільненню ендорфінів, крім того, він сам здатний вступати у взаємодію з опіоїдними рецепторами, викликаючи тим самим ейфорію, оскільки є аналогом морфіну. У залежності від концентрації він може бути як агоністом, так і блокатором опіоїдних рецепторів. В організмі алкоголіку концентрація сальсолінола постійно підвищена. Це призводить до блокади рецепторів по відношенню до власних ендогенних факторів, викликає постійне незадоволення і сприяє пошуку наркотичних засобів (алкоголю).

Утворення сальсолінолу і подібних до нього непептидних морфіноподібних сполук при алкоголізмі вказує на ймовірний зв'язок опіоїдної системи з механізмом розвитку алкоголізму. Зниження рівнів ендогенних опіоїдів в мозку обумовлює тягу до етанолу. Ацетальдегід взаємодіє з дофаміном, і утворює в організмі сальсолінол, а при взаємодії з серотоніном – метил-тетрагідро-β-карболін. Ці сполуки мають структурну схожість з морфіном.



Ацетальдегід здатний гальмувати один з етапів катаболізму дофаміну – його окисне дезамінування. Накопичується проміжний продукт – 3,4-діоксифенілацетальдегід, який здатний взаємодіяти з дофаміном і утворювати тетрагідропапаверолін. Ця сполука перетворюється на речовину, що близька за структурою до морфіну – норморфін.



Таким чином, в організмі людини в малих дозах може утворюватися кодеїн, морфін. Введення етанолу та утворення ацетальдегіду різко підвищує рівень морфіноподібних речовин.

Вплив алкоголю на опіодні рецептори – одна з причин виникнення алкогольної залежності. З цим узгоджуються ефекти зняття абстиненції, а також деяке зниження потягу до алкоголю при введенні ззовні опіодних нейропептидів.

У механізми наркоманії та алкоголізму залучена також гальмівна ГАМК ергічна система мозку. Хлорні канали, які відіграють основну роль у функціонуванні ГАМКергічної системи, часто стають мішенню для великої кількості отруйних речовин, у тому числі етанолу. Пригнічення цієї системи, що розвивається на тлі систематичного прийому етанолу або наркотиків, дозволяє зрозуміти стійкість патологічних потягів. Функціональна слабкість ГАМКергічної системи має велике значення й у формуванні абстинентного стану на фоні скасування прийому алкоголю, що підтверджується зняттям симптомів абстиненції ноотропними препаратами, похідними ГАМК: пірацетамом, фенібутром, пантогамом, натрію оксибутиратом.

При розвитку хронічного алкоголізму спостерігається зростання концентрації дофаміну, який бере участь в розвитку синдрому абстиненції.

Таким чином, сутність наркоманії та алкоголізму знаходиться в активації зовнішнім хімічним агентом системи винагороди, яка у природних умовах збуджується в результаті, наприклад, досягнення будь-якої мети. Така підміна не вимагає цілеспрямованої праці для того, щоб досягнути стану задоволення, насолоди і т.д.

Неприємні відчуття, що викликаються ацетальдегідом, є відправною точкою для створення ряду протиалкогольних засобів, що пригнічують ацетальдегіддегідрогеназу (мітохондріальний фермент, який каталізує окиснення ацетальдегіду до ацетату) і підвищують тим самим рівень ацетальдегіду, прискорюють розвиток важкого стану після прийому навіть невеликих доз алкоголю. У практичній медицині застосовується такий інгібітор ферменту АДГ – тетурам, систематичне введення якого приносить позитивний результат в лікуванні алкоголізму.

6.3. Хвороба Альцгеймера (сенільна деменція)

Хвороба Альцгеймера (сенільна деменція) – одне з нейродегенеративних захворювань, є різновидом недоумства (слабоумства) похилого віку. Ця хвороба супроводжується, в першу чергу, дегенерацією (загибеллю) великої кількості підкіркових нейронів, холінергічні терміналі яких широко поширені в мозку. Виникають дегенеративні процеси в м-холінергічних системах кори і гіпокампі, що супроводжується зниженням рівня ключового ферменту синтезу ацетилхоліну – холінацетилтрансфери і характерними морфологічними змінами: дефіцитом великих пірамідних нейронів, накопиченням білка β -амілоїду, утворенням, так званих, сенільних бляшок і нейрофібрилярних сплетінь усередині нейронів і в області нервових закінчень. Захворювання поширене серед населення у віці 65 років (близько

10%), і ця цифра подвоюється серед 80-річних. Однак є випадки більш раннього прояву хвороби.

