

УДК 616.831-009.11-053.2-079

©Васильева, Баканов

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Е.М. Васильева, М.И. Баканов

НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН,
117963, Москва, Ломоносовский пр.2/62

Систематизированы данные литературы о биохимических изменениях структурно-функционального состояния биологических мембран, связанных с неврологической патологией. Анализируются изменения мембранного транспорта (на примере активности Na^+ , K^+ - и Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРАЗ), липидного и фосфолипидного составов клеточных мембран, интенсивности перекисного окисления липидов при неврологической патологии у детей и взрослых, приводятся экспериментальные данные. Рассмотрена регуляторная роль тиреоидных гормонов, оксида азота, ионов кальция и магния, простагландинов и других биологически активных веществ в возникновении и становлении неврологических нарушений. Приведены данные литературы о роли гипоксии и вирусной инфекции в патогенезе неврологической патологии и, происходящих при этом биохимических изменениях.

Ключевые слова: неврологическая патология, АТРАЗы, липиды, фосфолипиды, перекисное окисление, оксид азота, тиреоидные гормоны, вирусная инфекция.

ВВЕДЕНИЕ. Структурно-функциональные характеристики биологических мембран являются информативным показателем различных физиологических состояний организма при эндогенных и экзогенных воздействиях. Поэтому изучение мембранологических аспектов хронических заболеваний является актуальным.

Известно, что любой патологический процесс начинается с повреждения одного из звеньев внутриклеточного “конвейера”, часто с повреждения той или иной мембранной структуры. Для живых организмов характерны сложность организации, множество переменных, большое количество внутренних взаимосвязей, что делает адекватным применение системного анализа [1].

1. Транспортные АТРАЗы.

Обычно в мембранах того или иного нейрона, как и в других тканях и органах, выявляется небольшое число типов активных ионных каналов, каналы других типов могут присутствовать в мембране в пассивном состоянии, обнаруживаясь только при патологии [2]. Электрогенный Na^+ -насос, функциональной единицей которого является молекула Na^+ , K^+ -АТРАЗы, обеспечивает процессы возбуждения, водно-солевого обмена, поддержания ионного гомеостаза клетки и даже регуляцию клеточного цикла. Активация Na^+ -насоса приводит к уменьшению, а торможение его – к увеличению клеточного объема. При увеличении клеточного объема повышаются проводимость и возбудимость мембраны, что связано с увеличением числа рецепторов, непосредственно взаимодействующих с медиаторами. Активность Na^+ , K^+ -АТРАЗы может служить индикатором структурно-функционального состояния мембраны,

одного из основных механизмов, через который осуществляется метаболическая регуляция возбудимости, проницаемости и синаптической активности нейрона [3,4]. Фермент осуществляет антипорт 3 ионов натрия на 2 – калия против концентрационного градиента с использованием энергии АТФ. В результате этого транспорта образуется химический и электрический градиент на клеточной мембране. Ионные градиенты, создаваемые Na^+, K^+ -АТФазой, по гипотезе В.П. Скулачёва (1989), играют роль энергетического буфера [5]. За счёт создаваемого градиента натрия осуществляется транспорт сахаров, аминокислот и других питательных веществ в клетку вместе с натрием. В природе существует достаточно большое количество веществ, которые обладают способностью нарушать транспорт электронов (к ним относятся и барбитураты очень часто применяемые в неврологии). При этом тканевая гипоксия будет наблюдаться и при отсутствии дефицита кислорода. Данная митохондриальная цитопатия лежит в основе многих заболеваний, в первую очередь, ЦНС (энцефалопатии, полинейропатии), мышечной системы (миопатии) и т.д. Снижение содержания АТФ нарушает процесс фосфорилирования - дефосфорилирования мембранных белков и липидов, которые обеспечивают структурную целостность мембран [6].

Полагают, что до 23% АТФ, синтезируемого в организме человека, используется для осуществления работы Na^+, K^+ -АТФазы [7]. В связи с этим механизмы, контролирующие активность Na^+, K^+ -АТФазы в норме и при ряде патологических состояний, привлекают пристальное внимание [8]. Предполагают, что нейрогенная мышечная слабость, атаксия являются следствием мутации мДНК, кодирующей субъединицы АТФ-синтазы, что приводит к снижению синтеза АТФ [9]. Фермент специфически ингибируют сердечные гликозиды (убаин, дигоксин). В организме синтезируется естественный убаин-подобный ингибитор, являющийся метаболитом жирных кислот [10]. Убаин блокирует процесс связывания медиаторов со своими мембранными рецепторами у нейронов типа А (убаин-чувствительные) без существенных изменений электрогенных свойств мембранных фосфолипидов [3]. Удаление из мембран неких минорных белков значительно снижает чувствительность Na^+, K^+ -АТФазы к убаину, а удаление таких белков, как тропомиозин, с внутренней стороны плазматической мембраны приводит к выраженному повышению чувствительности Na^+, K^+ -АТФазы к убаину почти в 300 раз [11].

Влияние различных веществ на активность фермента, как правило, зависит от концентрации: такой типичный ингибитор Na^+, K^+ -АТФазы, как убаин, в дозе 10^{-7} - 10^{-15} М даже активирует фермент [12]. По одним данным, норадреналин уменьшает чувствительность Na^+, K^+ -АТФазы к убаину и эндогенному кальцию [13], а по другим данным, норадреналин в концентрациях 10^{-7} - 10^{-15} М даже активирует фермент, вызывая его конформационные изменения [14]. В эксперименте ингибирование активности Na^+, K^+ -АТФазы диоксином приводило к изменению чувствительности фермента к норадреналину [15]. Количество эндогенного убаина, содержащегося в сыворотке и тканях, значительно повышается при экспериментальной гипертензии, что может быть связано с повышенной активацией симпатической нервной системы. Установлено, что содержание эндогенного убаина при этом значительно повышено в гипоталамусе и надпочечниках по сравнению с другими тканями [16].

Кроме убаина, существует другой природный регулятор – ванадат (диаскорбат ванадия), его концентрация в ряде тканей так велика, что 50% молекул Na^+, K^+ -АТФазы в этих тканях должны быть заблокированы [11,17]. Этот ингибитор вызывает медленный ток кальция в гладкомышечные клетки [17]. В литературе имеются данные о существовании в ткани головного мозга обратимого ингибитора Na^+, K^+ -АТФазы, отличного от убаина [18]. Инактивация Na^+, K^+ -АТФазы может произойти и в результате увеличения входящего потока ионов кальция [19].

В период нормальной жизнедеятельности клетки количество функционирующих АТФазных молекул варьирует в мембране за счёт имеющихся

“резервных” молекул, которые находятся в неактивном состоянии из-за экранирования своих активных центров складочностью мембраны. Резервные молекулы активируются при действии внешних факторов, вызывающих повышение проводимости мембран для неорганических ионов и увеличение объема клетки. Торможение Na^+ -насоса приводит к повышению чувствительности нейрональной мембраны к ацетилхолину и ГАМК [3]. Основным нейромедиатор в ЦНС – глутамат является нейротоксичным. Увеличение его концентрации в межклеточном пространстве мозга вызывает гибель нервных клеток при ишемии и различных нейродегенеративных болезнях, приводя к устойчивому повышению концентрации кальция и активации свободно-радикальных реакций. При этом снижаются активность Na^+, K^+ -АТФазы и образование цитрулина из L-аргинина, что свидетельствует о снижении активности NO-синтазы (NOS) [20].

Na^+, K^+ -АТФаза, как и все мембранные белки, подвергается непрерывному обновлению. Любые воздействия, разрушающие и/или повышающие проницаемость плазматических мембран для ионов натрия, через несколько часов приводят к увеличению количества молекул Na^+, K^+ -АТФазы в плазмалемме. Этот же эффект имеет место всегда, когда натриевый насос “не в силах” справиться с повышенной концентрацией натрия в клетке [11]. Установлено, что снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы в ряде клеточных систем, в ответ на изменение клеточного гомеостаза, являлось причиной инициации синтеза новых молекул фермента, вслед за снижением скорости их деградации, и повышения эффективности активных помп в мембране. Регуляция числа активных транспортных молекул Na^+, K^+ -АТФазы играет важную роль в гомеостазе клеток [21]. В эксперименте установлено регулирующее влияние простагландинов на активность Na^+, K^+ - и $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФаз. Наблюдалась стимуляция низкой активности ферментов и торможение – высокой. Простаглицлин увеличивал активность Na^+, K^+ -АТФазы только при введении в минимальных физиологических концентрациях [22] и, напротив, торможение активности данного фермента было связано с увеличением содержания эндогенного простагландина E_2 [23].

На активность Na^+, K^+ -АТФазы заметное влияние оказывают тиреоидные гормоны. Тироксин увеличивает скорость синтеза мРНК данного фермента. Повышенные концентрации тиреоидных гормонов тормозят активность Na^+, K^+ -АТФазы, по-видимому, это связано с нарушением четвертичной структуры фермента и диссоциацией его на субъединицы [24,25]. Концентрации йодтиронинов, действующих на ферменты, находятся в области физиологических значений [26]. Снижение концентрации ионов магния повышало токсическое действие тироксина [27].

Полагают, что чувствительность Na^+, K^+ -АТФазы синаптических мембран к низким концентрациям кальция контролируется мембранными компонентами, которые не входят в состав Na^+, K^+ -АТФазы и слабо связаны с мембранами [28]. Установлено, что при взаимодействии сердечных гликозидов - ингибиторов Na^+, K^+ -АТФазы, с липидным компонентом биомембран образуется комплекс: гликозид+ Ca^{2+} +фосфатидилхолин (ФХ), который облегчает взаимодействие гликозида с рецепторами [29].

По данным Болдырева А.А. (1977), повышение концентрации ионов Mg^{2+} способствует протеканию ферментативной реакции, благодаря его воздействию на состояние липидов, окружающих молекулу данного фермента [30]. Эти данные согласуются с выявленным параллельным снижением активности Na^+, K^+ -АТФазы и концентрации свободного $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ в эритроцитах у детей с церебральными параличами [31]. Возможно, что именно низкие концентрации свободного $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ в эритроцитах стимулируют активность $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы у этих детей, т.к. известно, что Mg^{2+} выступает как конкурентный ингибитор по отношению к Ca^{2+} . Мышечная слабость, атаксия, спазмофилия, тремор, хореоформные движения, тетания, эпилептиформные судороги, часто наблюдающиеся при ДЦП, могут являться клиническими симптомами дефицита магния. У животных с моделью

эпилепсии выявлено снижение содержания внеклеточного натрия, как полагают, из-за значительного торможения активности Na^+, K^+ -АТФазы и торможения Na^+/K^+ обмена [32].

