

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

М.Г. Творогова

Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики, г. Москва, Россия

Резюме

Обзор литературы содержит данные многочисленных исследований, посвященных биохимическим основам болезней центральной нервной системы (ЦНС). Согласно результатам наблюдений, химический состав ткани мозга является основой механизмов возбуждения и ингибирования, связанных с разнообразными функциями организма, нарушения биохимических процессов в нервной системе служат причиной многих болезней. Отмечено, что наследственные и нейродегенеративные заболевания (множественный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие) ассоциированы с нарушениями липидного состава мозговой ткани. На основании данных литературы выявлена необычайно высокая гетерогенность фосфолипидов мозга по сравнению с висцеральными органами и предположено, что гетерогенность жирных кислот липидов мозга лежит в основе структурной лабильности мембран и определяет их важнейшие физико-химические свойства. В работе представлен состав липидов белого и серого вещества мозга человека.

Также отмечено присутствие особых специфических для нервной ткани белков, не характерных для других тканей. Эти нейроспецифические белки играют важную роль в формировании высших функций головного мозга, таких как память и обучение. Помимо белков в структуру нервной ткани входят многочисленные олигопептиды, известные как нейропептиды. В обсуждаемой научной литературе распространены многие характеристики и функции нейропептидов разных семейств, один из вариантов выделения семейств нейропептидов представлен в статье. В работе уделено внимание метаболизму ткани ЦНС: рассмотрены основные энергозависимые процессы, лежащие в основе специфических функций нервной ткани: образование энергии в ткани мозга, в том числе метаболизм глюкозы. Представлены схемы строения нескольких нейромедиаторов (нейротрансмиттеров) — соединений, обеспечивающих передачу нервного импульса через синапс. Установлено, что интенсивные исследования последних десятилетий позволили выявить наличие биохимических изменений ткани ЦНС при многих заболеваниях. Обсуждены данные о биохимической основе патологии наиболее распространенных болезней ЦНС (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), а также шизофрении — известного психического расстройства.

Ключевые слова: болезни центральной нервной системы; ЦНС; липидный состав мозговой ткани; нейропептиды; нейромедиаторы.

DOI: 10.58953/15621790_2025_16_1-2_21

BIOCHEMICAL BASIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

M. G. Tvorogova

Russian Association of medical laboratory diagnostics, Moscow, Russia

Summary

The literature review contains data from numerous studies on the biochemical basis of the central nervous system (CNS) diseases. According to the results of observations, the chemical composition of brain tissue is the basis for the mechanisms of excitation and inhibition associated with various body functions. Disruptions in biochemical processes in the nervous system are the cause of many diseases. It has been noted that hereditary and neurodegenerative diseases (multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and others) are associated with disturbances of brain tissue lipid composition. Based on the literature data, an unusually high heterogeneity of brain phospholipids was noted in comparison with visceral organs and it was suggested that the heterogeneity of brain lipids fatty acids underlies the structural lability of membranes and determines their most important physical and chemical properties. The paper presents of the human brain white and gray substance lipid composition.

It has also been noted that there are specific proteins found in neural tissue that are not found in other tissues. These neuro-specific proteins play an important role in the development of higher brain functions such as memory and learning. In addition to proteins, the structure of nervous tissue includes numerous oligopeptides known as neuropep-

tides. In the scientific literature discussed many characteristics and functions of neuropeptides different families, and one of the options for identifying neuropeptide families is presented in the article. The paper focuses on the metabolism of CNS tissue, examining the main energy-dependent processes underlying the specific functions of nervous tissue, including the production of energy in brain tissue and glucose metabolism. The schemes of several neurotransmitters structure, compounds that ensure the transmission of a nerve impulse through a synapse, are presented. It has been established that intensive research in last decades has revealed biochemical changes in the CNS tissue in many diseases. The article discusses the biochemical basis of the pathology of the most common CNS diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease), as well as schizophrenia, a well-known mental disorder.

Keywords: diseases of the central nervous system; lipid composition of brain tissue; neuropeptides; neurotransmitters.

Нервная система (НС) человека — уникальная биологическая система, сложный комплексный механизм, действиями которой обеспечивается регуляция и интеграция основных процессов организма. Головной и спинной мозг относят к центральной нервной системе (ЦНС), остальную часть НС — к периферической нервной системе. Работой ЦНС обеспечивается двигательная активность, память, интеллектуальная деятельность, эмоции человека. Многочисленные функции ЦНС реализуются благодаря свойствам нервной ткани, комплексом связей и компенсаторных механизмов, что позволяют особенностям её структурной, морфологической и функциональной организации. Химический состав ткани мозга является основой механизмов возбуждения и ингибирования, связанных с разнообразными функциями организма, нарушения биохимических процессов в нервной системе служат причиной многих болезней.

Химический состав ткани мозга

Мозг человека содержит 8% белка (общий вес), 10–12% липидов, углеводы (1%), 77–78% — неорганических соединений, биомолекулы малые, вода. Серое и белое вещество мозга отличаются по составу (Табл. 1). В сером — вода составляет 84%, сухой остаток — 16%. Половина сухого остатка — белки, одна треть — липиды. Макроэлементы — фосфор (органический и неорганический) — 360 мг%, натрий — 312 мг%, калий — 530 мг%, хлор — 171 мг%, кальций — 15 мг%. Высокое содержание калия характерно для нервной ткани. В следовых количествах в наличии — медь, цинк, магний, йод. В сером веществе

Таблица 1.

Химический состав серого и белого вещества головного мозга человека (% от массы ткани) [1]

Соединение	Серое вещество	Белое вещество
Вода	84	70
Сухой остаток	16	30
Белки	8	9
Липиды	5	17
Минеральные вещества	1	3

присутствует молибден. Химический состав мозга отличается от остальных частей организма вследствие наличия гематоэнцефалического барьера, имеющего селективную проницаемость для различных метаболитов [1].

Липиды мозга

Мозг содержит разные классы липидов (Табл.2). Липидный состав ткани мозга особо интересует исследователей, поскольку и наследственные и нейродегенеративные заболевания (множественный склероз, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и другие) ассоциированы с нарушениями липидного состава мозговой ткани [2]. Однако при определении концентрации основных классов липидов в посмертном исследовании ткани мозга не было обнаружено отличия концентрации общих липидов, общих фосфолипидов (ФЛ) и классов ФЛ, холестерина (ХС) у пациентов с биполярным расстройством и в группе сравнения [3].

