

Интегральные реакции клетки при повреждении

**Патология сигнализации,
сопряженная с
нарушениями первичных
мессенджеров**

Функционирование и адаптация клеток зависит от 2 факторов:

1. Программного управления
2. Исполнительного аппарата

Поэтому природа болезней может рассматриваться с двух позиций:

- 1) **информационных** (нарушение сигнализации, рецепции);
- 2) **материально-энергетических** (нарушение ДНК, РНК, белков и др.)

Адаптация клетки к повреждению сводится к своевременному включению **адаптивных программ**, которые оптимально соответствуют конкретной ситуации.

I. Нарушение программного управления

1. Патология сигнализации
2. Нарушение рецепции сигналов
3. Нарушение пострецепторных механизмов передачи сигналов
4. Дефекты клеточных программ

Клетки в организме управляются химическими регуляторными сигналами **различных типов:**

- первичными посредниками (гормоны, медиаторы, цитокины, эйкозаноиды, нутриенты);
- вторичными посредниками (цАМФ, цГМФ, IP₃, Ca²⁺, NO•, H₂O₂ и др.)

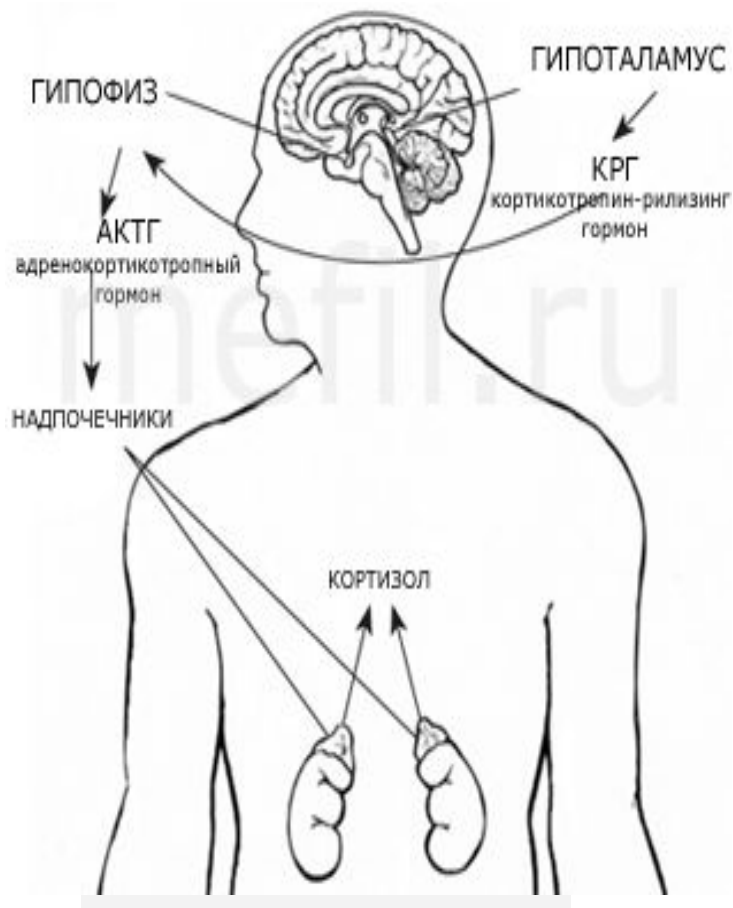
Патология сигнализации реализуется по 3 направлениям:

1. **Недостаток или отсутствие сигнала** может препятствовать включению адаптивных программ
2. **Избыток сигнала** заставляет адаптивные программы функционировать слишком интенсивно или ненормально длительно (эффект «нажатой кнопки»)
3. **Мимикрия сигналов** – рецептор, контролирующий включение определенных программ стимулируется или блокируется аномальным сигналом, ошибочно принятый клеткой за гормональный или медиаторный стимул (например, выработка аутоантител – феномен «создание иммунологического имиджа» того или иного сигнала)

Патология сигнализации

Типы первичных сигналов	Избыток сигнала	Дефицит сигнала	Мимикрия или имитация сигнала
Гормон	Синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм – избыток кортизола)	Инсулинзависимый сахарный диабет (недостаток инсулина)	Базедова болезнь (антитела к рецептору ТТГ – иммунологический имидж сигнала)
Нейромедиатор	Алкоголизм (избыток дофамина) Ожирение (избыток субстратов) Шизофрения (избыток дофамина - позитивные эпизоды)	Болезнь Паркинсона (дефицит дофамина) Шизофрения (недостаток дофамина – негативные эпизоды)	Алкоголизм («ложные медиаторы» - ТГИХ. β-карболины) Наркомания (имитация сигнала)

Болезнь Иценко-Кушинга(БИК)



ИЗБЫТОК СИГНАЛА

БИК – тяжелое нейроэндокринное заболевание, связанное с нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и **гиперпродукцией кортикостероидов (гиперкортицизм)**