В настоящее время идентифицировано несколько изоформ α - и β -субъединиц, которые являются тканево-специфическими и могут играть определённую роль в регуляции активности Na^+, K^+ -АТФазы [33,34]. Показано, что модулировать активность Na^+, K^+ -АТФазы могут вирусы, относящиеся к самым разным семействам. В ряде случаев это приводит к избирательному подавлению трансляции клеточных белков. Одновременно значительно снижается убаин-зависимый транспорт аминокислот, но не изменяется убаин не чувствительный. Экспериментально эти данные были подтверждены *in vivo* в клетках мозга мышей, заражённых вирусом клещевого энцефалита. Сходные явления наблюдались при полиовирусной инфекции. В инфицированных бакуловирусом клетках α -субъединицы могут обладать каталитической активностью без β -субъединиц. При этом Na^+, K^+ -АТФаза становится EGTA-чувствительной Mg^{2+} -АТФазой, которая не присутствует в нормальных клетках [9]. У детей с церебральными параличами выявлена персистенция вирусов полиомиелита, кори, Коксаки А, Коксаки В и энтеро 68-71 [31].

Установлено, что ионы кальция предотвращают присоединение вируса к клетке, причём при увеличении количества вируса необходимо адекватное повышение концентрации ионов кальция [35]. С дефицитом магния связана токсичность дигиталиса [36]. Возможно, что именно дефицит магния и повышенное содержание эндогенного убаин-подобного фактора ответственны за наблюдаемое нами у детей с ТСД торможение активности Na^+, K^+ -АТФазы. Учитывая данные по снижению содержания свободного магния в эритроцитах детей с церебральными параличами (ДЦП) и наличия у них врождённой вирусной инфекции, можно предположить снижение процессов гликолиза в эритроцитах у этих детей, а, следовательно, дефицит макроэргов. При ДЦП выявлено значительное усиление процессов перекисного окисления липидов, выражающееся в повышении уровня первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ [31]. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах в процессе их деградации вызывает агрегацию мембранных белков, которые при этом теряют функциональную активность [11]. Существуют доказательства инактивации Na^+, K^+ -АТФазы в результате этого процесса, что сопровождается разрушением и основных ферментов антиоксидантной защиты [37, 38].

Не менее значимым ферментом для клеток является и $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФаза. Проницаемость клеточных мембран зависит от функционального состояния $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, резко возрастающая при активации последней. Работа кальциевого насоса является фактором, способствующим увеличению скорости обмена гидроперекисей фосфатидилэтаноламина (ФЭА) между монослоями и образованию таким образом “перекисных каналов” утечки ионов кальция [39]. Цитоплазматический кальмодулин (СаМ), неорганический и органический (2,3ДФГ, АТР) фосфат, мембранные фосфолипиды (ФЛ) могут связывать кальций с высоким сродством. На активность $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы влияют: $\text{K}^+ > \text{Na}^+ = \text{холин} > \text{Mg}^{2+}$. Но в отличие от Na^+, K^+ -АТФазы на активность Ca^{2+} -насоса мало влияет концентрация АТР, т.к. на её работу расходуется менее 1% клеточного содержания АТР. В то же время на работу Na^+ -насоса уходит, по разным данным, от 10-15 до 23% гликолитической энергии. Для $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы субстратом могут быть трифосфаты, отличные от АТР=СТР=УТР>GTP>ITP. К ингибиторам $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы относятся ортованадат натрия и хелаторы металлов.

Показано, что тиреоидные гормоны могут модулировать активность гена $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы на уровне транскрипции посредством связывания с белками ядерного рецептора. Активность данного фермента при гипертиреозе повышалась на 28%. Тироксин более активен в стимуляции $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, чем трийодтиронин [25]. При гипертиреозе изменяются миозиновые изоэнзимы АТФаз,

что приводит к более быстрому обороту $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРазы [40]. У большинства детей с церебральными параличами выявлено увеличение содержания тиреоидных гормонов в плазме крови, что сопровождалось в значительном числе случаев увеличением активности АТРаз. Выявлена отрицательная корреляция между активностью Na^+, K^+ -АТРазы и уровнем T_4 ($r = -0,75$) [31].

Известно, что ингибирование ферментов в природе представляет собой одну из систем биорегуляции. Ферменты (и вообще белки) способны принимать различные конформации, что приводит к изменению их свойств. Одним из возможных видов модификации является обратимое присоединение функциональной химической группы к аминокислотной цепи. Чаще всего – это фосфатная группа. В зависимости от природы фермента фосфорилирование может активировать или ингибировать его [41]. “Нулевая” ферментативная активность не означает, что отсутствует фермент как таковой, хотя и такие случаи возможны. В большинстве случаев снижение или отсутствие активности зависит от патологической малоактивной формы этого фермента.

Мембранные белки теряют свою активность при удалении липидов. Обычно активность ферментов восстанавливается при добавлении фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА). Na^+, K^+ -АТРаза отдаёт предпочтение отрицательно заряженным липидам в порядке убывания: кардиолипину (Кл), фосфатидилсерину (ФС), фосфатидная кислота (Фк), ФЭА. Вообще на одну молекулу Na^+, K^+ -АТРазы приходится 6 молекул сфингомиелина (СМ), 12 – ФХ, 4 – ФС, 5 – ФЭА и 1 – фосфатидилинозитола (ФИ) [42]. Изменения в липидной фазе вызывают конформационные изменения фосфофермента. Холестерин (Хл) встраивается в участки, образованные незэтерифицированными (свободными) жирными кислотами (НЭЖК). Вначале это приводит к повышению активности Na^+, K^+ -АТРазы, но избыточное встраивание Хл в мембрану вызывает возрастание вязкости мембраны и снижение активности фермента [10,43,44]. На активность Na^+, K^+ -АТРазы, как установлено, влияет соотношение ФХ:ФЭА; его снижение с 1,3 до 0,8 приводит к изменению активности фермента, при этом величина микровязкости остаётся практически неизменной. Существуют данные, что при низких концентрациях АТФ фермент как бы “ускользает” из-под контроля липидного окружения, напротив, повышение концентрации АТФ переводит фермент в состояние, в котором он подвержен липидному контролю. При эссенциальной гипертензии в сыворотке крови были обнаружены низкомолекулярные белки, которые повышали ингибирование Na^+, K^+ -АТРазы [8].

Относительно влияния фосфолипидов (ФЛ) на активность $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРазы данные противоречивы: одни авторы приводят сведения об отсутствии влияния ФЛ на активность фермента [45], а другие утверждают, что глицерофосфолипиды необходимы для регуляции активности этой АТРазы [46]. Стехиометрия связывания $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРазы скелетных мышц с кальцием зависит от длины цепочки жирных кислот, входящих в состав ФХ. При длине цепочки C_{16} - C_{22} выделяется 2 иона кальция, а при длине цепочки C_{14} или C_{24} выделяется 1 ион [47]. Для Na^+, K^+ -АТРазы наиболее важным фактором является структура полярной головки фосфолипида, в то же время сродство $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРазы и фосфолипидов почти не зависит от природы полярной головки и типа ацильных цепей. Хотя есть данные о существовании 4-х изоформ этого фермента, одна из которых стимулируется кислыми фосфолипидами в большей степени, чем остальные, и отличается от них по способности связываться с кальмодулином [48]. Однако, как дефицит, так и избыток полиненасыщенных жирных кислот в диете экспериментальных животных снижали активность АТРаз [22]. Жирные кислоты способны подавлять влияние кальмодулина на $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТразу. Это может быть объяснено либо тем, что жирные кислоты препятствуют связыванию кальмодулина с фосфодиэстеразой, либо, не влияя на образование белок-белкового комплекса, препятствуют развитию активирующего эффекта кальмодулина [49]. Установлено, что при ишемии, сопровождающейся разобщением окислительного

фосфорилирования, количество незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) возрастает в 2 раза, что свидетельствует об увеличении фосфолипазной активности [50, 51]. Эти данные подтверждают предположение о дефиците АТР у больных ДЦП, так как у них выявлено значительное увеличение содержания НЭЖК и снижение активности Na^+, K^+ -АТРаза [52], что согласуется с исследованиями, свидетельствующими о том, что увеличение содержания НЭЖК в клеточной мембране ингибирует ацетилхолинэстеразу и Na^+, K^+ -АТРаза [53].

Наблюдаемая при ДЦП достаточно высокая активность $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРаза может быть связана со снижением свободного внутриклеточного магния, т.к. установлено, что внутриклеточный Mg^{2+} может ингибировать образование комплекса кальций-кальмодулин, тормозя тем самым активность фермента [54]. Выявленное [52] торможение активности $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРаза у больных с атонически-астатическим синдромом согласуется с данными [55], обнаружившими мутацию *de novo* в альфа-1 субъединице Ca^{2+} -АТРаза при не семейной атаксии. Полагают, что мутации или нарушения в одном из белков Ca^{2+} -АТРаза приводят к таким заболеваниям, как болезнь Альцгеймера, гипертензия, многие заболевания ЦНС.

2. Влияние ионов кальция и магния на биохимические процессы в организме.

В нестимулированной клетке концентрация свободного цитозольного кальция составляет всего 0,1 мкМ – 1/10 000 концентрации всего внеклеточного кальция. При накоплении в клетке слишком большого количества кальция образуется малорастворимая соль фосфата кальция и прекращаются любая продукция и утилизация АТР. В норме плазма и моча содержат вещества, предупреждающие осаждение фосфата кальция, определённая часть этой ингибирующей активности принадлежит неорганическому пирофосфату, который является просто конденсированным фосфатом, обладающим очень высоким сродством к $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, препятствующим образованию кристаллов *in vivo* и способствующий повышению их растворимости [56]. Выпадение солей кальция рассматривается как результат диффузного тканевого повреждения, которое может быть обусловлено различными токсическими и токсико-инфекционными воздействиями.

Кратковременное повышение концентрации свободного кальция внутри клетки является пусковым сигналом для различных биологически важных функций и процессов: сокращения мышц, секреции гормонов и нейромедиаторов, синтеза ДНК, транспорта ионов, модуляции активности различных ферментов, в том числе циклаз, фосфодиэстераз и зависимых от них протеинкиназ [57]. В стимулированной клетке содержание кальция может возрастать до 0,6-2,0 мкМ. Поэтому клетки откачивают цитозольный кальций наружу с помощью $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТРаза. Высокая активность Ca^{2+} -насосов (АТРаз) необходима не только для быстрого прекращения ответа на биологический стимул, но и для предупреждения повреждающего действия внутриклеточного кальция, т.к. избыточное накопление кальция – одна из причин гибели клетки.