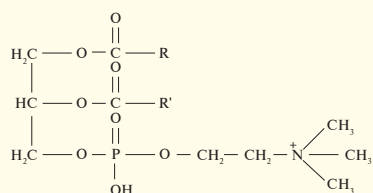
К наиболее распространенным липидам нервной ткани относятся ФЛ, гликолипиды и ХС. В нервной ткани практически не встречаются триглицериды и свободные жирные кислоты, а эфиры ХС содержатся только в участках миелинизации нервных волокон [4]. Для нервной ткани характерен более широкий спектр жирных кислот (ЖК), чем для других тканей организма (Табл. 3). В ней встречается более 50 различных соединений, относящихся к насыщенным и ненасыщенным ЖК, в состав которых входит от 12 до 26 углеродных атомов. Основную массу ЖК липидов мозга составляют пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1) и арахидоновая (20:4) кислоты. В мозге идентифицировано большое количество полиненасыщенных, длинноцепочечных и гидрокислот, которыми особенно богаты цереброзиды и сульфатиды. В молекулу ненасыщенных ЖК может входить от 1 до 6 двойных связей, для ткани мозга характерно сравнительно высокое содержание полиеновых длинноцепочечных ЖК (20:4; 22:5; 22:6 и др.) [1,4,5]. Предположено, что гетерогенность ЖК липидов мозга лежит в основе структурной лабильности мембран и определяет их важнейшие физико-химические свойства [1].

Таблица 3.

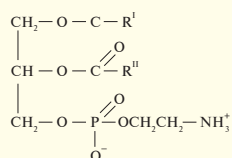
Содержание важнейших жирных кислот
в головном мозге (% от суммы) [1]

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

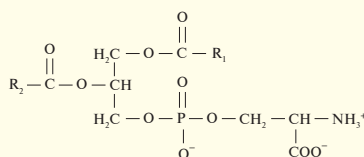
Структурные формулы фосфолипидов



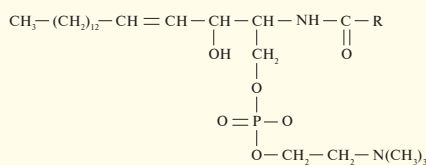
Лецитин



Фосфатидилэтаноламин



Фосфатидилсерин



Сфингомиэлин

Примечание: R – жирная кислота

Особую роль в нормальном функционировании мозговой ткани играют фосфолипиды [6]. Фосфолипиды нервной ткани составляют до 70% от суммарного содержания липидов в сером веществе и до 45–50% – в белом веществе мозга. Обнаружена необычайно высокая гетерогенность ФЛ мозга по сравнению с висцеральными органами. В мозге присутствует разнообразные ФЛ (Рис.1), к числу которых относятся глицерофосфатиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин) и сфингофосфатиды (сфингомиэлин). Из гликолипидов в мозге широко присутствуют цереброзиды, сульфатиды и ганглиозиды. Все они включают в свой состав цереамидную часть, которая состоит из сфингозина и связанного с ним остатка высшей жирной кислоты [1,2,6,7].

Рисунок 1.

В результате нарушения мозгового кровообращения происходит изменение метаболизма ФЛ. Активация перекисного окисления липидов и протеинкиназы С, а также выход внутриклеточного кальция приводят к нарушению гомеостаза фосфатидилхолина. Применение цитидин-5-дифосфохолина, который ис-

Таблица 2.

Состав липидов белого и серого вещества мозга человека [7]

Липиды	Белое вещество			Серое вещество		
	мг/100 мг сухой массы	мкмоль/100 мг сухой массы	мкмоль/100 мг сырой массы	мг/100 мг сухой массы	мкмоль/100 мг сухой массы	мкмоль/100 мг сырой массы
Общие липиды	54,9	95,4	-	32,7	53,9	-
Холестерин	15,1	39,1	9,4	7,18	18,6	2,38
Общие галактолипиды	14,5	15,9	-	2,38	2,25	-
Цереброзиды	10,9	12,7	4,66	1,77	2,07	0,38
Сульфатиды	2,96	3,16	0,77	0,56	0,18	0,18
Фосфолипиды	25,2	32,5	9,7	22,7	29,3	4,31
фосфатидиэтаноламин	8,18	10,6	4,16	7,4	9,55	2,01
фосфатидилхолин	7,03	9,07	2,36	8,73	11,3	3,66
сфингомиэлин	4,23	5,46	1,68	2,26	2,92	0,38
фосфатидилсерин	4,34	5,60	1,94	2,84	3,66	0,66
фосфатидилинозит	0,50	0,64	0,27	0,89	1,14	0,19
плазмалогены	6,15	7,94	4,01	2,88	3,72	0,78

Для расчета использованы молекулярные массы: холестерин – 386, цереброзиды – 858, сульфатиды – 937, фосфолипиды – 775

пользуется в качестве промежуточного соединения в процессе биосинтеза ФЛ клеточной мембраны, способствует стабилизации клеточных мембран и снижению образования свободных радикалов [8]. Дисрегуляция метаболизма ФЛ лежит в основе как структурных повреждений синаптических мембран, так и их функций, включая рецепторную сигнализацию, нарушения которой при геморрагическом шоке приводят к энцефалопатии [9]. Коррекция фосфолипидного состава синаптических мембран имеет особую значимость для повышения эффективности лечения шокогенных нарушений функций головного мозга [10].

Белки и аминокислоты ткани мозга

Для нервной ткани характерно высокое содержание белков. В значительно большем количестве они присутствуют в сером, чем в белом веществе мозга. В ткани мозга найдены многие ферменты — амилаза, мальтаза, липаза, холинэстераза, протеазы, оксидоредуктазы, ферменты гликолиза и др. Особенностью белкового состава нервной ткани является то, что в ней в значительном количестве присутствуют сложные белки (липопротеины, гликолипиды, фосфопротеины и др.). К наиболее распространенным сложным белкам нервной ткани относятся гликопротеины и протеолипиды. Для нервной ткани характерно присутствие особых тканеспецифических белков, не характерных для других тканей. Нейроспецифические белки играют важную роль в синаптической передаче, хранении и переработке поступающей в мозг информации, клеточном узнавании, рецепции, катализе и т.д., вследствие чего они участвуют в формировании высших функций головного мозга, таких как память и обучение. В настоящее время известно около 60 представителей нейроспецифических белков. Для белков нервной ткани характерен интенсивный метаболизм. Скорость их превращений зависит от функционального состояния нервной системы. По интенсивности обмена белки нервной ткани значительно превосходят белки других тканей [1,4].