До характерних симптомів захворювання відносять погіршення пам'яті, (в основному короткочасної), проблеми з мовою; дезорієнтація в часі і просторі; розлади емоційної сфери у вигляді депресії, яка може змінюватися агресією; порушення когнітивних, рухових функцій. Поступово хворий стає прикутим до ліжка інвалідом, нездатним обслуговувати себе.

При дослідженні мозку померлих пацієнтів виявляється атрофія у вигляді розширення борозн, звуження звивин, особливо в асоціативних зонах кори головного мозку, атрофія гіпокампальних структур, а також помітне розширення бічних шлуночків. Однак загальноприйнятими маркерами захворювання є: численні позаклітинні *амілоїдні відкладення* сферичної форми (сенільні бляшки) і *нейрофібрилярні сплетення*.

Основний компонент сенільних бляшок – *β -амілоїдний пептид, поліпептид P-амілоїд (P-A)*. Сенільні бляшки, що утворюються навколо дегенерируючих аксонів і дендритів, свідчать про загибель нейронів. Вони виявляються переважно в корі, особливо в гіпокампі і фронтальних областях неокортексу. Крім того, амілоїдні відкладення спостерігаються в стінках кровоносних судин мозку. Сенільні бляшки характерні також і для мозку хворих на синдромом Дауна, іноді вони виявляються в нормі в старіючому мозку.

Нейрофібрилярні сплетіння утворюються в результаті цитоплазматичного ураження переважно пірамідних клітин гіпокампу та фронтальної області кори. Вони складаються з τ -білка (тау-), який в нормі сприяє полімеризації мікротрубочок, що підтримують структуру клітини, однак з деяких причин він депонується у вигляді сплєтених спіральних волокон, які порушують функції нейрона.

P-Амілоїд утворюється при протеолітичному розщепленні (протеолізі) більш великого трансмембранного білка-попередника (APP). Функціональна роль APP до кінця не встановлена, проте відомо, що його взаємодія з G-

білком призводить до активації гуанілатциклази, підвищенню рівня ц-ГМФ, що уповільнює надходження іонів кальцію через Ca^{2+} -канали. У нормі в результаті протеолізу трансмембранного білка APP утворюються три розчинні фрагменти. При хворобі Альцгеймера протеоліз AP йде альтернативним шляхом, в результаті утворюються два розчинних і один нерозчинний 42-43 амінокислотний фрагмент, який агрегує в амілоїдні волокна.

До факторів, що призводять до неспецифічного протеолізу APP, відносяться *генні мутації* в чотирьох генах, розташованих в хромосомах 1, 14, 19, 21. Так, при синдромі Дауна (трисомія 21-ї пари хромосом) у 1,5 рази підвищена швидкість утворення APP, у великих кількостях накопичуються продукти його протеолізу. Слабоумство у цих хворих розвивається до 30-40 років і раніше.

Прискорене утворення P-A відзначено також при *травмах головного мозку, інсультах, судомах*. Більше 15% ударів голови веде до хвороби Альцгеймера з деменцією. Це захворювання часто зустрічається серед боксерів (dementia pugilistic), що дозволяє розглядати травми головного мозку та інсульти як можливі причини розвитку згодом хвороби Альцгеймера.

Причина загибелі нейронів при хворобі Альцгеймера достеменно не відома, проте використання експериментальних моделей захворювання дає можливість наблизитися до її розуміння, виявити ряд механізмів, через які можуть реалізуватися токсичні ефекти P-амілоїду і загибель нейрональних клітин. Один з них – підвищення токсичності збуджуючих амінокислот (ексайтотоксичності глутамату і аспартату). У розвитку ексайтотоксичності глутамату важливу роль відіграє підвищення активації глутаматергічної системи. Вивільнення великої кількості глутамату в синаптичну щілину призводить до гіперактивації NMDA-глутаматних рецепторів, в результаті зростає потік іонів Ca^{2+} в клітину. Збільшення внутрішньоклітинної

концентрації Ca^{2+} сприяє підвищенню осмотичного тиску в клітині, що веде до набухання і загибелі нейронів.