Общий кальций в плазме состоит из 3-х фракций: 1) свободные ионы кальция; 2) кальций, связанный с белками и 3) неионизированный кальций, преимущественно в виде солей фосфорной кислоты, сульфатов и цитратов кальция. Снижение содержания ионизированного кальция сопровождается значительным увеличением нервно-мышечной возбудимости, гиперрефлексией, судорогами. Недостаток ионов кальция, в связи с выпадением и адсорбцией извести, способствует гипоксии мозга и появлению диффузных ишемических изменений нервных клеток, т.к. ионы кальция в клетках мозга стимулируют потребление кислорода, вызывает активацию тонического сокращения [58,59]. Дефицит ионов кальция может наблюдаться и при повышении концентрации некоторых аминокислот, в частности, лизина и аргинина, которые подавляют процессы всасывания кальция кишечником [60]. Длительная гипокальциемия, как

установлено, даже в лёгкой форме может вызвать развитие депрессивных состояний и других расстройств психики. При лечении противосудорожными препаратами увеличивается инактивация витамина Д в печени [61].

При слишком высокой концентрации кальция в крови могут возникать аритмии и фибрилляция желудочков сердца, угнетение возбудимости скелетных мышц [24]. Наиболее вероятные причины гиперкальциемии - иммобилизация, гипертиреозидизм, применение диуретиков тиазидового ряда, интоксикация витамином Д, диспротеинемии [61]. Даже небольшие изменения в содержании внеклеточного кальция могут значительно влиять на различные метаболические процессы [62].

Существуют данные, что в нервных окончаниях одновременно функционируют, по крайней мере, два типа кальциевых каналов. При блокировании одного из них специфическим антагонистом второй может обеспечивать максимальную секрецию, т.о. полная блокада Са-каналов не может иметь место [63].

Установлено, что эпилептические приступы, инсульт, менингоэнцефалит, черепно-мозговая травма значительно увеличивают уровень простагландинов, которые действуют, как эффективные ионофоры в отношении двухвалентных катионов [64], увеличивая проницаемость клеточной мембраны. У большинства детей с церебральными параличами содержание кальция в плазме было снижено по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей. Максимально выраженным было уменьшение кальция в плазме детей с атонически-астатическим синдромом и гемипаретической формой СД [52].

В живом организме баланс ионов кальция теснейшим образом связан с ионами магния [65]. Внутриклеточная биоактивность кальция также модулируется магнием и действие кальция более эффективно в присутствии низких концентраций магния [66]. Интерес к ионам магния вновь повысился с середины 80-х годов, что расценивают как повторное открытие “забытого” элемента, латентный дефицит которого до недавнего времени недооценивали [36,67]. Магний по содержанию в организме занимает 4 место после натрия, калия, кальция и 2-ое после калия среди внутриклеточных ионов. Магний, как и кальций, в крови находится в 3х состояниях: связанный с белком, связанный в небелковые комплексы и ионизированный. Более половины содержащегося в плазме магния находится в ионизированном состоянии и примерно 35% связано с белками. На клеточном уровне магний является кофактором многих внутриклеточных ферментов, которые генерируют и запасают энергию. Магний необходим для энзиматической реакции, вовлекаемой в транскрипцию ДНК и синтез белков [67]. Недостаток магния в организме приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости, задержке роста, кальцификации сосудов и тканей даже при нормальном содержании кальция в крови. Во многих случаях гипо- или гипермагниемия является ведущим патогенетическим фактором в развитии патологического процесса. В настоящее время отмечено участие магния в активации свыше 300 ферментов [67,68].

Небольшие изменения в содержании магния чрезвычайно важны в долговременной координации активности Na^+ , K^+ - и Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРаз, он регулирует содержание внутриклеточного кальция, являющегося триггером во многих клеточных процессах. Рецепция гормонов и нейротрансмиттеров зависит от содержания циклических нуклеотидов и концентрации свободного магния, который также повышает порог стимуляции нервных волокон и в фармакологических дозах оказывает курареподобное действие на нервно-мышечные функции, ингибируя, по-видимому, высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах [69,70]. В межклеточной передаче возбуждения магний конкурирует с кальцием за места связывания. В местах запасаания (гранулах) катехоламины образуют комплексы с АТР, магнием и кальцием. Снижение концентрации магния в плазме, часто наблюдающееся при стрессе и эндокринопатиях, приводит к гиперсократимости мышц и может сопровождаться

вторичной гипокальциемией [71]. Магний снижает периферическое сопротивление крови и артериальное давление. Гипермагниемия вызывает снижение высвобождения паратгормона, как и выраженная гипомagnesия [61,72]. Определённую роль он может играть в патогенезе остеопороза. Магний особенно известен как активатор ферментов, связанных с превращением и образованием моно-, ди- и трифосфатов. Снижение содержания свободного магния, в ряде случаев, может быть связано с увеличением количества его внутриклеточных нерастворимых соединений [73]. Относительно недавно был обнаружен белок, подобный СаМ, но обладающий повышенным сродством к ионам магния, его полагают называть магмодулин [11].

О фактических изменениях внутриклеточного магния известно не много, хотя даже относительно небольшие изменения в концентрации его, особенно внутриклеточного, могут в значительной мере изменять метаболический контроль [69]. В аорте спонтанно- гипертензивных крыс линии SHR концентрация магния в 1,5 раза ниже, чем у нормотензивных животных линии WKY. Изменения в содержании ионов магния являются противоположными изменениям уровня ионов кальция [74]. Значительное снижение содержания магния на мембране и в эритроците выявлено у больных с артериальной гипертензией. Полагают, что причиной этого является дефицит, а возможно, и дефект в транспорте магния в клеточных мембранах. В результате чего тормозится активность Na^+, K^+ - и Ca^{2+} -АТФаз, увеличивается $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен, повышается внутриклеточное содержание Na и Ca [39,75].

Оказалось, что дефицит магния в диете приводит к повышению содержания триглицеридов, холестерина и снижению содержания эфиров холестерина, что, в свою очередь, влияет на липидный состав мембран [76]. Дефицит магния у беременной женщины вызывает гипотрофию плода, увеличивает вероятность преждевременных родов, самопроизвольных абортов [68]. При травмах опорно-двигательного аппарата, черепно-мозговой травме (ЧМТ) повышается экскреция магния с мочой [68]. Это согласуется с данными, о снижении магния в плазме детей с гемипарезом, развившимся в результате ЧМТ [52]. Гипомagnesия в плазме может приводить к гиперсократимости мышц [71], что и наблюдается у больных с ЧМТ. Со стороны нервной системы дефицит магния выражается в повышении сухожильных рефлексов, атаксии, треморе, судорожных состояниях, нистагме [61, 68]. Достоверное снижение внутриэритроцитарного свободного магния ($\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$), по сравнению с контролем, отмечено и при спастической диплегии, и при перинатальном поражении ЦНС. Содержание $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ отражало тяжесть состояния больного ребёнка. Уровень $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ у детей с нормальным мышечным тонусом (даже при ДЦП) был выше, чем при мышечной дистонии. У больных с церебральными параличами, сопровождающимися гипертонусом мышц, отмечено выраженное снижение уровня $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ [52]. Это согласуется с данными о том, что снижение содержания магния в клетке приводит к увеличению входа кальция в неё и приросту его ионизированной фракции [68], что может сопровождаться развитием контрактур в мышечных тканях.

При кифозе и сколиозе, часто встречающихся у детей с ДЦП, количество магния в эритроцитах было снижено также сильно, как и при гипертонусе мышц или гиперкинезах. Внутриклеточная гипомagnesия, выявляемая у большинства детей с ДЦП, может провоцировать снижение окислительных реакций цикла Кребса и ацидоз, что в свою очередь, нарушает процессы ossификации [52]. У детей со спастической диплегией выявлена зависимость умственного развития от содержания $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$. Со снижением умственного развития от нормального до дебильности содержание $\text{Mg}^{2+}_{\text{in}}$ снижалось почти в 3 раза [52].

Существуют данные, что асфиксия новорождённых ассоциируется с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Выявлено снижение содержания общего магния в эритроцитах у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [77]. По данным других авторов, у новорождённых, родившихся в асфиксии, содержание магния в плазме даже повышено по сравнению с контролем

и отмечалась отрицательная корреляция между содержанием магния в плазме и баллами по Апгару [78]. При ДЦП уменьшение количества магния в эритроцитах выражено сильнее, чем при неврологических нарушениях, не сопровождающихся параличами [52].

3. Регуляторная роль гормонов при неврологических нарушениях.

В настоящее время подтверждена роль тиреоидных гормонов в развитии мозга [79]. У новорожденных со 2 степенью незрелости отмечалось значительное увеличение содержания тиреотропного гормона и снижение – T_3 и T_4 . Повышение концентрации тироксина на 2-3 сутки являлось важным звеном в компенсаторно-приспособительных реакциях новорождённого к условиям жизни [80]. Установлено, что мембранные рецепторы обладают повышенной лабильностью в период созревания, причём данный период критической чувствительности продолжается некоторое время после рождения (точных данных о продолжительности этого периода нет). Избыточное воздействие гормонов в неонатальном периоде может приводить к нарушению (деформации) цитозольных рецепторов [81].

Гормоны относятся к регуляторным системам, обеспечивающим физическое, половое, умственное развитие, обеспечивают адаптацию организма и поддерживают его гомеостаз [79,82]. Контроль тиреоидных гормонов за активностью транспорта субстратов межучного метаболизма и ионов металлов служит унифицированным механизмом жизнеобеспечения клеток независимо от их тканевой принадлежности. Этот процесс осуществляется посредством модулирования трийодтиронином (T_3) активности АТРаз и связан с ядерным синтезом белка [82]. Умеренно высокие дозы тиреоидных гормонов повышают, по-видимому, сбалансированно интенсивность как синтетических процессов, так и реакций распада и окисления [83]. В зрелых гранулоцитах под влиянием тироксина (T_4) значительно увеличивается интенсивность катаболизма глюкозы по анаэробному пути. T_3 повышает активность лактатдегидрогеназы в миелоцитах костного мозга и в нейтральных гранулоцитах крови, интенсифицирует цикл трикарбоновых кислот [84].