Нейропептиды

Помимо белков в структуру нервной ткани входят многочисленные олигопептиды, известные как нейропептиды. В состав нейропептидов входит от 2 до 60 аминокислотных остатков, они образуются в результате ограниченного протеолиза больших пептидов-предшественников. Пептиды нервной ткани проявляют высокую биологическую активность: способны изменять поведенческие реакции, принимать участие в формировании памяти и др. Подобные эффекты нейропептидов связаны с тем, что они выступают в роли нейромедиаторов и гормонов [1,4].

В настоящее время известны около 5900 нейропептидов, объединенных в разные группы [11]. Нейропептиды принято разделять на несколько семейств. Разделение на семейства может быть основано на сходстве структуры генома, молекулярной структуре, функции, или локализации нейронов, продуцирующих этот нейропептид [12]. Характеристики и функции нейропептидов разных семейств широко представлены в научной литературе [1,4,13,14]. Один из вариантов выделения семейств нейропептидов — в таблице 4.

Либерины и статины гипоталамуса осуществляют регуляцию выхода гормонов гипофиза. Либерины (рилизинг-факторы) стимулируют выход ряда гормонов из клеток гипофиза, тогда как статины тормозят его. Большое число пептидов относят к опиоидным нейропептидам.

Многие **опиоиды** обладают функцией анестетиков посредством действия через опиоидные рецепторы. Исследователи отмечают важность их эффекта в связи с функциями мозга и регуляцией эмоционального поведения.

Семья **меланокортинов** включает кортикотропин, гормон гипофиза. Известно, что функция кортикотропина — активация секреции стероидов надпочечников. Кортикотропин синтезируется в некоторых участках мозга и обеспечивает такие функции, как внимание к внешним сигналам, память, обучение и др.

Вазопрессинтоцины включают вазопрессин и окситоцин. Вазопрессин — удаленный ингибитор диуреза и сокращения сосудов. Окситоцин — стимулирует сокращение матки во время родов. Существуют данные, что вазопрессин и окситоцин принимают участие в формировании длительной памяти. Вазопрессин действует как стимулятор памяти, окситоцин — частичный ингибитор этих процессов.

Протеиды группы ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид) обнаружены в большинстве отделов нервной системы. Их функция — участие в вазо- и бронходилатации, они являются сопутствующими медиаторами в серотонинергической и холинергической системах. Отмечено их участие в регуляции поведенческих реакций, стимулировании процессов обучения и памяти.

Тахикинины обладают широким спектром биологической активности. Основные физиологические эффекты — регуляция тонуса гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, участие в контроле поведенческих реакций и ноницептивных процессов, осуществляются при функциональном взаимодействии с другими регуляторными молекулами — β -эндорфином, нейропептидом Y, дофамином, интерлейкином.

Таблица 4.

Классификация нейропептидов [1]

Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Подгруппа нейропептидов	Представители
Гипоталамические либерины и статины	Либерины		Тиролиберин, кортиколиберин, люлиберин
	Статины		Соматолиберин, соматостатин, меланостатин
Опиоидные пептиды	Энкефалиновые опиоиды	Производные проопиомеланокортина	β -эндорфин, γ -эндорфин, α -эндорфин, метэнкефалин
		Производные продинорфина	Динорфины, лейэнкефалин, α -и β -неоэндорфин, леуморфин, риморфин
		Производные проэнкефалина	Адренорфин, лейэнкефалин, октапептид
	Параэнкефалиновые опиоиды	Дерморфины Казаморфины	Дерморфин-7 β — Казаморфин-7
Меланокортины	Кортикотропины		Адренкортикотропин и его фрагменты
	Меланотропины		α -, β -, γ — меланотропин
Вазопрессинтоцины	Вазопрессины		Арг-вазопрессин, лиз-вазопрессин
	Тоцины		Окситоцин, мезотоцин, изотоцин, вазотоцин
Панкреатические пептиды			Нейропептид Y, пептид YY, панкреатический пептид
Глюкагон-секретины	Глицентины		Глицентин, глюкагон
	ВИП-группа		Вазоактивный интестинальный пептид
	Гастроины		Гастрин-14, -17, -34
Тахикинины			Вещество P, нейрокинин A,
Мотилин			Мотилин
Нейротензины			Нейротензин, нейромедин N, ксенопсин
Бомбезины			Гастрин-рилизинг пептид, бомбезин, литорин
Кинины			Брадикинин, каллидин
Ангиотензины			Ангиотензины I, II
Кальцитонины			Кальцитонин, кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP)
Атриопептиды			Атриопептид-28
Эндозепины			Пептид — ингибитор связывания диазепам (DBI), октадеканейропептид (ODN)
Галанин			Галанин
Эндотелины			Эндотелин I, II, III

Ангиотензины обнаружены практически во всех тканях организма, включая структуры центральной нервной системы. Известна роль ангиотензина II в генезе артериальной гипертензии и взаимодействии с другими вазоактивными системами — адренергической, системой тахикининов. Большое количество

публикаций свидетельствует об участии ангиотензинов в процессах обучения, памяти, мотивационных поведений, реакций внутреннего подкрепления, болевой чувствительности, контроле эмоционального состояния.

Кинины образуются в результате действия калликреинов и оказываются связующим звеном между си-

стемами регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови и фибринолиза. Основной физиологически активный пептид этого семейства, брадикинин, играет важную роль в регуляции гемостаза, водного и электролитического баланса, вазодилатации, капиллярной проницаемости, местных воспалительных реакций, ноцицепции.

Необходимо отметить важную физиологическую роль отдельных нейропептидов разных семейств. **Нейротензин** играет существенную роль в центральной регуляции поведенческих и соматических реакций организма, регулирует ноцицептивные процессы, принимает участие в развитии стресс-реакций. **Нейропептид Y** обнаружен в гипоталамической и кортикальной областях мозга, выступает как нейротрансмиттер и сопутствующий медиатор. Играет важную роль в регуляции циркадных ритмов, болевого ответа, мотивационного поведения. **Бомбезин** проявляет выраженные соматические эффекты вызывает вазоконстрикцию, участвует в терморегуляции, влияет на секреторные процессы в желудочно-кишечном тракте.