Крім того, підвищення рівня Ca^{2+} супроводжується активацією киназ і фосфоліпаз, що беруть участь в процесах дегенерації і лізису клітин. Поряд з «гострою» описаний механізм повільної «метаболічної» ексайтотоксичності глутамату. Ця форма дегенерації розвивається на тлі нормальних концентрацій глутамату, але при зниженому енергетичному статусі клітини. В цьому випадку патологічний процес починається з порушення функцій мітохондрій і зменшення синтезу АТФ, що викликає зниження активності АТФ-залежних ферментів, відповідальних за підтримку мембранного потенціалу клітини. В результаті повільно деполаризуються мембрани, знімається магнієвий блок з NMDA-глутаматних рецепторів і різко збільшується потік іонів Ca^{2+} в клітини, що запускає каскад дегенеративних процесів. Накопичення Р-А в нейронах викликає різке порушення гомеостазу Ca^{2+} і викликає Ca^{2+} - індуковану загибель клітин.

Для хвороби Альцгеймера характерно накопичення в білках значно **більшої кількості карбонільних груп**, ніж при звичайному старінні, а це результат вільнорадикального ушкодження білків. В ініціації вільнорадикальних реакцій має значення пряма шкідлива дія Р-амілоїду на плазматичні мембрани, що призводить до посилення перекисного окиснення ліпідів і лавиноподібного накопичення в клітинах вільних радикалів. Тому для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера дуже перспективно використання препаратів, що мають антиоксидантні властивості. Антиоксидантними властивостями володіють α -токоферол (вітамін Е), нейроактивні стероїди (зокрема, похідні естрогенів), гормон епіфізу мелатонін, здатний нормалізувати когнітивні процеси. Глибокі дегенеративні ушкодження мозкових структур при хворобі Альцгеймера супроводжуються порушенням функціонування нейротрансмітерних систем. При сенільній деменції значно виражене ураження холінергічної системи, встановлено зниження щільності м-холінорецепторів.

Виявлено, що в корі головного мозку хворих суттєво уповільнений викид ацетилхоліну із везикул в синаптичну щілину, а також процес зворотного захоплення холіну. Показано 50%-ве зниження рівня холінацетилтрансферази – ферменту, відповідального за синтез ацетилхоліну, в гіпокампі й фронтальній області кори головного мозку, виявлено зниження кількості глутаматних рецепторів, що корелює з тяжкістю захворювання, адже саме ці рецептори відіграють важливу роль в процесах навчання і пам'яті.

6.4. Хвороба Паркінсона

Паркінсонізм (по імені англійського лікаря Паркінсона) – повільно прогресуючий неврологічний синдром, що характеризується підвищенням тону м'язів, тримтливим гіперкінезом, гіпокінезією і акінезією, вперше був описаний в 1817 р. Синдром хвороби вдалося відтворити в експериментах на тваринах, вводячи їм 6-оксидофамін, аналог дофаміну. Проникаючи в везикули нервових закінчень, він конкурує з катехоламінами за включення в везикули і в кінцевому рахунку пригнічує катехоламінінергічну передачу.

Патогенез паркінсонізму пов'язують з падінням функції чорної субстанції ствола мозку і контролю базальних ядер за руховими функціями. У мозку хворих відзначається недостатність чорного пігменту – нейромеланіну в тілах нейронів чорної субстанції, які піддаються дегенеративним змінам. Він виявлений тільки у приматів і людини, і тільки у них розвивається синдром паркінсонізму. Однак роль нейромеланіна ще недостатньо з'ясована.

У хворих на паркінсонізм відзначається ***зниження дофаміну*** в стріатумі до 10-20% від норми. Дофамінергічні шляхи мають відносно обмежений розподіл в мозку, тому терапія хвороби Паркінсона заснована на підвищенні активності дофамінергічної системи:

а) введення попередника дофаміну – препарату леводопа (L-ДОПА - протипаркінсонійний засіб, лівообертаючий ізомер ДОПА,) і препаратів, до складу яких вона входить;

б) введення інгібіторів ДОФА-декарбоксилази, що зменшують нестачу дофаміну в стріатумі;

в) використання агоністів дофамінових рецепторів.