Высокие же дозы гормонов, с одной стороны, подавляют активность ферментов анаболизма, а с другой, - повышают активность катаболических ферментативных систем (липаз, протеаз, фосфатаз и др.). Вследствие этого в клетках доминируют катаболические процессы: клетка “сбивается” с нормального оптимального физиологического ритма, и многие процессы в ней протекают с большей скоростью и без необходимого контроля. В ряде случаев при гипертиреозе имеются остеопорозные изменения костей скелета (достаточно частое явление при детском церебральном параличе) с явлениями декальцификации и усиленного выделения кальция и фосфора из организма при почти нормальном уровне их в плазме. Часто наблюдается угнетение эритропоэза, быстрый метаболизм витаминов [27]. При гипертиреозе организм теряет значительные количества кальция, магния, фосфора, что сопровождается снижением уровня креатина и креатинфосфата в сердечной и скелетной мышцах, наблюдаются миастения, периодические параличи. Полагают, что тиреотоксикоз это эндогенный полиэтиологический нейротоксикоз, а возникающие изменения в головном и спинном мозгу – тиреотоксическая энцефалопатия.

Тиреоидные гормоны оказывают метаболический эффект на все клетки растущего организма, но особенно на клетки нервной системы. Однако в отличие от других органов клетки мозга при гипертиреозе не способны увеличивать скорость транспорта электронов по дыхательной цепи, чтобы компенсировать снижение синтеза АТР. Увеличение содержания T_3 , и T_4 приводит к усугублению физической и умственной отсталости, тремору рук, беспокойству, снижению содержания холестерина. Поскольку эффект T_3 значительно выше, чем T_4 , то циркулирующий T_3 вносит весьма существенный вклад в общее метаболическое действие гормонов. Правда, если гормон постоянно присутствует в достаточно

высокой концентрации, то клетки могут терять чувствительность к стимулу. Отчасти это может быть результатом снижения числа гормональных рецепторов и торможения действия сигналов, которые перестают действовать ещё до того, как реализуется сниженная регуляция [24].

У подавляющего большинства детей с церебральными параличами отмечено повышения уровней T_3 и T_4 в плазме крови [52]. У больных с ДЦП выявлена связь изменения уровня гормонов щитовидной железы у детей с течением беременности у их матери. Это согласуется с данными о том, что ранний токсикоз в 5- и 8-10 недель приводит к различным отклонениям в ходе развития гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы плода. Установлено, что при патологически протекающей беременности масса щитовидной железы плода больше, чем в норме [85]. Кроме того, выявлено, что у женщин с латентно текущим заболеванием щитовидной железы (как гипер-, так и гипотиреоз) беременность нередко осложняется угрозой её прерывания, как в ранние, так и в поздние сроки. Течение родов при гипертиреозе значительно более быстрое (стремительные роды так же наблюдались у матерей детей с ДЦП) [86]. В литературе существует понятие “подострый тиреоидит Де Кервена”, который не относится к аутоиммунным заболеваниям и имеет вирусную этиологию. Как правило, заболеванию предшествует вирусная инфекция (корь, грипп, свинка и др.) Обычно в остром периоде наблюдается небольшое повышение содержания T_3 и T_4 , которое затем снижается [87]. Подобное повышение уровня T_4 наблюдалось у детей с вирусно-бактериальной инфекцией, что, как полагают, объясняется стрессовой реакцией организма на инфекцию [86]. Это согласуется с данными, свидетельствующими о том, что низкий уровень инфекции соответствует низкому уровню тиреоидных гормонов [48]. Гормоны щитовидной железы, как известно, принимают участие в сохранении гомеостаза при вирусной инфекции. Обеспечивая со стороны T_3 достаточную продукцию иммуноглобулинов А и М, а со стороны T_4 участвуют в поддержании оптимального уровня Т-хелперных лимфоцитов и В-клеток. Однако избыточное содержание T_3 может влиять на развитие аутоиммунного процесса [88]. Неоднократно наблюдалось сочетание иммунодефицитных состояний с поражениями ЦНС – спастическими ди- и тетраплегиями, аномалиями поведения [89]. При ДЦП выявлена хроническая смешанная вирусная инфекция [52].

Посредством изменения генной транскрипции T_3 регулирует активность Ca^{2+} -АТФазы и содержание фосфоламбана, активность Na^+, K^+ -АТФазы и Na^+/Ca^{2+} обмен [90]. В эксперименте введение тироксина в концентрациях, не вызывающих разобщения окислительного фосфорилирования, приводило к активации АТФаз примерно на 25%, что было связано с синтезом белков *de novo* [25].

4. Липидный и фосфолипидный состав мембран.

Биологические мембраны при всём их многообразии имеют, тем не менее, большое сходство, которое заключается в том, что они представляют собой структурированный и одновременно динамичный ансамбль, формируемый из липидного бислоя и встроенных в него белков. При стимулировании рецепторов гормонами или нейротрансмиттерами имеет место быстрый оборот фосфолипидов (ФЛ), при этом изменяются функции многих мембранных белков. Как полагают, это происходит по следующей схеме: стимуляция рецептора – метилирование ФЛ (изменение текучести мембран) – открытие Ca^{2+} каналов – активация протеинкиназы – фосфорилирование липомодулина – выделение арахидоновой кислоты (АК) [91,92]. Фосфолипиды расположены в мембранах асимметрично: в наружном бислое преобладают фосфатидилхолин (ФХ) и СМ, а во внутреннем – содержатся главным образом фосфатидилэтаноламин (ФЭА) и фосфатидилсерин (ФС). Но отдельные ФЛ могут переходить с одной стороны на другую. Так, при инициации свёртывания крови ФС и ФЭА эритроцитарных мембран переходят в наружный бислой. Избыточное поступление кальция в клетки выключает механизм поддержания асимметрии фосфолипидами [93, 94].

Фосфолипиды играют очень важную роль в структуре и функционировании клеточных мембран, в активации мембранных и лизосомальных ферментов, в проведении нервных импульсов, в процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей, в переносе электронов в реакциях дыхательной цепи, во всасывании продуктов расщепления жиров и т.п. [43]. В мозге *in vivo* и *in vitro* отмечено достаточно быстрое изменение синтеза ФЛ в ответ на различные стимулы. Увеличение синтеза ФЛ выражается главным образом в повышении содержания фосфатидной кислоты (Фк) [95]. Полагают, что накопление в мембране Фк активирует Na^+, K^+ -АТФазу, т.к. увеличивается отрицательный заряд мембраны, что приводит к “разрыхлению” упаковки бислоя [96]. Возможным активатором Na^+, K^+ -АТФазы, которая очень чувствительна к липидному окружению, может быть и кардиолипин (Кл). Это согласуется с обнаруженным у детей с церебральными параличами повышением активности Na^+, K^+ -АТФазы, которое совпадало с увеличением содержания Фк и Кл [52]. Кроме того, Кл обладает иммунными свойствами [97], что очень важно для детей с ДЦП, страдающих, как установлено, хронической формой смешанной вирусной инфекции.

На структуру мембранных ФЛ могут заметно влиять изменение pH и концентрация двухвалентных ионов. Установлено, что этаноламин и монометилэтанолламин на 30-40% повышают активность Na^+, K^+ -АТФазы, в то время как серин и диметилэтанолламин в той же степени ингибируют фермент [98]. В работе Н.В. Горбунова (1993) приводятся данные, свидетельствующие об отрицательной корреляционной зависимости между содержанием СМ в мембранах и активностью Ca^{2+} - и Na^+, K^+ -АТФаз [99]. Сфингомиелин (СМ) в больших количествах содержится в нервной ткани. При нарушениях с нейродегенеративным фенотипом дефицит фермента, необходимого для гидролиза СМ на церамид и фосфорилхолин, - кислой сфингомиелиназы - приводит к лизосомальному накоплению СМ. В эксперименте на мышах, заражённых вирусом хориоменингита, и на культуре клеток было установлено, что у мышей, дефицитных по сфингомиелиназе цитотоксическая активность лимфоцитов в 4-8 раз ниже, чем в норме. Если контрольные мыши были “свободны” от вируса на 8 день, то “дефицитные” показывали на 8 день очень высокий титр вирусной активности и “очищались” только к 15 дню [100]. Есть данные, связывающие повышение содержания СМ в мембранах, с одной стороны - с увеличением устойчивых к окислению соединений; а с другой стороны - со снижением проведения нервных импульсов [101]. Продукты СМ цикла индуцируют фактор некроза опухоли и другие цитокины, приводя к апоптотической гибели клеток [102]. При ДЦП наблюдалось увеличение СМ в мембранах эритроцитов у больных с эпи- и судорожным синдромом и задержкой умственного развития, что, возможно, отражает гибель клеток мозга [103].

Необходимым интермедиатом в биосинтезе структурных ФЛ клеточных мембран является цитидилфосфохолин (ЦФХ), синтез ЦФХ лимитирует образование ФХ. В эксперименте установлено, что ЦФХ на 50-55% повышает активность Na^+, K^+ -АТФазы, через образование ФХ или влиянием на серотонинергический механизм [104].

Снижение содержания ФХ и ФЭА, выявленное при гипертензии, как полагают, является результатом торможения синтетической активности мозга и усилением катаболических процессов. Установлено, что при ишемии мозга основным источником повышенного содержания НЭЖК были ФХ и ФИ [105], а ФС модифицировал метаболизм мозга по ряду параметров, в том числе влияя на активность Na^+, K^+ -АТФазы [106]. Полагают, что при снижении пула холина в мембране значительно увеличивается выделение ацетилхолина, в результате этого наступает истощение нейрональных запасов холинсодержащих ФЛ, повышается клеточная повреждаемость и ускоряется клеточная смерть, аналогичные процессы наблюдаются при болезни Альцгеймера [107].

В последнее время внимание исследователей привлекает к себе класс фосфонолипидов. В состав фосфонолипидов вместо ортофосфорной кислоты включена фосфоновая кислота. Фосфонолипиды содержат связь \rightarrow С-Р \leftarrow вместо \rightarrow С-О-Р \leftarrow , как у фосфолипидов. Фосфонолипиды обнаружены в эритроцитах, миокарде, мозге, почке. Фосфонолипиды встречаются, главным образом, в наружных клеточных мембранах. Они могут рассматриваться как мембранопротекторы [89].

В тканях существует структурный холестерин (Хл), входящий в состав плазматических мембран, и метаболически активный Хл, представленный, главным образом, эфирами Хл [44]. Эстерификация Хл приводит к его накоплению в живых клетках [108]. Стабильность бислойных мембран, образованных фосфолипидами в живых организмах, обеспечивается своеобразным механизмом обратной связи: при незначительном повышении гидрофильности ФЛ соединяются с нейтральными липидами (типа холестерина) в результате чего происходит увеличение липофильности мембран, и наоборот [91]. Большое значение для нормального функционирования мембран имеет соотношение Хл:ФЛ. Даже при незначительном повышении соотношения с 0,8 до 0,92 в 3,5 раза снижается активность Na^+, K^+ -АТРазы [108].