Аминокислоты нервной ткани

Для нервной ткани характерно присутствие свободных аминокислот (АК). Аминокислоты или их производные участвуют в синаптической передаче, в осуществлении межнейрональных связей. Ряд АК — глицин, аспарагиновая, глутаминовая, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), таурин, действуют как нейротрансмиттеры. Аминокислоты глутаминовой группы непосредственно связаны с циклом трикарбоновых кислот, что указывает на их роль в производстве энергии. Важнейшая роль АК — участие в реакциях синтеза большого числа биологически важных соединений, таких, как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, витаминов, биологически активных аминов и др. [15].

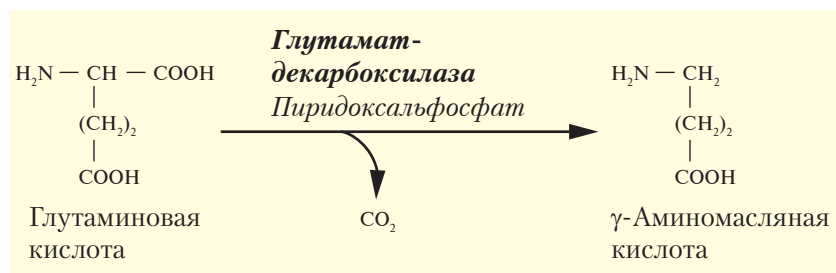
Концентрация АК в ткани мозга выше, чем в плазме крови и печени. Содержание АК мозга человека составляет в среднем 34 мкмоль на 1 г ткани, что значительно превышает их содержание как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости. Существование высокого концентрационного градиента АК между кровью и мозгом обусловлено избирательным активным переносом через гематоэнцефалический барьер [16]. При нормальных условиях скорость транспорта АК не лимитирует непосредственно их метаболизм, так как скорости синтеза и деградации ниже скорости транспорта. Таким образом, эти соединения аккумулируются в ткани мозга, формируя пул свободных АК. Без пополнения извне пул свободных АК довольно

быстро истощается. В литературе отсутствуют сообщения о болезнях, вызванных нарушением транспорта АК в мозг, вероятно, потому, что они летальны [1].

Состав АК в ЦНС и плазме крови различен. Для ткани мозга характерно высокое содержание глутаминовой, аспарагиновой, N-ацетиласпарагиновой кислот и ГАМК. Они составляют 75% пула свободных АК головного мозга. ЦНС содержит в 400 раз больше глутамата и аспартата (анионы соответствующих АК), чем другие ткани. L-глутаминовая кислота, обнаруженная во всех участках ЦНС — основной нейротрансмиттер возбуждения. Еще одна важная функция глутаминовой кислоты — предшественник синтеза многих АК. Высокая концентрация глутаминовой кислоты необходима для синтеза основного возбудителя (глутамат) и ингибитора (ГАМК) в ткани мозга [17]. Нарушение системы глутамата находят при многих патологиях ЦНС — эпилепсия, патология вестибулярной системы, гипоксия и др.

Рисунок 2.

Синтез гамма-аминомасляной кислоты



Аспарагиновая кислота вовлечена в возбуждение интернейронов, которые регулируют различные спинальные рефлексы. Самая высокая концентрация этой АК — в среднем мозге. Ее производная — N-ацетиласпартат (НАА) одна из самых концентрированных в мозге свободных АК. Установлено, что НАА является одним из основных регуляторов осмотических процессов в головном мозге. Полагают, что, НАА можно назвать маркером некоторых форм психических и неврологических заболеваний головного мозга: рассеянный склероз, шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др. [18].

Аспартат и глутамат образуются в реакции трансаминирования промежуточных метаболитов в цикле трикарбоновых кислот (цикл лимонной кислоты, цикл Кребса). Непосредственным предшественником для синтеза глутамата в мозге является α-кетоглутаровая кислота, которая может превращаться в глутамат или путем прямого восстановительного аминирования с участием глутаматдегидрогеназы или путем переаминирования. Реакция под действием глутаматдегидрогеназы в головном мозге обеспечивает непрерыв-

ное превращение свободного аммиака в аминокислоты. Образование глутамата является важным механизмом детоксикации аммония, накопление которого губительно для ЦНС. В случае серьезных повреждений печени повышается концентрация аммония и глутамата в спинномозговой жидкости — в этих случаях наблюдается кома. У некоторых лиц выявлена повышенная чувствительность к приправе глутамат натрия, он вызывает сенсорные и моторные нарушения, головную боль. Эти симптомы известны как «синдром китайских ресторанов» [1].

Для нормального функционирования мозга важна реакция декарбоксилирования глутамата с образованием производного — ГАМК, которая является ингибирующим нейротрансмиттером (Рис. 2). Присутствие ГАМК характерно для клеток ЦНС. В коре мозга ГАМК присутствует примерно в 5% нервных окончаний. ГАМК включена в регуляцию двигательной активности, формирование эмоционального поведения. ГАМКергическая система задействована в реализации рефлексов обучения и памяти. Она действует в связи с другими нейротрансмиттерами: допамиnergическими, холинергическими, глутаматергическими. ГАМКергическая система может быть ассоциирована со многими метаболическими болезнями НС: эпилепсия, хорей Харрингтона, болезнь Паркинсона и другие. Помимо ГАМК, ингибиторные АК включают глицин, таурин, бета-аланин [1,15].

Метаболизм ткани центральной нервной системы

Мозг взрослого человека получает в минуту примерно 750 мл крови, что составляет 15% общего сердечного выброса. 50 мл кислорода захватывается из крови каждую минуту, что соответствует 20% общего кислорода, потребляемого мозгом взрослого человека и до 50% мозгом новорожденного. Активные метаболические процессы, имеющие место в ткани мозга, постоянно нуждаются в кислороде.

Метаболизм глюкозы

Важнейший энергетический субстрат, используемый нервными клетками — глюкоза. Глюкоза — основной углевод ткани мозга, содержание гликогена в ткани головного мозга составляет около 0,1% от общей массы углеводов, в мозге новорожденных уровень этого полисахарида втрое выше такового у взрослых. Ткань головного мозга потребляет до 70% эндогенной глюкозы, потребление глюкозы серым веществом почти наполовину выше, чем белым. По скорости потребления кислорода отделы мозга можно расположить в следующей убывающей последовательности: кора больших полушарий > мозжечок и промежуточ-

ный мозг > средний и продолговатый мозг > спинной мозг [1].