6.5. Розсіяний склероз (РС)

Хронічне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), відоме вже досить давно. Проте, ця проблема залишається однією з найактуальніших в неврології в даний час, що пояснюється високою поширеністю захворювання, в основному в осіб молодого працездатного віку, а також значними досягненнями в розумінні патогенезу захворювання і розробці нових терапевтичних підходів. В останні роки класичне уявлення про розсіяний склероз як про аутоімунне захворювання ЦНС, при якому домінує імунологічно зумовлене пошкодження мієліну, зазнало значних змін. Крім аутоімунних процесів виявлені такі причини демієлінізації, як запальний процес, пошкодження аксонів не тільки в активних вогнищах, а й у зовні незмінній білій речовині, зблизило розсіяний склероз з дегенеративними захворюваннями ЦНС.

В даний час іммунопатологічні механізми розвитку загострення розсіяного склерозу досить добре вивчені. Вони включають активацію неактивних CD4⁺ Т-клітин (Т-хелперів) поза ЦНС, проникнення їх через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Прониклі в нервову систему аутореактивні Т-клітини секретують прозапальні цитокіни (інтерферон- γ , фактор некрозу пухлини- α , лімфотоксин і ін.), які, в свою чергу, ще більшою мірою підтримують ланку імунітету, активується система комплементу, у хронічних вогнищах демієлінізації порушується взаємодія між аксоном і мієліном, підвищується концентрація внутрішньоаксонального Ca²⁺, порушуються

процеси фосфорилування цитоскелетних білків і аксонального транспорту, все це завершується запальними реакціями та посиленням порушення проникності ГЕБ. Крім активації клітинної ланки, в патогенез РС втягується і гуморальна: мобілізація та активація макрофагів, які пошкоджують мієлін і олігодендроцити.

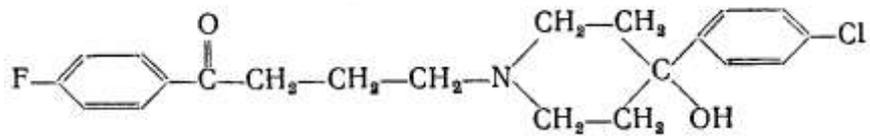
На більш пізніх етапах патологічного процесу активуються неспецифічні механізми: фагоцитоз пошкоджених структур і проліферація гліальних елементів. Потім в результаті запальних реакцій, процесу демієлінізації і гліальних порушень, відбувається пошкодження аксонів. Через кілька років у результаті пошкодження аксонів захворювання прогресує. В якості найбільш ймовірних причин деструкції аксонів при РС розглядають безпосередню імунологічне пошкодження, запальні реакції і порушення трофічної підтримки мієліну.

7. Нейрохімічні механізми дії психотропних препаратів (нейролептиків, антидепресантів, анксиолітиків, ноотропов).

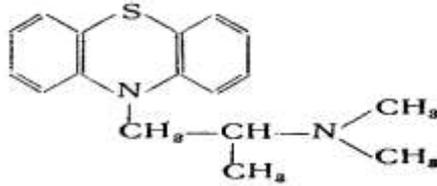
Психотропні засоби – фармакологічні препарати, що застосовуються при порушенні психічної діяльності людини.

Найбільш поширеними є наступні групи психотропних препаратів: ***нейролептики, антидепресанти, анксиолітики (транквілізатори).***

Нейролептики – лікарські засоби, які використовують для лікування психозів, головним чином, шизофренії, а також інших ендогенних і екзогенних психічних розладів, які проявляються важкими психоемоційними порушеннями. В основі нейрохімічного механізму дії нейролептиків лежить їх антагонізм до дофамінового рецептора підтипу D2, локалізованого в основному, в лімбічній системі головного мозку. Представниками цієї групи препаратів є аміназин (фенотіазін) і бутирофенон (галоперидол).



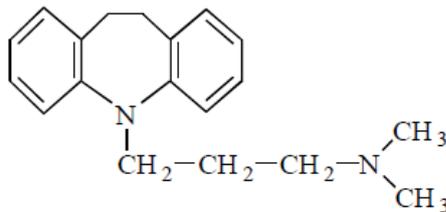
Бутирофенон (галоперидол).



Аміазін (фенотіазін).

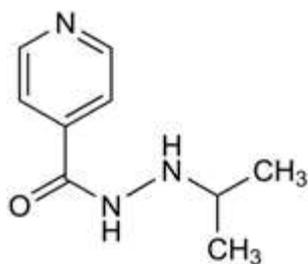
Антидепресанти – психофармакологічні препарати, які використовуються для лікування депресій різного генезу. За механізмом нейрхімічної дії антидепресанти ділять на: інгібітори зворотнього захоплення моноамінів та інгібітори моноамінооксидази (МАО).