Достаточно заметное влияние на клеточный метаболизм оказывают и НЭЖК, которые, встраиваясь в мембрану, формируют локальные участки; через них начинается пассивная диффузия одно- и двухвалентных катионов по концентрационному градиенту. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации натрия и кальция и снижению – калия и магния. Нескольких неспецифических каналов, образованных НЭЖК, достаточно, чтобы начать неконтролируемый поток ионов [11,43]. Состояния, подобные ишемии и эпилептическому статусу, приводят к значительному увеличению содержания НЭЖК в тканях мозга, одновременно повышается количество арахидоновой кислоты (только при ишемии, но снижалось при эпилепсии) [109].

Основным источником синтеза АТР *in vivo* является окислительное фосфорилирование, которое легко разобщается НЭЖК. Установлено, что при ишемии, сопровождающейся разобщением окислительного фосфорилирования, количество НЭЖК возрастает в 2 раза, что свидетельствует об увеличении фосфолипазной активности. Одновременно наблюдается значительное снижение содержания ФЭА, снижается количество общих фосфолипидов [50, 51]. Выявлено, что снижение синтеза АТР в митохондриях ионами Са коррелирует с ростом мембраносвязанного Са, что зависит от ФЛ состава мембран. Повышенным сродством к Са обладают Кл и ФС [110]. Обнаружено, что синтез ФС даже блокируется ионами кальция [111].

Содержание ТГ в плазме повышается при вирусном гепатите, гипертонической болезни, синдроме Дауна, невротической анорексии, стрессе и многих других патологических состояниях. Считают, что повышение синтеза триглицеридов равносильно усилению прооксидативного фактора [91]. Установлено, что у наиболее тяжёлых детей с церебральными параличами, которые совсем не могут сидеть, содержание ТГ в плазме выше, чем в целом по группе. У детей с органическим поражением мозга, но без параличей содержание триглицеридов в плазме достоверно выше, чем при ДЦП.

У детей с тяжёлой формой спастической диплегии (почти полностью обездвиженные дети) содержание этерифицированного холестерина (ЭХ) в эритроцитах было почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе [112]. Подобное накопление ЭХ отмечалось при рассеянном склерозе [108], заболевании, как полагают, этиологически родственном ДЦП. Появление большого количества ЭХ, как полагают, нарушает взаимодействие липидов, миелин переходит в гелеобразное состояние [101]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении содержания триглицеридов и повышении НЭЖК в мембранах в пред- и после- судорожный периоды [113].

Существует тесная прямая взаимосвязь между процессами ПОЛ и интенсивностью фосфолипазного гидролиза липидов в синапсоммах, сопровождающаяся накоплением НЭЖК в мембранах [114].

5. Роль перекисного окисления в функциональном состоянии мембран.

В настоящее время не вызывает сомнений огромное значение свободно радикальных процессов в жизнедеятельности любого организма. Реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) принимают участие в осуществлении многих жизненно необходимых процессов. В том числе в оптимизации деления клеток, в процессах сборки – разборки клеточных мембран, в регуляции их липидного состава и активности функционирования ферментных и рецепторных систем, а также в синтезе физиологически активных соединений: простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов [91,114,115].

Полагают, что образование радикальных соединений в митохондриях при синтезе АТФ связано с циклическими преобразованиями липидов, при этом происходит локальное кратковременное изменение плотности и толщины структуры бислоя [91]. Развитию процессов ПОЛ способствуют ионы двухвалентного железа и других металлов с переходной валентностью. Синглетный кислород возникает как сопутствующий метаболит во многих ферментативных реакциях с участием антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидаз. В живом организме существуют и естественные неферментативные антиоксиданты; к ним относятся витамины Е и К, убихиноны, триптофан, фенилаланин, аскорбиновая кислота, а также гистидинсодержащие дипептиды. В окислительных процессах тироксин и его аналоги функционируют как высоко специфические антиоксиданты благодаря тому, что образуемые при дейодировании T_3 и T_4 – йодные радикалы крайне короткоживущие, но с высокой реакционной способностью связываются с перекисными радикалами [27]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что перекись водорода является лимитирующим фактором в образовании тиреоидных гормонов [116].

Установлено, что пероксид водорода вызывает расслабление небольших периферических церебральных артерий и может вызывать расслабление крупных мозговых артерий стимуляцией метаболизма арахидоновой кислоты через циклооксигеназный путь. Этот процесс сопровождается активацией гуанилатциклазы и увеличением уровня cGMP [117], и/или индукцией окисления сульфгидрильных групп и активацией АТФ чувствительных K^+ и/или Ca^{2+} зависимых K^+ каналов [118]. Повышенное выделение H_2O_2 наблюдается во время тканевых нарушений или воспаления. Кроме того, ишемия/реперфузия также связана с повышенным образованием свободных радикалов, в том числе H_2O_2 . В этих условиях сосудорасслабляющий эффект H_2O_2 может играть важную роль в контроле сосудистого тонуса и регуляции локального тока крови в мозге [119]. Хелатные соединения, связывающие ионы металлов, также обладают антиоксидантными свойствами (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, EDTA, бисфосфонаты и другие комплексоны) [120].

Ф.З. Меерсон, объясняя причины возникающих патологических процессов, предлагал следующую липидную триаду: а) активация ПОЛ, б) активация липаз и фосфолипаз, в) детергентное действие повышенных концентраций свободных жирных кислот, приводящее к нарушению липид-белковых взаимодействий, изменению функциональной активности мембранных ферментов и чувствительности рецепторов к медиаторам [121]. Ю.А. Владимиров к этим пунктам добавил 4-й – механическое растяжение мембран (связанное с увеличением осмотического давления) и адсорбцию на поверхности мембраны определённых белков или изменение их свойств [122].

При очень многих патологических процессах происходит активация ПОЛ. В ряде случаев именно повышение содержания продуктов ПОЛ является причиной патологии. Одной из причин возникновения эпилептиформных судорог, как

полагают, является активация ПОЛ [42]. Известен широкий круг неврологических заболеваний, в основе которых лежит прогрессирующая потеря определённых популяций нейронов, например, различные формы мозжечковой дегенерации, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия [123]. В качестве наиболее общих причин метаболических сдвигов в клетке полагают интенсификацию ПОЛ и снижение антиоксидантной активности, которые, как и вирусные инфекции, и различные дегенеративные процессы, могут усиливать клеточный апоптоз, принимающий участие в развитии очень широкого круга патологических состояний, в первую очередь инсульта и инфаркта. При этих состояниях быстрая апоптотическая гибель клеток наблюдается не только в области кровоизлияния, но и за пределами этой зоны. В мозге установлена обратная корреляция между степенью снабжения мозга кислородом и содержанием липоперекисей [123].

Особая опасность развития оксидантного стресса в ЦНС определяется значительной интенсивностью окислительного метаболизма в мозге, т.к. мозг человека, составляющий 2% от общей массы тела, утилизирует 95% всего потребляемого кислорода. Кроме того, мозг содержит большое количество липидов (до 50% сухого вещества). Ткани мозга, из-за высокого содержания катехоламинов и ненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и мембранах гематоэнцефалического барьера, обладают повышенной чувствительностью к действию кислородных радикалов. Аналогичной чувствительностью обладают и эритроциты [124].

Молекулярный кислород является неотъемлемой частью всех свободно радикальных – перекисных процессов, протекающих в живых организмах. При этом образуются активные формы кислорода (АФК), которые при определённых условиях становятся токсичными [115]. Подвергаясь окислительной модификации активными формами кислорода, белки становятся более чувствительными к эндогенному протеолизу, в ряде случаев изменяется ферментативная активность белков – ферментов. Считают, что радикальной атаке подвергаются вначале не липиды, а белки плазматической мембраны, что сопровождается её деполимеризацией. Интенсивность окислительных превращений белков связана с их оборотом в тканях и может резко возрастать при свободнорадикальной патологии [37,125]. Существуют доказательства инактивации Na^+, K^+ -АТФазы в результате этого процесса [126,127]. Снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы может быть связано и с повышением микровязкости биомембран при ПОЛ, и обусловленным этим замедлением распада фермент-фосфатного комплекса [122]. В эксперименте было установлено, что динамика накопления продуктов ПОЛ и нарушение Ca^{2+} -транспортирующих функций мембран зависели от возраста: чем моложе были экспериментальные животные, тем раньше у них нарушались исследуемые функции [128].

В опытах на группе 17 белков показано, что под влиянием гидроксильного радикала одного или в сочетании с супероксидным анионом окислительная модификация белков сопровождается их агрегацией с увеличением молекулярной массы, либо, напротив, - фрагментацией с распадом на низкомолекулярные компоненты [125]. Одной из причин снижения активности интегральных белков мембран может быть межмолекулярное поперечное “сшивание” полипептидных цепей мембранных белков продуктами ПОЛ. Установлено, что образование внутри и межмолекулярных сшивок приводит к существенной модификации функциональных свойств белков [129].

Наиболее устойчивыми к перекисному окислению (из фосфолипидов) являются ФХ и СМ, а наиболее легко окисляемыми являются ФС, ФЭА и ФИ [43,115]. СМ обладает к тому же антиокислительными свойствами [11]. Установлено, что накопление перекисей липидов приводило к изменению жидкости мембран, и оно было противоположно изменению при накоплении Хл [91]. Хл может снимать последствия ПОЛ и увеличивать электростабильность

мембран [108]. В мозговой ткани, как и в эритроцитах, скорость окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) весьма незначительна, основным источником энергии в них служит глюкоза, но ненасыщенные жирные кислоты являются субстратом для ПОЛ [43]. Перераспределение двойных связей ПНЖК приводит к образованию ди- и триенов - сопряжённых двойных связей, отличающихся повышенной окисляемостью и реактивностью [130]. Интенсификация перекисного окисления жирных кислот в мембранах эритроцитов, особенно выраженная у недоношенных детей, может свидетельствовать о дефиците антиоксидантов в их организме [131].

В последние годы при исследовании интенсивности процессов ПОЛ определяется содержание диеновых конъюгатов (ДК), триенкетон, шиффовых оснований. Обнаружение ДК является чувствительным тестом на появление в биологическом объекте гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот. ДК – первичные молекулярные продукты ПОЛ. Пероксиды ПНЖК, диальдегиды, триенкетон и другие вторичные продукты ПОЛ взаимодействуют с N-концевыми остатками белков, аминокислотами аминокислот и ФЛ, при этом образуются конъюгированные соединения, типа оснований Шиффа, которые обладают большой реакционной способностью и могут производить межмолекулярные “сшивки”, вступать в реакции полимеризации и поликонденсации. В результате этих реакций образуются нерастворимые липид-белковые комплексы, называемые липофусцинами, в связи с чем, теряются присущие этим биомолекулам функциональные свойства. Накопление липофусцина в нейронах приводит к прогрессирующей дегенерации ткани мозга. Однако сами по себе шиффовы основания могут подвергаться превращениям, не связанным с образованием липофусцинов [115,132].