Подавляющее большинство глюкозы (85–90%), потребляемой головным мозгом, окисляется до углекислого газа и воды, остальное количество окисляется до лактата и/или используется в других реакциях. Метаболизм глюкозы обеспечивает 85–90% энергетических потребностей ткани для физиологической функции мозга посредством генерации АТФ. Кроме того, глюкоза является важнейшим предшественником биосинтеза аминокислот (особенно глутамата, аспартата, аланина, глицина и др.). Преимущественным путём метаболизма глюкозы в головном мозге является её окисление в реакциях аэробного гликолиза, сопряжённых с реакциями цикла трикарбоновых кислот. В аэробных условиях образующийся из глюкозы в процессе гликолиза пируват поступает в цикл Кребса, где происходит его дальнейшее полное окисление до CO_2 , H_2O и выделяется большое количество энергии. В нервной ткани невозможна замена глюкозы, основного энергетического субстрата, иными соединениями, интенсивно окисляющимися в других тканях [5].

В отличие от других тканей (печень, почки, мышцы) головной мозг при снижении уровня глюкозы в крови продолжает потреблять по-прежнему высокие количества глюкозы и кислорода и только при тяжёлой гипогликемии их потребление падает, следствием чего является развитие коматозного состояния.

Образование энергии в ткани мозга

Глюкоза является специфическим, главным, но не единственным субстратом, окисляющимся в мозге. При некоторых патологических состояниях в головном мозге человека, например, при хронической гипогликемии, в качестве дополнительного, а в исключительных случаях и самостоятельного источника энергии, могут выступать кетоновые тела, свободные жирные кислоты и аминокислоты, поступающие из крови.

Функционирование головного мозга сопряжено с использованием значительного количества энергии. Наиболее высокую потребность в ней испытывают АТФ-зависимые процессы, связанные с функционированием транспортных АТФаз на мембранах нейронов. Они используют до 70% всей образующейся в нервных клетках АТФ. В настоящий момент не существует окончательного ответа на вопрос: какие известные биохимические реакции лежат в основе главных функций нервной ткани. Для полного решения этой задачи необходимы дальнейшие исследования. Некоторые специфические энергозависимые функции нервной ткани и биохимические процессы, лежащие в их основе, представлены в работе В.В. Лелевича, таблица 5 [1].

Таблица 5.

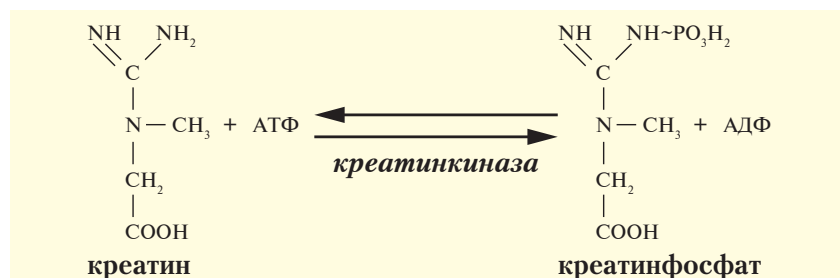
Основные энергозависимые процессы, лежащие в основе специфических функций нервной ткани [1]

Функции	Биохимические реакции
Проведение нервных импульсов с последующим восстановлением ионной асимметрии	K ⁺ , Na ⁺ -АТФазная реакция
Поддержание определенной пространственной ориентации и конформации структурных единиц нейрона	Фосфорилирование специфических белков нейрофиламентов и другие реакции
Образование синаптических структур; функционирование синапсов	Синтез специфических белков, липо- и гликопротеиновых комплексов; синтез и метаболизм нейромедиаторов, транспорт, выделение, обратный захват нейромедиаторов
Хранение и переработка информации (нейрологическая память)	Синтез специфических белков, нейропептидов, нуклеиновых кислот, липо- и гликопротеиновых комплексов
Трансмембранный перенос субстратов, нейромедиаторов	Реакции, катализируемые АТФазными системами, транслоказные реакции
Аксональный и ретроградный ток	Фосфорилирование специфических белков (тубулина и др.)

Высокая интенсивность аэробных процессов в мозге обуславливает в нем интенсивный синтез АТФ, скорость обмена АТФ в мозге значительно выше, чем в других тканях. Концентрация АТФ в ткани мозга соответствует таковой в других тканях. Другим макроэргическим фосфатом нервной ткани является креатинфосфат, его концентрация вдвое выше, чем АТФ. Креатинфосфат образуется из креатина при участии фермента креатинкиназы (Рис. 3). Реакцию катализирует ВВ-креатинкиназа, специфический изофермент креатинкиназы, присутствующий преимущественно в нервной ткани. При поражениях мозга (геморрагических инсультах и травмах мозга) именно его активность в крови и существенно возрастает.

Рисунок 3.

Схема образования креатинфосфата



Нейромедиаторы

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры) — соединения, обеспечивающие передачу нервного импульса через синапс. В структуру всех синапсов синапса входят пре- и постсинаптические мембраны, разделенные синаптической щелью. Нейромедиатор содержится