Перша група блокує систему зворотнього захоплення норадреналіну, серотоніну або дофаміну пресинаптичними нервовими закінченнями, що призводить до їх накопичення в синапсах і стимуляції нейротрансмітерного моноамінергічного сигналу (іміпрамін, амітриптилін).



Іміроамін

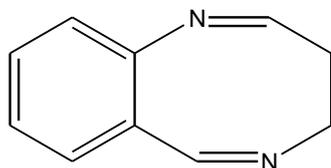
Інгібітори МАО – сполуки з різним ступенем селективності і оборотності блокування моноамінооксидази – ферменту, який каталізує окислювальне дезамінування моноамінів в мітохондріях головного мозку (іпроніазід, піразидол).



Іпроніазід

Анксиолітики (транквілізатори) – препарати, що володіють заспокійливою дією й ослабляють стан психічної та емоційної напруженості, тривоги. Дана група препаратів має також назву транквілізаторів (tranquillium – спокій (лат.)).

В наш час найбільш широке застосування отримали анксиолітики похідні бензо-1,4-діазепіну (бензодіазепіни — БД), які в зв'язку з їх протитревожною і стрес-протекторною дією є найбільш широко поширеними в світі лікарськими засобами.



Бензо-1,4-діазепин.

Нейрохімічні механізми центральних фармакологічних ефектів бензодіазепінів (БД) пов'язані з їх взаємодією з ГАМК-рецепторами (субтипом ГАМК_A) постсинаптичних мембран ГАМК-ергічних нейронів головного мозку, викликаючи гальмівні ефекти γ -аміномасляної кислоти.

Взаємодія бензодіазепінів з рецепторними ділянками мембранного комплексу "ГАМК_A-рецептор-хлорний канал" алостеричним шляхом активує власне ГАМК_A-рецептори, що, в свою чергу, призводить до відкриття хлорних каналів і гіперполяризації постсинаптичної мембрани, тобто реалізує гальмівні ефекти бензодіазепінів.

Ноотропи (грец. Noos - мислення, розум; tropos - напрямок) - препарати, які специфічно впливають на вищі інтегративні функції мозку, поліпшують пам'ять, полегшують процес навчання, стимулюють інтелектуальну діяльність, підвищують стійкість до пошкоджень факторами. Основними нейрохімічними механізмами дії ноотропних засобів вважається вплив на метаболічні й біоенергетичні процеси в нервових клітинах, взаємодія їх з нейромедіаторними системами головного мозку. Ефект ряду ноотропних засобів опосередковується через нейромедіаторні системи, серед яких найважливішими є моноамінергічна (дофамін-, норадреналін-, серотонінергічна), холінергічна, глутаматергічна, ГАМКергічна і пептидергічна.

Ноотропи впливають на синтез фосфоліпідів, інгібують утворення вільних радикалів, перекисне окиснення ліпідів, підвищують стійкість до гіпоксії і впливу токсичних речовин. Комплексною дією ноотропних засобів є підвищення біоелектричної активності, яка проявляється покращенням інформаційного обміну у мозку, позитивним впливом на формування і відтворення пам'яті, сприйняття, уваги, мислення, підвищенням здібності до навчання, активацією інтелектуальної діяльності.

Крім того, ноотропи позитивно впливають на вегетативну нервову систему при паркінсонізмі, епілепсії та інших захворюваннях (деменції різного генезу, хвороби Альцгеймера, черепно-мозкових травмах, алкоголізму, нейроінфекції, порушенні мозкового кровообігу, цереброваскулярної недостатності). Ноотропні препарати здатні покращувати когнітивні (пізнавальні) функції як у здорових людей, так і при різних захворюваннях. Вони не викликають порушення і певних звичок.

РОЗДІЛ 2. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

Завдання 1. Визначення активності холінестерази в сироватці крові титриметричним методом Мішеля.

Принцип метода. Метод оснований на ферментативному гідролізі ацетилхоліну з утворенням оцтової кислоти, яку визначають титруванням за допомогою натрію гідроксиду.