Гипоксия вызывает накопление в тканях недоокисленных продуктов обмена таких, как лактат, гипоксантин, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, кетонные тела, аммиак [133]. Параллельно с этим могут нарушаться энергозависимые системы обратного захвата глутамата (связанные с его нейротоксичностью), в частности за счёт блока Na^+, K^+ -АТФазы и повышенного входа кальция в клетку [20,134]. В клетках нервной ткани очень высока активность Na^+, K^+ -АТФазы. Накопление продуктов ПОЛ в синапсах и нейрональных мембранах приводило к увеличению проницаемости липидного бислоя мембран, торможению активности Na^+, K^+ -АТФазы, нарушению синтеза оксида азота, что коррелировало со снижением трансмембранного потенциала [135,136]. Вместе с тем, более ранние данные указывают на то, что значительное снижение ПОЛ также сопровождается торможением активности Na^+, K^+ -АТФазы. В эксперименте постепенное повышение уровня свободных радикалов приводило к параллельному возрастанию активности указанного фермента [137].

Образующиеся в процессе ПОЛ малоновый и другие альдегиды являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью, подавляя гликолиз и окислительное фосфорилирование; ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, различных цитозольных и мембраносвязанных ферментов. Тем не менее, липопероксиды являются необходимыми промежуточными продуктами при биосинтезе простагландинов, прогестерона, активируют гуанилатциклазу (наряду с оксидом азота), то есть они могут играть роль и регуляторного фактора [138].

Механизм повреждения клеточных элементов при различных хронических неврологических заболеваниях у людей фактически неизвестен. Термин “нейротоксин”, бытующий в литературе, означает субстанцию, которая может участвовать в механизме разрушения клеток, в том числе при рассеянном склерозе; оксид азота (NO^\cdot) является одним из кандидатов на эту роль [139]. Образование лабильного свободнорадикального соединения NO^\cdot происходит при окислении L-аргинина с участием NO -синтазы в различных клетках и тканях. Оксид азота не относится к истинным интермедиатам кислорода, но его действие тесно связано с ними [134]. В последние годы это “новое – старое” вещество, обладающее, как

оказалось свойствами гормона, привлекает пристальное внимание исследователей. Показано, что дефект в синтезе NO[•] может иметь важное значение в функционировании симпатической нервной системы [140,141].

Фермент, синтезирующий оксид азота, - NO-синтаза (NOS) - является гемопротеином, механизм действия которого, очевидно, идентичен цитохрому P450 [142]. NOS локализована в плазматических мембранах (ПМ), что может играть роль в передаче сигналов [143]. NO[•] является простой маленькой гидрофобной молекулой с периодом полужизни 4-50 секунд. Действует как эндотелий расслабляющий фактор и как нейротрансмиттер [144,145]. Выявлена роль NO[•] в долговременной депрессии и при инсультах [146]. В эксперименте было установлено, что группа фосфорилированных по остатку тирозина белков со-осаждалась с NOS, что позволило предположить, что NOS существует как мультимолекулярный комплекс белков [147]. NO[•] способен снижать скорость репликации ДНК, блокировать гликолитический синтез АТФ и перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий. Он играет роль регулятора секреции инсулина [148]. В эксперименте накопление глутамата снижало образование цитрулина из L-аргинина, что свидетельствовало об уменьшении активности NOS в коре мозга [20]. Действие NO[•] на мозг двояко: он может обладать как нейродеструктивным действием, так и являться нейропротектором. Действие NO[•] патологично, если снижена активность супероксиддисмутазы, т.к. в этом случае увеличивается образование пероксинитрита [149].

NO[•] обладает различным действием, включая регуляцию сосудистого тонуса, нейротрансдукцию и другие. Нарушение синтеза NO[•] или его действия могут приводить к таким заболеваниям, как артериальная гипертензия, эпилепсия, рак [150]. Установлено, что метилированный аргинин, ингибирующий синтез NO[•], циркулирует в плазме людей и выделяется с мочой. Этот ингибитор сам по себе или одновременно с другими аналогами L-аргинина может действовать, ингибируя и/или изменяя синтез NO[•] *de novo*, во время болезни или приводя к болезни. Установлено, что у больных с хронической почечной недостаточностью экскреция метилированного аргинина снижена и одновременно повышена плазменная концентрация [151,152].

Основное действие NO[•] связано с активацией гуанилатциклазы при образовании комплекса NO – железо гема, что приводит к усилению продукции cGMP [153]. Лечебный эффект наиболее распространенных нитровазодилаторов связан со стимуляцией активности растворимой гуанилатциклазы, способствуя увеличению синтеза cGMP и повышению активности Ca²⁺-АТФазы [154-156].

Дисфункции эндотелия и снижению синтеза NO[•] способствуют гипоксия, гипокинезия, гиперхолестеринемия и т.п. Снижение NO-синтазной активности может сопровождаться атеросклеротическими изменениями на стенках сосудов [157]. Существуют и противоположные данные, свидетельствующие об активации синтеза NO[•] при гипоксии, что, как полагают, может индуцировать в клетках перераспределение белков из растворимого состояния в мембраносвязанное. Это, в свою очередь, может являться одной из причин повышения протяженности активных зон синаптических контактов и активации мембранных ферментов. Полагают, что подобный механизм лежит в основе компенсаторно-приспособительных изменений в ответ на гипоксию [158].

Кроме нейрональной и эндотелиальной форм NOS (являющихся кальций - кальмодулин зависимыми) существует индуцибельная форма NOS (iNOS), которая является кальций и кальмодулин независимой и активируется в ответ на эндотоксины, различные цитокины [159]. Установлено, что при многих поражениях, вызываемых вирусами, в том числе вирусами полиомиелита, в ЦНС происходит быстрая индукция iNOS. Уровень экспрессии мРНК iNOS коррелировал с клиническими нарушениями. Это показывает, что образование NO[•] iNOS может играть важную роль в нарушениях ЦНС, связанных с вирусной инфекцией. Эти нарушения, как и активность iNOS, коррелировали с уровнем

фактора некроза опухоли, интерлейкинами 1 и 6, которые, очевидно, могут действовать как медиаторы экспрессии iNOS [160]. В эксперименте адсорбция вируса Коксаки А-18 на эритроците приводила к активации NO-синтазы. Предполагается присутствие в эритроцитах индуцибельной iNOS в латентной форме, способной быстро активироваться при инфекции и играть защитную роль [52]. Полагают, что в быстром увеличении содержания NO⁻ могут быть задействованы и другие источники, в том числе нитрозотиолы [160]. Активация iNOS наблюдалась, как правило, за 4-5 дней до видимых патофизиологических изменений в мозге. Патологическое действие вирусов могло быть уменьшено введением супероксиддисмутазы [139].

Выявлено, что повышение уровня NO⁻ в срезах мозга сопровождалось электростимуляцией ткани [161]. В реакции, запускающей продукцию клетками NO, непосредственно участвует аскорбиновая кислота [162]. Предполагают, что значительное увеличение продукции NO⁻ вовлекается в генез ишемии мозга, развитие эпилепсии. Но существуют и другие данные, указывающие на то, что при патологических состояниях может повышаться не только количество синтезируемого NO⁻, но увеличиваться его период полужизни или усиливаться его действие. Установлено, что селективный ингибитор NOS может предотвращать ишемию мозга и хронизацию дегенеративного заболевания нервной системы [150].

Полагают, что именно повышение синтеза NO⁻ является одной из основных причин гибели олигодендроцитов при демиелинизирующем процессе, который сопровождается снижением содержания фосфолипидов и, в частности, ФЭА и СМ в белом веществе мозга [93]. Сам по себе NO⁻ не индуцирует ПОЛ и даже может в определённых случаях служить возможным терминатором реакции образования радикальных цепей, т.к. он реагирует с липофильными пероксирадикалами [163]. Вместе с тем, избыток продуктов NO⁻ при воспалении часто приводит к нарушениям, наблюдаемым при ишемии - реперфузии [164]. Установлено, что судорожные припадки различной природы сопровождаются значительным усилением генерации NO⁻ независимо от природы агента, вызывающего судороги. Мыши, дефицитные по nNOS (нейрональной NOS), более устойчивы к ишемии мозга по сравнению с контролем [165].

В биологии основная масса процессов зависит от комплекса составляющих, т.е. относится к числу многопараметрических [1]. Поэтому все изменения, выявляемые у больных с ДЦП и другими неврологическими нарушениями, тесно связаны между собой. При многих вирусных инфекциях важнейшим фактором в происходящих при этом биохимических нарушениях является повреждение клеточных мембран, что приводит к нарушению структурной упорядоченности биохимических процессов, нарушению ионного равновесия, работы энергетического аппарата клетки.

Признаки болезни - это, как правило, не её начало, а вступление в фазу несостоятельности защитных реакций, т.е. первых проявлений декомпенсации, поэтому методы лечения оказываются тем более эффективными, чем на более ранних стадиях болезни они начинают применяться. По существующим литературным данным, раннее применение методов, препятствующих нарастанию мышечного гипертонуса, формированию контрактур при церебральном инсульте, позволило активировать двигательные функции, ходьбу у 90% больных [166]. Однако, в стадии компенсации нежелательны мероприятия, которые могут сорвать её, например, профилактические прививки, диагностическая люмбальная пункция, активная лечебная гимнастика, связанная с опасностью черепно-мозговой травмы. У многих из обследованных детей становление заболевания (ДЦП) или утяжеление его родители связывали с плановыми прививками или острыми заболеваниями [52].