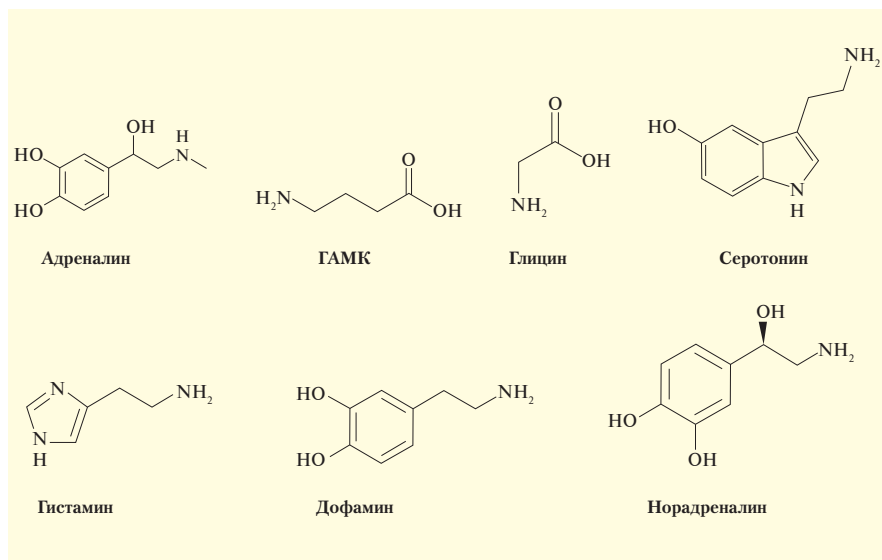
в специальных мембранных пузырьках пресинаптического нервного окончания. Диффундируя через синаптическую щель, молекулы медиатора специфически связываются с рецепторами на постсинаптической мембране. Рецепторы постсинаптической мембраны разделяют на ионотропные (быстрые) и метаболитропные (медленные). Ионотропные рецепторы связаны с мембранными каналами, при взаимодействии с молекулой нейромедиатора позволяют ионам проходить через биологическую мембрану. Медиаторами таких рецепторов служат ацетилхолин, глутамат, ГАМК, глицин и др. При действии метаболитропных рецепторов постсинаптический эффект осуществляется путем активации специфических мембранных ферментов, обеспечивающих образование вторичных посредников, активирующих ферменты, действие которых приводит к модификации мембранных или цитоплазматических белков. Медиаторы таких рецепторов — катехоламины, серотонин, глутамат [1,5,19].

Нейромедиаторы могут быть представлены аминокислотами (глутамат, глицин, ГАМК и др.), биогенными аминами (катехоламины, серотонин), пептидами (энкефалины).

Выделяют возбуждающие (адреналин, норадреналин, ацетилхолин и др.) и тормозные (глицин, ГАМК и др.) медиаторы (Рис. 4).

В различных синапсах используются различные медиаторы. По этому признаку синапсы подразделяются на:

Схемы строения нескольких нейротрансмиттеров



- Адренергические — медиатор норадреналин
- Дофаминергические — медиатор дофамин
- Серотонинергические — медиатор серотонин
- Холинергические — медиатор ацетилхолин

Известен ряд других синапсов, в которых в качестве медиаторов используются аминокислоты и их производные (глицин, глутамат, ГАМК, гистамин и др.), энкефалины и др. [1,5,19].

С нарушениями метаболизма нейромедиаторов связано возникновение различных психических заболеваний [20,21]. При болезни Альцгеймера отмечено торможение синтеза ацетилхолина и как следствие этого уменьшение его содержания в синапсах. При болезни Паркинсона выявлено нарушение баланса между уровнем ацетилхолина и дофамина в определенных подкорковых образованиях головного мозга (черная субстанция и полосатое тело), что, по мнению исследователей, приводит к повышению их биоэлектрической активности и возникновению характерной клиники заболевания. В процессе развития шизофрении в подкорковых структурах изменяется содержание нейромедиаторов (серотонина, глутамата и ГАМК), повышается уровень дофамина,

Показано, что возникновение депрессий и расстройства сна могут быть связаны со снижением уровня серотонина в мозге, обусловленного нарушением синтеза фермента 5-окситриптофан декарбоксилазы, участвующего в образовании этого нейромедиатора [19,21]. Полагают, что помимо серотонина в формировании депрессивных состояний важную роль играет понижение уровня норадреналина в мозге. Предположено, что нарушение баланса нейромедиаторов в мозге является одной из причин возникновения алкоголизма и наркоманий [5].

Рисунок 4. Заболевания центральной нервной системы

Болезни ЦНС — широкий спектр состояний, при которых мозг не может работать нормально. Причиной могут быть наследственные нарушения метаболизма, инфекция, дегенеративное состояние, инсульт, опухоль мозга [1,5,22].

Заболевания ЦНС включают:

- Инсульты геморрагические и ишемические;
- Нейроинфекции — менингит, энцефалит, менингоэнцефалит;
- Травматические нарушения структуры головного или спинного мозга;
- Функциональные неврологические расстройства (эпилепсия, невралгия, головокружение и др.);

• Нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, множественный склероз, болезнь Альцгеймера, хорей Харрингтона, БАС и др.).

Интенсивные исследования последних десятилетий позволили установить наличие биохимических изменений ткани ЦНС при многих заболеваниях. Однако при ряде заболеваний биохимические изменения являются не причиной патологии, а следствием иных нарушений метаболизма, обусловленных различными факторами. Развитие ишемических инсультов во многом обусловлено нарушениями системы гемостаза, геморрагических — наличием артериальной гипертензии или аневризмы. При наличии нейроинфекций имеет место общая интоксикация организма, клинические проявления отличаются при разных типах возбудителя (вирусы, грибы, бактерии и др.). Множественный (рассеянный) склероз признан аутоиммунным заболеванием. Некоторые заболевания являются наследственными: аутосомно-доминантное генетическое заболевание болезнь Гентингтона (хорей Хантингтона), болезнь Кавана, наследственные атаксии и др. Причины ряда заболеваний ЦНС пока неизвестны, среди них боковой (латеральный) амиотрофический склероз (БАС; amyotrophic lateral sclerosis ALS) [23].

Учитывая тему настоящей статьи, особый интерес для выявления биохимических основ болезней ЦНС представляют нейродегенеративные заболевания. Такие заболевания характеризуются постепенным последовательным разрушением нейронов, что проявляется нарушением двигательной и/или мыслительной функции. Рассмотрим данные о биохимической основе патологии наиболее распространенных болезней ЦНС, а также шизофрении — известного психического расстройства.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона — второе по частоте нейродегенеративное заболевание, отмечаемое в старости [24]. Это медленно прогрессирующее хроническое неврологическое заболевание встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% лиц более старшего возраста. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Для заболевания характерны нарушения работы мышц (тремор, гипокинезия, ригидность мышц и др.). Причина развития болезни пока полностью не известна. Полагают, что развитию болезни Паркинсона способствуют взаимодействие наследственности и факторов внешней среды [1,5,24].

Основным патогенетическим звеном паркинсонизма является нарушение обмена катехоламинов (дофамина, ацетилхолина, норадреналина) в экстрапирамидной системе [1]. Твердо установленным фактором является связь болезни Паркинсона с недостаточностью дофаминэргической функции головного мозга. Дофамин выполняет самостоятельную медиаторную функцию в реализации двигательных актов. Полагают, что именно нарушение синтеза дофамина приводит к развитию болезни Паркинсона [24,25].