Хід роботи. В дві пробірки вносять по 1мл ацетилхоліну 1,5%, далі в одну з них (дослідну) додають 1мл досліджуваної сироватки, а в другу пробірку (контрольну) додають 1 мл попередньо інактивованої (при 56°C протягом 30 хв) сироватки. У кожену із пробірок вносять 2 – 3 краплі фенолфталеїну, після чого проводять титрування за допомогою 0,01 М натрію гідроксиду. Розрахунок: вираховують різницю $V=V_d - V_k$, де V_d - кількість мл 0,01М NaOH, яка пішла на титрування дослідної проби; V_k - кількість мл 0,01М NaOH, яка пішла на титрування контрольної проби. Нормальні величини: 2 – 4 мл 0,01М натрію гідроксиду, який пішов на титрування 1 мл сироватки. Нормальні значення активності: 45 – 95 мкмоль/(с-л).

Зробити висновок.

Клініко – діагностичне значення. Активність холінестерази (ХЕ) у здорової людини може значно коливатися, проте у однієї і тієї самої особи вона досить стабільна. ХЕ (бутирилхолінестераза) належить до секреторних ензимів клітин печінки. На відміну від більшості інших ензимів її активність у крові при захворюваннях цього органу знижується, оскільки порушуються механізми синтезу ензиму в гепатоцитах. Значне зниження активності ХЕ спостерігається при гострих і хронічних гепатитах, цирозах печінки, злоякісних пухлинах печінки. Визначення активності ХЕ у сироватці крові використовують найчастіше як прогностичний критерій при гострих і особливо хронічних ураженнях паренхіми печінки фосфороорганічними отрутами. Ступінь зниження активності ензиму відображає важкість і поширення ураження печінкових клітин. Активність ХЕ у сироватці незначно підвищується при деяких психічних захворюваннях, особливо при маніакально-депресивному психозі, стані тривоги та депресивних невроз, при шизофренії, розсіяному склерозі, особливо у пацієнтів з прогресуючою

формою патологічного процесу, який супроводжується чіткою демієлінізацією. Значне підвищення активності АХЕ а навколоплідних водах може свідчити про серйозні ураження нервової системи плоду.

Ситуаційні задачі.

Задача № 1.

Хворі на алкоголізм отримують основну масу калорій із спиртними напоями. У них може виникнути характерна недостатність тіаміну (синдром Верніке-Корсакова), при якій спостерігаються порушення функцій нервової системи, психози, втрата пам'яті.

Зниженням активності якого мультиферментного комплексу зумовлені ці зміни? У вигляді якої коферментної форми входить тіамін в цей комплекс?

Еталон відповіді: Пируватдекарбоксилазний комплекс.

Синдром Верніке-Корсакова – нейродегенеративний процес, викликаний дефіцитом тіаміну. Коферментна форма тіаміну – тіаміндифосфат. При недостатності тіаміну порушується синтез медіатора ацетилхоліну, що призводить до порушення функцій нервової, серцево-судинної, травної та ендокринної систем.

Задача № 2.

Відомо, що мозок для енергетичного забезпечення використовує глюкозу. Чому глікоген, який складає енергетичний запас організму, не утворює резерву в такій важливій тканині, як мозок?

Еталон відповіді:

Постійне та неперервне надходження глюкози і кисню із кровоносного русла є необхідної умовою енергетичного забезпечення нервових клітин. Жорстка залежність від надходження глюкози обумовлена дуже малим вмістом глікогена в нервовій тканині (0,1% от маси мозку) і неможливістю забезпечити мозок енергією навіть на короткий час. Висока швидкість споживання глюкози нервовими клітинами забезпечується, в першу чергу, роботою високоактивної гексокінази мозку.

Задача №3.

При споживанні алкоголю виникає пристрасть до нього. Які біохімічні механізми лежать в основі алкоголізму?

Еталон відповіді:

Станол модифікує опіюїдні рецептори і вміст ендогенних опіюїдних нейропептидів в мозку: β -ендорфіна, енкефалінів, ендоморфінів.

Етиловий спирт під дією ферменту алкогольдегідрогенази швидко перетворюється на оцтовий альдегід, який набагато токсичний за алкоголь. Оцтовий альдегід зв'язаний з обміном біогенних амінів, головним чином, серотоніном і диоксифеніламіном, порушення обміну останнього призводить до утворення в мозку речовин подібних за структурою морфіну (норморфін, кодеїн, норкодеїн). Це призводить до виникнення пристрасті до алкоголю.