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнева Е.А. (1993) в Иммунофизиология, С-Пб, Наука, с.7-66.
2. Шулейкин К.В. (1985) в Нейроонтогенез (ред. К.В. Шулейкина, С.Н. Хаютина), Наука, М., с.127-196.
3. Айрапетян С.Н. (1983) Электрогенный натриевый насос и его функциональное значение в нормальной жизнедеятельности нейрона. Автореф. дисс. докт.наук, Киев.
4. Sha'afi R.T. (1977) in: Membrane transport in red cell, Acad. Press, N-Y, pp.221-255.
5. Скулачев В.П. (1989) Энергетика биологических мембран, Наука, М.
6. Лукьянова Л.Д. (2000) Вестник РАМН, № 9, 3-12.
7. Lingrel J.B., Kuntzweiler T. (1994) J. Biol.Chem., **269**, 19659-19662.
8. Болдырев А.А. (1992) Укр. биохим. ж., **64**, 3-10.
9. Hartzog P.E., Cain B.D. (1993) J. Biol. Chem., **268**, 12250-12252.
10. Тимов В.Н. (1998) Вопр. мед. химии, **44**, 317-330.
11. Болдырев А.А. (1985) Биологические мембраны и транспорт ионов, МГУ, М.
12. Самсонова Н.А., Глебов Р.Н. (1981) Неврология и психиатрия, **81**, 921-929.
13. Аксентьев С.Л., Конев С.В., Лыскова Т.И., и др. (1979) Биохимия, **44**, 738-740.
14. Пикулев А.Т., Щербань А.И. (1980) Вопр. мед. химии, **26** (2), 671-673.
15. Aronson J.K. (1984) Biochem.Soc.Trans., **12**(6), 943-945.
16. Yuan W., Wang H., Lu Z., et al. (2000) Chinese Med., **113** (7), 595-598.
17. Meyer-Lehnert H., Bücker A., Kramer H.J. (2000) Am. J. Hypertension, **13**, 364-369.
18. Елаев Н.Р., Байгильдина А.А. (1994) Биохимия, **59** (3), 389-394.
19. Skou J.C., Butler K.W., Hansen O. (1971) Biochim. Biophys. Acta, **241**(3), 443-461.
20. Тюрин В.В., Соколова Т.В., Тюрина Ю.Ю., и др. (1997) 2 Съезд биохим. общ. РАН, Пущино, **2**, 363-364.
21. Rayson B.M. (1993) J. Biol. Chem., **268**(12), 8851-8854.
22. Васильева Е.М. (1983) Влияние простагландинов и полиненасыщ. жирн. кислот на мембран. Регул. ионного баланса у крыс разного возраста, Автореф. дисс. канд. наук., М.
23. Coburn R.F. (1984) in: Prostagl. Memb. Ion Transp. (ed. P. Braquet et al.), pp.29-34.
24. Тепермен Дж., Тепермен Х. (1989) Физиология обмена веществ и эндокринной системы (пер.с англ), Мир, М.
25. Zaran-Henzberg A., Marques J., Sukovich D. (1994) J. Biol. Chem., **269**, 1460-1467.
26. Davis P.J., Blas S.D. (1981) Biochem. Biophys. Res. Comm., **99**(4), 1073-1080.
27. Парчев З.З., Ещенко Н.Д. (1975) Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры, Мед., М.
28. Аксентьев С.Л., Новицкая Н.А., Окунь И.М., и др. (1978) Биохимия, **43**, 1893-1899.
29. Горчакова Н.О., Кава Т.В., Самарский В.А., и др. (1989) Фармацевт. ж., № 4, 60-61.
30. Болдырев А.А. (1977) Биохимические аспекты электромеханического сопряжения, МГУ, М.
31. Лозовская Л.С., Баканов М.И., Васильева Е.М. и др. (1999) Информационное письмо №5, М.
32. Vohora D., Vohora S.B. (1999) Trace Elem. Electr., **16**(3), 109-123.
33. Blanco G., DeTomaso A.W., Koster J., et al. (1994) J. Biol. Chem., **269** (38), 23420-23425.
34. Zlocovic B.V., Mackic J.B., Wang L., et al. (1993) J. Biol. Chem., v.**268**, 8019-8025.
35. Wyke A.M., Imprim C.C., Knutton S., Pasternak C.A. (1980) Biochem. J, **190**, 625-638.
36. Стукс И.Ю. (1996) Кардиология, **36** (4), 74-76.
37. Дубинина Е.Е., Шугай И.В. (1993) Успехи совр. биол., **113** (1), 71-81.
38. Salk J. (1992) Curr. Top. Biomed. Res. (eds: R. Kurth, W.K. Schwerdtfeger), pp.125-131.

39. *Saito N., Abbu G.C., Konishi X., Nishiyama S., Okada T.* (1995) Clin. Exp. Pharm. Physiol., **1**, S212-S214.
40. *Dillmann W.H., Oppenheimer J.H.* (1996) J. Thyroid Today, **19**, 1-11.
41. *Бохински Р.* (1987) Современные воззрения в биохимии (пер.с англ.), Мир, М.
42. *Никушкин Е.Б.* (1991) Перекисное окисление липидов при эпилепсии. Антиоксиданты в противосудорожной терапии, Автореф. дисс. докт. наук., М.
43. *Климов А.Н., Кожевникова К.А., Ключева Н.Н., и др.* (1984) Вопр. мед. химии, **30** (3), 86-90
44. *Klodos I., Post R.L., Forbus B.* (1994) J. Biol. Chem., **269**(3), 1734-1743.
45. *Quist E.E., Roufogalis B.D.* (1975) Arch. Biochem. Biophys. **168** (1), 240-251.
46. *Śrivastava A.K., Jaffe J.J.* (1987) Int. J. Parasitol., **17**(4), 917-920.
47. *Starling A.P., East J.M., Lee A.G.* (1993) J. Biochemistry, **32**(6), 1593-1600.
48. *Hilfiker H., Guerini D., Carafoli E.* (1994) J. Biol. Chem., **269**(42), 26178-26183.
49. *Северин С.Е., Швец В.И., Ткачук В.А.* (1983) Биохимия, **48**(8), 1337-1346.
50. *Каргаполов А.В.* (1982) Роль мембранных липидных компонентов в функционировании внутриклеточных мембран, Автореф. дисс. докт. наук., Ташкент.
51. *Хватова Е.М., Сидоркин А.Н., Миронова Г.В.* (1987) Нуклеотиды мозга, Мед., М.
52. *Васильева Е.М.* (2002) Биохимические изменения структурно-функциональной организации мембран эритроцитов и состава плазмы крови при детском церебральном параличе, Автореф. дисс. докт. наук, М.
53. *Лапишина Е.А., Заводник И.Б.* (1995) Биол. мембраны, **12**(2), 157-163.
54. *Ohki S.-Y., Iwamoto U., Aimoto S., et al* (1993) J. Biol. Chem., **268**(17), 12388-12392.
55. *Missiaen L., Robberecht W., Van Den Bosch L., et al* (2000) Cell calcium, **28**(1), 1-21.
56. *Fleisch H.* (1997) Horm. Matab. Res., **29**(3), 145-150.
57. *Лебедев О.Е., Тюшев В.Е., Крутецкая З.И.* (1994) Физиол. ж. И.М.Сеченова, **80**(9), 144-154.
58. *Шинлова О.П., Фомин В.П., Бурдыча Ф.В., Костерин С.А.* (1990) Известия АН СССР, сер. Биологич., **3**, 383-390.
59. *Tower D.B.* (1968) Exp. Brain Res., **6**(4), 273-283.
60. *Зилва Дж.Ф., Пэннелл П.Р.* (1984) Клиническая биохимия в диагностике и лечении, Мед., М.
61. *Златопольски Э.* (1987), в: Почки и гомеостаз в норме и при патологии (ред. С. Клара), Мед., М., с.217-278
62. *Woodhead J.S.* (1983) in: Biochemical aspects of human disease (eds. Elkeles R.S., Tavill A.S.), Oxford, pp. 217-247
63. *Dunlap K., Luebke J.I., Turner T.J.* (1994) Science, **266**(4), 828-829.
64. *McKeran R.O.* (1983) in: Biochemical aspects of human disease (eds. Elkeles R.S., Tavill A.S.), Oxford., pp. 435-480
65. *Zhang B.-X., Zhao H., Muallem S.* (1993) J. Biol. Chem., **268**(15), 10997-11001.
66. *Hunger R., Hunger R.E., Könke J., Kisters K.* (2000) Trace Elem. and Electr., **18**(1), 30-33.
67. *Whang R., Hampton E.M., Whang D.D.* (1994) Ann. Pharmacother., **28**(2), 220-226.
68. *Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л.* (1992) Магний в медицине, Кишинев.
69. *Alvarez-Leefmans F.J., Giraildez F., Gamino S.M.* (1987) Can. J. Physiol. Pharmacol., **65**(5), 915-925.
70. *Zang G.H., Melvin J.E.* (1994) J. Biol. Chem., **269**(14), 10352-10356.
71. *Halpern M.J.* (1983) in: Magnesium deficiency (ed. M.J.Halpern, Y. Durlah), N-Y., pp. 9-23.
72. *Hanafusa Y., Inoue K., Ozawa A., et al.* (1997) Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, **45**, 536-542.
73. *Rasmussen H.S., McNair P., Coransson L., et al.* (1988) Arch. Intern. Med., **148**, 329-332.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НЕВРОПАТОЛОГИИ