Химически это расстройство характеризуется значительным снижением содержания дофамина и его метаболита — гомованилиновой кислоты. Наряду с нарушением дофаминэргической передачи в развитие патологии при болезни Паркинсона могут вносить свой вклад и изменения в других медиаторных системах: холинергической и серотонинэргической, также ГАМКергической [1]. На основании проведенных исследований группа авторов полагают, что в патогенезе болезни Паркинсона значительную роль играют высокие концентрации холестерина и оксистеролов и предлагают эти соединения в качестве биомаркёров заболевания [25–27].

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера — основная причина деменции. Женщины заболевают чаще в 3–5 раз, чем мужчины. Несмотря на интенсивное изучение, патогенез болезни пока неизвестен. Высказывалось предположение о роли тау-белка в формировании болезни Альцгеймера, однако в настоящее время основное значение в развитии патологии связывают с амилоидным β -белком [28,29].

При морфологическом изучении мозга страдающих болезнью Альцгеймера выявлены накопления соединения, названного амилоидным β -белком. В состав белка входит около 40 аминокислот, он образуется в результате ферментативного расщепления крупного белка-предшественника, который кодируется геном, расположенным у человека в 21 хромосоме. Отложения

амилоида называют еще амилоидными или сенильными бляшками. Непременным симптомом болезни Альцгеймера является большое количество амилоидных бляшек в тех отделах мозга, которые важны для умственной деятельности (кора больших полушарий, лимбическая система, гиппокамп и т.д.) [30,31].

Выделяют две формы болезни Альцгеймера. Наследственная — (семейная) относительно редкая генетическая болезнь, симптомы проявляются в возрасте 40–50 лет. При наследственной болезни Альцгеймера выявлены три мутации, в 1, 14 и 21 хромосомах, содействующие образованию амилоидных бляшек в мозге пациентов. Обнаружено, что еще один ген, кодирующий изоформу апопротеина Е — апоЕ4, увеличивает шанс развития болезни Альцгеймера в более раннем возрасте.

Другая, более распространенная форма болезни Альцгеймера — спорадическая, ее проявления наблюдаются у лиц старше 65 лет, точная причина ее развития пока не известна. Установлено, что этап созревания амилоидных бляшек сопровождаются биохимическими и структурными изменениями ткани мозга [1]. При болезни Альцгеймера отмечено торможение синтеза ацетилхолина и как следствие этого уменьшение его содержания в синапсах [5]. Помимо снижения уровня ацетилхолина в ткани мозга выявлено и снижения содержания и других нейромедиаторов [3]. Полагают, что важную роль в формировании болезни Альцгеймера играют фосфолипиды. Керамиды способствуют образованию и накоплению амилоидного β -белка посредством стабилизации белка-предшественника [30,32].

Шизофрения

Шизофрения — одно из наиболее распространенных и тяжелых психических расстройств (в среднем болеет около 1% населения), проявляющихся в нарушении восприятия, мышления, эмоций и поведения, которые известны на сегодняшний день. По данным Американской психиатрической ассоциации, эти показатели одинаковы во всем мире [33,34].

Шизофрения — сложное заболевание, причины которого до конца достоверно не определены. Важное место в развитии шизофрении отводят наследственному фактору. Установлено, что высокий риск заболевания имеют дети больных родителей, однояйцевые близнецы, выявлены факты накопления заболевания в семье. Однако несмотря на интенсивные исследования, не обнаружены мутации, способствующие развитию болезни. Применение технологии секвенирования позволило обнаружить ряд однонуклеотидных полиморфизмов (Single-Nucleotide Polymorphisms, SNP), определяющих риск заболевания [35].

Предположено, что в основе шизофрении лежит нарушение работы медиаторных систем, в первую очередь катехоламинергической, сопровождающееся изменением концентрации нейромедиаторов в мозге, а также активацией минорных путей их метаболизма, которые приводят к образованию и накоплению в мозге веществ, имеющих психотропный эффект [36]. Дофаминовая гипотеза шизофрении была впервые предложена в 1960-х годах, когда обнаружили, что антипсихотический эффект хлорпромазина успешно лечит симптомы у пациентов с шизофренией. Получены данные, что увеличение синтеза дофамина приводит к шизофрении [23]. Дополнительные экспериментальные подтверждения дофаминовой гипотезы шизофрении получены в 2022 году. Посмертный анализ мозга пациентов с шизофренией показал, что у них были изменены дофаминовые рецепторы в хвостатом ядре — структуре, расположенной спереди от таламуса. Такие рецепторы регулируют количество дофамина, высвобождаемого из нейронов. Если рецепторы работают неправильно, дофамина становится слишком много [35,36].

За последние 20 лет стало понятно, что, несмотря на активное изучение и расширение сведений, дофаминовая теория не до конца объясняет патогенез шизофрении, необходимо исследовать роль других нейромедиаторных систем в патофизиологии заболевания [36]. Действительно, исследования показали, что наряду с дофаминергической и вообще катехоламинергическими системами при шизофрении претерпевают изменение активности и другие медиаторные системы. Особого внимания заслуживает серотонинергическая система, поскольку серотонин участвует в осуществлении поведенческих и соматических функций, многие из которых нарушены при шизофрении. Также отмечены нарушения других медиаторных систем мозга (глутаматергической, ГАМКергической, пептидергической), что определяет многообразие симптомов и форм данного заболевания. Развитие нейробиологических и психиатрических заболеваний, в том числе шизофрении, также связывают с дисфункцией N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDA-рецептор, NMDR), который участвуют в нескольких центральных синаптических путях, регулирует работу ионных каналов в ЦНС, играет значительную роль в функционировании мозга [21,37].

Список литературы

1. Лелевич В.В. *Нейрохимия*// Гродно: ГрГМУ, 2008. — 230 с.
2. Dawson G. *Measuring Brain Lipids*// *Biochim Biophys Acta*. — 2015. — V.1851. — P. 1026–1039. DOI: 10.1016/j.bbalip.2015.02.007.