Тести «Крок 1» з рестрактором А

1. З метою аналгезії можуть бути використані речовини, що імітують ефекти морфіну, але виробляються в ЦНС. Вкажіть таку речовину:

- A. * β -ендорфін
- B. Окситоцин
- C. Вазопресин
- D. Кальцитонін
- E. Соматоліберин

2. Під дією медіатора на постсинаптичну мембрану нервової клітини розвинулася гіперполяризація. Збільшення проникності мембрани для яких іонів може викликати такі зміни?

- A. *Калію
- B. Натрію
- C. Кальцію
- D. Магнію
- E. Натрію і калію

3. Швидкість проведення збудження нервовими волокнами становить 120 м/с. Який з наведених чинників, перш за все, забезпечує таку швидкість?

- A. *Наявність мієлінової оболонки
- B. Великий потенціал спокою
- C. Велика амплітуда потенціалу дії
- D. Малий поріг деполяризації
- E. Великий фактор надійності

4. У хворого спостерігається тремтіння рук, що пов'язане з хворобою Паркінсона. Дефіцит якого медіатора стріопалідарних структурах призводить до таких симптомів?

- A. *Дофамін
- B. ГАМК
- C. Субстанція Р
- D. Норадреналін
- E. Серотонін

5. Хворий 84-х років страждає на паркінсонізм, одним з патогенетичних ланок якого є дефіцит медіатора в окремих структурах мозку. Якого медіатора насамперед?

- A. *Дофамін
- B. Адреналін
- C. Норадреналін
- D. Гістамін
- E. Ацетилхолін

6. В експерименті збільшили проникність мембрани збудливої клітини для іонів калію. Які зміни електричного стану мембрани при цьому виникнуть?

- A. *Гіперполяризація
- B. Деполяризація
- C. Потенціал дії
- D. Локальна відповідь

Е. Змін не буде

7. До лікарні звернувся чоловік 50-ти років з розладами пам'яті, болісними відчуттями по ходу нервових стовбурів, зниженням інтелектуальних функцій, порушеннями з боку серцево-судинної системи і явищами диспепсії. В анамнезі хронічний алкоголізм. Дефіцит якого вітаміну може викликати ці симптоми?

А. *Тіамін

В. Ніацин

С. Ретинол

Д. Кальциферол

Е. Рибофлавін

8. Хворий 78-ми років з хворобою Паркінсона приймає препарати левадопи (наком). Яка антипаркінсонічна дія у цього засобу?

А. *Дофамінергічна

В. М-холіноблокуюча

С. М-холіноміметична

Д. Адреноблокуюча

Е. Блокуюча гістамінергічна дія

9. Порушення процесів мієлінізації нервових волокон призводить до неврологічних розладів і розумової відсталості. Такі симптоми характерні для спадкових і набутих порушень обміну:

А. *Сфінголіпідів

В. Нейтральних жирів

С. Вищих жирних кислот

Д. Холестерину

Е. Фосфатидної кислоти

10. Пацієнту 40-ка років з ознаками емоційної лабільності та пов'язаним з ними порушенням сну призначено нітразепам. З чим пов'язаний снодійний ефект цього засобу?

А. *Активация ГАМК-ергічної системи

- В. Блокада опіатних рецепторів
- С. Інгібування ефектів збуджуючих амінокислот
- Д. Стимуляція *H1*-гістамінових рецепторів
- Е. Пригнічення серотонінергічної нейромедіації

11. Депресії та емоційні розлади є наслідком нестачі у головному мозку норадреналіну, серотоніну та інших біогенних амінів. Збільшення їх вмісту у синапсах можна досягти за рахунок антидепресантів, які гальмують такий фермент:

- А. *Моноамінооксидаза
- В. Діамінооксидаза
- С. Оксидаза L-амінокислот
- Д. Оксидаза D-амінокислот
- Е. Фенілаланін-4-монооксигеназа

12. Фармакологічні ефекти антидепресантів пов'язані з блокуванням (інгібуванням) ними ферменту, який каталізує розпад таких біогенних амінів, як норадреналін і серотонін в мітохондріях нейронів головного мозку. Який фермент бере участь у цьому процесі?