74. *Kisters K., Krefting E.-R., Kosch M., et al.* (2000) *Am. J. Hypertension*, **13**, 427-430.
75. *Kosch M., Hausberg M., Westermann G., et al.* (2001) *Am. J. Hypertension*, **14**, 254-258.
76. *Rayssiguier Y.* (1983) in *Magnesium deficiency* (ed. Halpern M.I.), N-Y., pp. 122-131.
77. *Harrison V., Peat C.* (1997) *Early Hum.Dev.*, **20**, 47(3), 287-296.
78. *Donovan E.F., Tsang R.C., Steichen J.J., et al* (1980) *J. Pediatrics.*, **96**(2), 305-331.
79. *Oppenheimer J.H.* (1999) *Biochimie*, **81**, 539-543.
80. *Левшуков Л.М.* (1994) Клинико-морфологические и гормональные аспекты диагностики незрелости у новорождённых, Автореф. дисс. доктора наук, М.
81. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л.* (1987) Рецепторы физиологически активных веществ, Мед., М.
82. *Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Кашулина А.П.* (1991) *Усп. совр. биол.*, **11**, 59-72.
83. *Попыткина А.М.* (1983) в: *Гомеостатические реакции у детей*, Саратов, с.37-41.
84. *Бабич Н.О., Антоняк Г.Л., Тымочко М.Ф.* (2000) *Вопр. мед. химии*, **46**, 162-168.
85. *Кобзоева Н.В., Гуркин Ю.А.* (1986) Перинатальная эндокринология, Мед., Л-д.
86. *Агейкин В.А.* (1990) Транзиторные и врождённые нарушения функции щитовидной железы у новорождённых и детей грудного возраста, Автореф. дисс. докт.наук, М.
87. *Котова Г.А.* (1997) *Совр. концепции клин. эндокрин.*, Мед., М., с.135-143.
88. *Фомин В.В., Козлова С.Н., Князев Ю.А.* (1991) Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей, УГУ, Свердловск.
89. *Вельтищев Ю.Е.* (2000) Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатез., *Вестн. росс. перинат. и пед.-Прилож.*
90. *Klein I., Ojamaa K.* (2001) *New Engl. J. Med.*, **344**, 501-509.
91. *Дмитриев Л.Ф.* (1994) Радикальные состояния и циклические превращения липидов в биологических мембранах, Автореф. докт.наук, М.
92. *Hirata F.* (1985) in: *Phospholip. in the nervous system*, (eds. L.A.Horrocks et al), N-Y., Raven Press, **2**, pp. 99-105.
93. *Зубаиров Д.М.* (1997) Материалы 2 съезда биохим. общества РАН, Пущино, **2**, 426-427.
94. *Woon L.A., Holland J.W., Kable E.P.W., et al.* (1999) *Cell Calcium*, **25**(4), 313-320.
95. *Bazan N.G.* (1982) in: *Phospholip. in the nervous system*, N-Y., Raven Press., **1**, pp. 49-62.
96. *Ко Чжэ Чжун, Болдырев А.А.* (1978) *Биохимия*, **43**(1), 2100-2104.
97. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* (1999) Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения, Питер, С-Пб.
98. *Farooqui A.A., Horrocks L.A.* (1985) in: *Phospholipids in the nervous system*, N-Y., Raven Press, **2**, pp. 341-348.
99. *Горбунов Н.В.* (1993) *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **116**(11), 488-491.
100. *Kötz A.C., Utermöhlen O., Karow U.*, (2000) *Immunobiol.*, **203**(1-3), 323-324.
101. *Хохлов А.П., Савченко Ю.Н.* (1990) Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания, Мед., М.
102. *Spragna G.C., Hickon-Bick D.L.* (1999) *Amer. J. Med. Sciences*, **318**, 15-21.
103. *Васильева Е.М., Баканов М.И., Гордеева Г.Ф., и др.* (2002) Неврология и психиатрия им. Корсакова С.С., № 7, 41-44.
104. *Plataras Ch., Tsakiris S., Angelogianni P.* (2000) *Clin. Biochem.*, **33**(5), 351-357.
105. *Parcellati G.* (1985) in: *Phospholipids in the nervous system* (eds. Horrocks L.A. et al.), N-Y., Raven Press, **2**, pp. 1-9.
106. *Calderini G., Aporti F., Bellini F., et al.* (1985) in: *Phospholipids in the nervous system* (eds. Horrocks L.A. et al.), N-Y., Raven Press, **2**, pp. 11-19.
107. *Blusztajn J.K., Tfconci M.T., Zeisel S.H., Wurtman R.J.* (1985) in: *Phospholipids in the nervous system* (eds. Horrocks L.A. et al.), N-Y., Raven Press., **2**, pp. 229-236.
108. *Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.* (1983) Холестеринозы, Мед., М.

109. *Westerberg E., Agardh C.-D., Rehncrona S., et al.* (1982) in: Phospholipids in the nervous system, N-Y., Raven Press, **1**, p. 335.
110. *Зинченко В.П., Ким Ю.В., Караджев Ю.С., Евтодиенко Ю.Е.* (1987), в: Молек. механизмы клеточного гомеостаза, Наука, Новосибирск, с.76-87.
111. *Voelker D.R.* (1993) J. Biol. Chem., **268**(10), 7069-7074.
112. *Васильева Е.М., Баканов М.И., Гордеева Г.Ф. и др.* (2002) Росс.педиатр.ж., №5, 27-30.
113. *Топурия М.А., Ветрогонов Г.Ф.* (1987) в: Проблемы неврологии, психиатрии и наркологии, Тбилиси., с.236-239
114. *Никушкин Е.В., Крыжановский Г.Н., Михалева Л.И., и др.* (1989) Бюлл. экспер. биол. и мед., **107**(2), 174-177.
115. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И.* (1985) Человек и противooksидлительные вещества Наука, Л-д
116. *Leskey A.-M., Deme D., Legue O., et al.* (1999) Biochimie, **81**(4), 373-380.
117. *Burke T.M., Wolin M.S.* (1987) Am. J. Physiol., **252**, H721-H723.
118. *Sobey C.G., Heistad D.D., Faraci F.M.* (1997) Stroke, **28**(9), 2290-2295.
119. *Iida Y., Katusic Z.S.* (2000) Stroke, **31**(9), 2224-2230.
120. *Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А.* (2001) Бисфосфонаты свойства, строение и применение в медицине, Химия, М.
121. *Меерсон Ф.З.* (1984) Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца, Мед., М.
122. *Владимиров Ю.А., Ритов В.Б.* (1981) в: Биомембраны, Рига, с.22-47.
123. *Хансон К.П.* (1997) Вопр. мед. химии, **43**(5), 402-411.
124. *Илюхина В.А., Заболотских И.Б.* (1993) Энергодефицитные состояния здорового и больного человека, Ин-т мозга человека РАН, С-Пб.
125. *Дубинина Е.Е.,* (1993) Биохимия, **58**(2), 268-273.
126. *Kovachick G.B., Mishra O.P.* (1981) J. Neurochem., **36**(1), 333-335.
127. *Richards D.M., Dean R.T., Jessup W.* (1988) Biochim. Biophys. Acta, **946**, 281-288.
128. *Архипенко Ю.В., Газдаров А.К., Козлов Ю.П., и др.* (1976) Биохимия, **41**(10), 1898-1902.
129. *Корчагин В.П., Братковская Л.Б., Шведова А.А., и др.* (1980) Биохимия, **45**(10), 1767-1771.
130. *Ганстон Ф.Д.* (1986), в: Общая органическая химия (ред. Хаслама Е.), Мир, М., **11**, с.12-68.
131. *Никулина Л.А., Вайнберг А.М.* (1985) Педиатрия, № 3, 26-29.
132. *Аршавский И.А.* (1982) Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития, Наука, М.
133. *Ляпков Б.Г., Ткачук Е.Н.* (1995) Вопр. мед. химии, **41**(2), 2-8.
134. *Завалишин И.А., Захарова М.Н.* (1996) Неврология и психиатр., **96**, 111-114.
135. *Давиташвили Н.Г., Ерин А.Н., Прилипко Л.Л.* (1986) Биохимия, **51**, 472-477.
136. *Токмакова А.Ю.* (1997) в кн.Соврем. концепции клинич. эндокринолог., М.,с.62-70.
137. *Гулак П.В., Козлов Ю.П., Лимаренко И.М., и др.* (1973) Докл. АН СССР, **208**(5), 1228-1230.
138. *White A.A., Karr D.B., Patt C.S.* (1982) Biochem. J., **204**, 383-392.
139. *Koprovski H., Zheng Y.M., Heber-Katz E., et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **90**(7), 3024-3027.
140. *Sherrer U., Sartori C.* (2000) Eur. J. Endocrinol., **142**(4), 315-324.
141. *Yuen P.S.T., Doolittle L.K., Garbers D.L.* (1994) J. Biol. Chem., **269**(2), 791-793.
142. *Wolf D.J., Datto G.A., Samatovicz R.A., Tempsick R.A.* (1993) J. Biol. Chem., **268**(13), 9425-9429.
143. *Busconi L., Michel T.* (1993) J. Biol. Chem., **268**(12), 8410-8413.
144. *Akaike T., Yoshida M., Miyamoto Y., et al.* (1993) Biochem. J., **32**(3), 827-832.
145. *Hall A.V., Antoniou H., Wang Y., et al.* (1994) J. Biol. Chem., **269**, 33082-33090.
146. *Chabrier P-E., Delenerle-Pallardy C., Braquet P.* (1992) Пат. физиол. экспер. тер., № 4, 31-33.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НЕВРОПАТОЛОГИИ

147. *Fleming I., Bauersache J., Fisslthaler B., Busse R.* (1998) *Circ.Res.*, **82**(6), 689-695.
148. *Журавлёва И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А.* (1997) *Клин.мед.*, **75**, 18-21.
149. *Snyder S.H.* (1993) *Nature*, **364**(6438), 577.
150. *Moncada S., Higgs A.* (1993) *New Engl. J. Med.*, **329**(27), 2002-2012.
151. *Garvey E.P., Openger J.A., Tanoury G.J et al.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**(43), 26669-26676.
152. *Vallane P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S.* (1992) *J. Cardiovasc. Pharm.*, **20** (suppl. 12), S60-S62.
153. *Xu X., Star R.A., Tortorici G., Muallem S.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 12645-12653.
154. *Белушкина Н.Н., Григорьев Н.Б., Северина И.С.* (1994) *Биохимия*, **59**, 1689-1697.
155. *Сергеев П.В., Сторожаков Г.И., Духанин А.С., и др* (1992) *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **114**, (11), 487-489.
156. *Fery Ch., Narayanan K., McMillan K., et al.* (1994) *J. Biol.Chem.*, **269**, 26083-26091.
157. *Максимович Н.А., Добродей М.А., Борисюк В.И., Масюк М.А.* (1998) в: *Монооксид азота в процессах жизнедеятельности*, Минск, с.195-198.
158. *Косицин Н.С., Сердюченко В.М., Свинов М.М., Реутов В.П.* (1998) в: *Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности*, Минск, с.47-48.
159. *Марков Х.М.* (1996) *Успехи физиол. наук*, **27**(4), 30-43.
160. *Stamler J.S., Jaraki O., Osborne J., et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**(16), 7674-7677.
161. *Kharitonov V.G., Sundquist A.R., Sharama V.S.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**(8), 5881-5883.
162. *Куроптева З.В., Байдер Л.М., Жумбаева Т.Т.* (2000) *Биофизика*, **45**, 671-674.
163. *Телушкин П.К.* (1998) *Вопр. мед. химии*, **44**(6), 520-526.
164. *Rubbo H., Radi R., Truyllo M., et al.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**(42), 26066-26075.
165. *Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф.* (2000) *Вестник РАМН*, № 4, 11-15.
166. *Балунов О.А., Демиденко Т.Д., Кантиулина Н.В.* (1987) в: *Проблемы неврологии, психиатрии и наркологии*, Тбилиси. с.14-17.

Поступила: 09. 04. 2003

BIOCHEMICAL CHANGES IN NEUROLOGICAL PATHOLOGY

E.M. Vasilyeva, M.I. Bakanov

Department of Biochemistry, Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia, Lomonosovski pr.2/62, Moscow, 117963 Russia.

Literature data on biochemical changes of structural and functional state of biological membranes seen at neurological pathology have been reviewed.

Key words: neurological pathology, calcium, magnesium, ATP, ATPases, lipids, phospholipids, lipids peroxidation, virus infection, nitric oxide, thyroid hormones