3. Igarashi M., Ma K., Gao F. et al. *Brain lipid concentrations in bipolar disorder*// *Journal of Psychiatric Research*. — 2010. — V. 44. — P. 117–182. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.08.0
4. Давыдов В.В., Комаров О.С.. *Биохимия нервной ткани* // ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. — М.: Издательство «Белый Ветер». — 2018. — 56 с.
5. Лелевич В.В. *Нейрохимия — III*// <http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/biologicheskoi-himii/files> (дата обращения 24.05. 2025)
6. Söderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G. *Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease* // *Lipids*. — 1991. — V.26. — P. 421–425.
7. Орел Н.М. *Функциональная биохимия нервной системы* // <http://bio.bsu.by/biohim/files/presentation9999.pdf> (дата обращения 24.05. 2025)
8. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. *Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга*// *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С.*. — 2016. — № 1. — С. 104–112. DOI: 10.17116/jnevro201611611104–112
9. Murphy E., Schapiro M., Rapoport S., Shetty H. *Phospholipid composition and levels are altered in Down syndrome brain*// *Brain Res*. — 2000. — V.867. — P. 9–18.
10. Лескова Г.Ф. *Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке* // *Общая реаниматология*. — 2019. — № 2. — С. 99–114. DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-99-114
11. *NeuroPep, NeuroPedia*, <http://www.neuropeptides.nl/> (дата обращения 24.05. 2025)
12. Bakos J., Zatkova M., Bacova Z., Ostátnikova D. *The role of hypothalamic neuropeptides in neurogenesis and neuritogenesis*// *Neural Plasticity Volume 2016 | Article ID 3276383* <https://doi.org/10.1155/2016/3276383> (дата обращения 24.05. 2025)
13. Соловьев В.В. *Нейропептиды: структурно-функциональная классификация* // *Actual science*. — 2015. — N 4. — С. 22–35.
14. Wilkinson M., Brown R. *Neuropeptides and their classification*// <https://www.biosyn.com/tew/neuropeptides-and-their-classification.aspx> (дата обращения 24.05. 2025)
15. Kurbat M., Lelevich V. *Metabolism of amino acids in the brain* // *Neurochemical Journal*. — 2009. — V.3. — P. 23–28. DOI:10.1134/S1819712409010036

16. Zaragozá R. Transport of amino acids across the blood-brain barrier // *Front. Physiol.*, 23 September 2020 Sec. Membrane Physiology and Membrane Biophysics V.11-2020 <https://doi.org/10.3389>. (дата обращения 24.05. 2025)
17. Naumov A. Biochemistry of the nervous system // <http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/biologicheskoi-himii> (дата обращения 24.05. 2025)
18. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И.. N-ацетиласпартат – биомаркер психических и неврологических нарушений // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С.* – 2015. – № 8. – С. 94–98. DOI: 10.17116/jnevro20151158194-98
19. Slomon H. Snyder neurotransmitters, receptors, and second messengers galore in 40 years // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – V. 29. – P. 12717–12721. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3670-09.2009> (дата обращения 24.05. 2025)
20. Pan X., Tao S., Tong N. Potential therapeutic targeting neurotransmitter receptors in diabetes // *Front. Endocrinol.*, 20 May 2022. Sec. Diabetes: Molecular Mechanisms Volume 13-2022 <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.884549> (дата обращения 24.05. 2025)
21. Smart T., Paoletti P. Synaptic neurotransmitter-gated receptors // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2012. Mar; 4(3): a009662. DOI: 10.1101/cshperspect.a009662
22. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю.. Функциональные неврологические расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С.* – 2021. – № 1. – С. 98–103. DOI: 10.17116/jnevro202112101198
23. Neurochemical basis of brain function and dysfunction // Ed. by Thomas Heinbockel T. and Antoneti B. Csoka A. – Doi:10.5772/intechopen.75850 <https://www.intechopen.com/chapters/68712> (дата обращения 24.05. 2025)
24. Hu G. Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease: a review for some new findings // *Parkinsons Dis.* 2010;2010:836962. DOI: 10.4061/2010/836962.
25. Hussein G., Wang G., Ansar H. et al. Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases // *Lipids in Health and Disease*. – 2019. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0965-z> (дата обращения 24.05. 2025)
26. Biochemistry of central nervous system (CNS) <http://biochem.szote.u-szeged.hu> (дата обращения 24.05. 2025)
27. Doria M., Maugeat L., Moreau T., Lizard G., Vejux A. Contribution of cholesterol and oxysterols to the pathophysiology of Parkinson's disease // *Free Radic Biol Med.* – 2016. – V.101. – P. 393–400. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.008.
28. Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. Бета-амилоид и тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // *Успехи биологической химии*. – 2015. – т. 55. – С. 351–390. DOI: 10.1134/S000629791513012X
29. Mudher A., Lovestone S. Alzheimer's disease – do tauists and baptists finally shake hands? // *Trends Neurosci* 2002 Jan;25(1):22–6. DOI: 10.1016/S0166-2236(00)02031-2.
30. Hampel H., Hardy J., Blennow K. et al. The Amyloid- β pathway in Alzheimer's disease // *Molecular Psychiatry*. – 2021. – V.26. – P. 5481–5503. DOI: 10.1038/s41380-021-01249-0.
31. Ortiz G., Flores-Alvarado J., Mireles-Ramírez M. et al. Biochemical and molecular markers in Alzheimer's disease // www.avidscience.com (дата обращения 24.05. 2025)
32. Dinkins M., Wang G., Bieberich E. Sphingolipid-enriched extracellular vesicles and Alzheimer's disease: a decade of research // *J Alzheimers Dis.* – 2017. – V.60. – P. 757–768. DOI: 10.3233/JAD-160567.
33. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiologic Reviews*. – 2008. – V. 30. – P. 67–76. DOI: 10.1093/epirev/mxn001
34. Prince M., Wimo A., Guerchet M. et al. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015. 84 p.
35. Yasgur B. Dopamine dysregulation a causative culprit in schizophrenia? // <https://www.medscape.com/viMedscape>. – 2022. (дата обращения 24.05. 2025)
36. Федотов И.А. Шизофрения – симптомы и лечение // <https://probolezny.ru/shizofreniya/> – 2022 (дата обращения 24.05. 2025)
37. Hammond-Weinberger D., Wang Y., Glavis-Bloom A., Spitzer N. Mechanism for neurotransmitter-receptor matching // *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020-02-25 | DOI: 10.1073/pnas.1916600117