- А. *Моноамінооксидаза
- В. Трансаміназа
- С. Декарбоксилаза
- Д. Пептидаза
- Е. Ліаза

13. Дитина 9-ми місяців харчується штучними сумішами, які не збалансовані за вмістом вітаміну B6. У дитини спостерігається пелагроподібний дерматит, судоми, анемія. Розвиток судом може бути пов'язаний з порушенням утворення:

- А. *ГАМК
- В. Гістаміну
- С. Серотоніну
- Д. ДОФА

Е. Дофамін

14. Травма мозку викликала підвищене утворення аміаку. Яка амінокислота бере участь у видаленні аміаку з мозкової тканини?

А. *Глутамінова

В. Тирозин

С. Валін

Д. Триптофан

Е. Лізин

15. Амоніак є дуже отруйною речовиною, особливо для нервової системи. Яка речовина бере особливо активну участь у знешкодженні амоніаку в тканинах мозку?

А. *Глутамінова кислота

В. Лізин

С. Пролін

Д. Гістидин

Е. Аланін

16. В лікарню звернувся хворий зі скаргами на швидку стомлюваність і виражену м'язову слабкість. При обстеженні виявлено аутоімунне захворювання, внаслідок якого порушується функціональний стан рецепторів у нервово-м'язових синапсах. Дія якого медіатора буде заблокована?

А. *Ацетилхолін

В. Норадреналін

С. Дофамін

Д. Серотонін

Е. Гліцин

17. При декарбоксилуванні глутамату в ЦНС утворюється медіатор гальмування. Назвіть його:

А. *ГАМК

В. Глутатіон

С. Гістамін

D. Серотонін

E. Аспарагін

18. У медичній практиці для профілактики алкоголізму широко використовують тетурам, який є інгібітором альдегіддегідрогенази. Підвищення в крові якого метаболіту викликає відразу до алкоголю?

A. *Ацетальдегід

B. Етанол

C. Малоновий альдегід

D. Пропіоновий альдегід

E. Метанол

19. Солдати, які отримали поранення у розпал битви, можуть не відчувати болю до її завершення. Які гормони опіатної антиноціцептивної системи зменшують відчуття болю?

A. *Ендорфіни

B. Серотоніни

C. Вазопресин

D. Альдостерон

E. Окситоцин

20. У збудливій клітині заблокували іонні канали. Це суттєво не змінило рівень потенціалу спокою, але клітина втратила здатність до генерації ПД. Які канали заблоковано?

A. *Натрієві

B. Калієві

C. Натрієві та калієві

D. Хлорні

E. Кальцієві

21. У немовляти спостерігаються епілептиформні судоми, викликані дефіцитом вітаміну В6. Це спричинено зменшенням у нервовій тканині гальмівного медіатора – γ -аміномасляної кислоти. Активність якого ферменту знижена при цьому?

- A. *Глутаматдекарбоксилаза
- B. Аланінамінотрансфераза
- C. Глутаматдегідрогеназа
- D. Піридоксалькіназа
- E. Глутаматсинтетаза

Рекомендована література:

Основна:

1. Біологічна хімія/Ю.І.Губський, І.В.Ніженковська, М.М.Корда та ін.; за ред. Ю.І.Губського, І.В.Ніженковської. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – С. 507 – 525.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Київ-Вінниця: Нова книга, 2009. С. 625 – 644.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. - Тернопіль:Укрмедкнига, 2002. – 744с.
4. Склярів О.Я., Фартушок Н.В., Бондарчук Т.І. Біологічна хімія. - Тернопіль: ТДМУ, 2015. – С. 601 – 620.
5. Біологічна хімія. Тести та ситуаційні задачі. / За ред. О.Я. Склярів. – Львів.: Вид-во ЛНМУ, 2015. – С. 437-450.
6. Клінічна біохімія/ За ред. Склярів О.Я. – Київ: Медицина, 2006. - 432 с.
7. Курс лекцій для студентів вищих навчальних медичних закладів/ За редакцією проф. Склярів О.Я., Львів, 2004.
8. Практикум з біологічної хімії/ За ред. проф. О.Я. Склярів. – К.: Здоров'я, 2002. – 298 с.

Додаткова:

1. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник для вузов / под ред. чл.-корр. РАН Е.С.Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
2. Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення /За ред. проф. Склярів О.Я., Київ: Здоров'я, 2004. – 191с.

3. Вільм Ф. Ганонг. Фізіологія людини.- Львів: БаК, 2002. – 767с.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Т.2.
– М.: Мир; Бином. Лаборатория знаний, 2009. – С. 5-14, 35-81.