Нарушение в гипофизе → гиперпродукция АКТГ → гиперплазия надпочечников → гиперпродукция **кортикостероидов (кортизола)** → нарушение метаболизма

Избыток кортикостероидов:

- повышение массы тела, ожирение
- повышение катаболизма белков → истончение кожи, гематомы
- поражение сердечно-сосудистой системы
- нарушение электролитного обмена
- гиперинсулинемия, инсулинорезистентность (СД II)
- вторичный иммунодефицит
- системный остеопороз

Избыток сигнала - гигантизм

Гигантизм — заболевание, при котором наблюдается повышенная выработка соматотропина (гормона роста) гипофизом, что в свою очередь приводит к чрезмерному пропорциональному росту конечностей и туловища. У мужчин с данным заболеванием рост превышает 200 см, а у женщин — 190 см.

Избыточная продукция ГР в периоде до полового созревания и до завершения окостенения обуславливает **ГИГАНТИЗМ**



Yao Defen, Самая высокая женщина в мире, 2.36 м





Гиперфункция гипофиза

(гормон роста):

Акромегалия

Гигантизм

Гипофункция

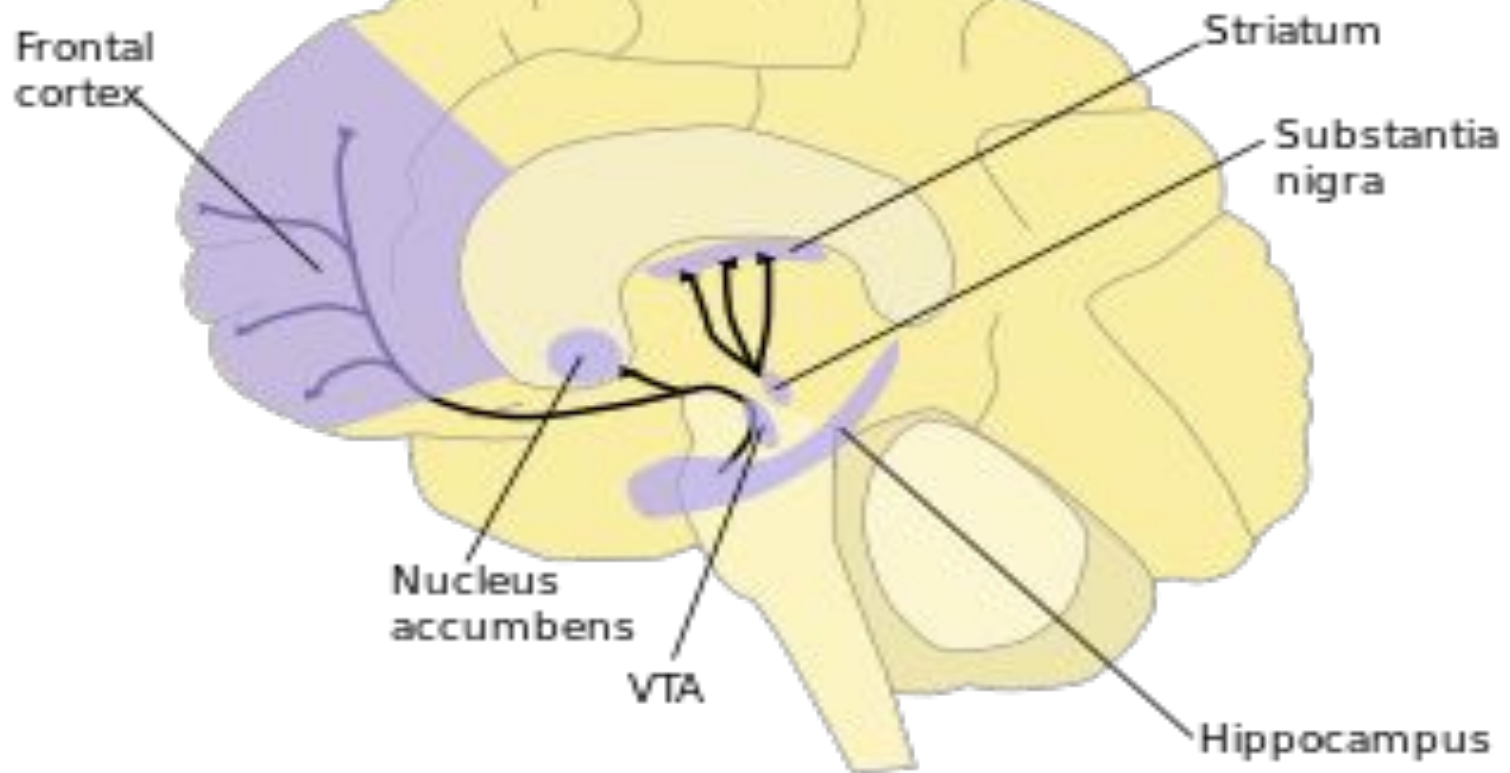
(гормон роста):

Карликовость

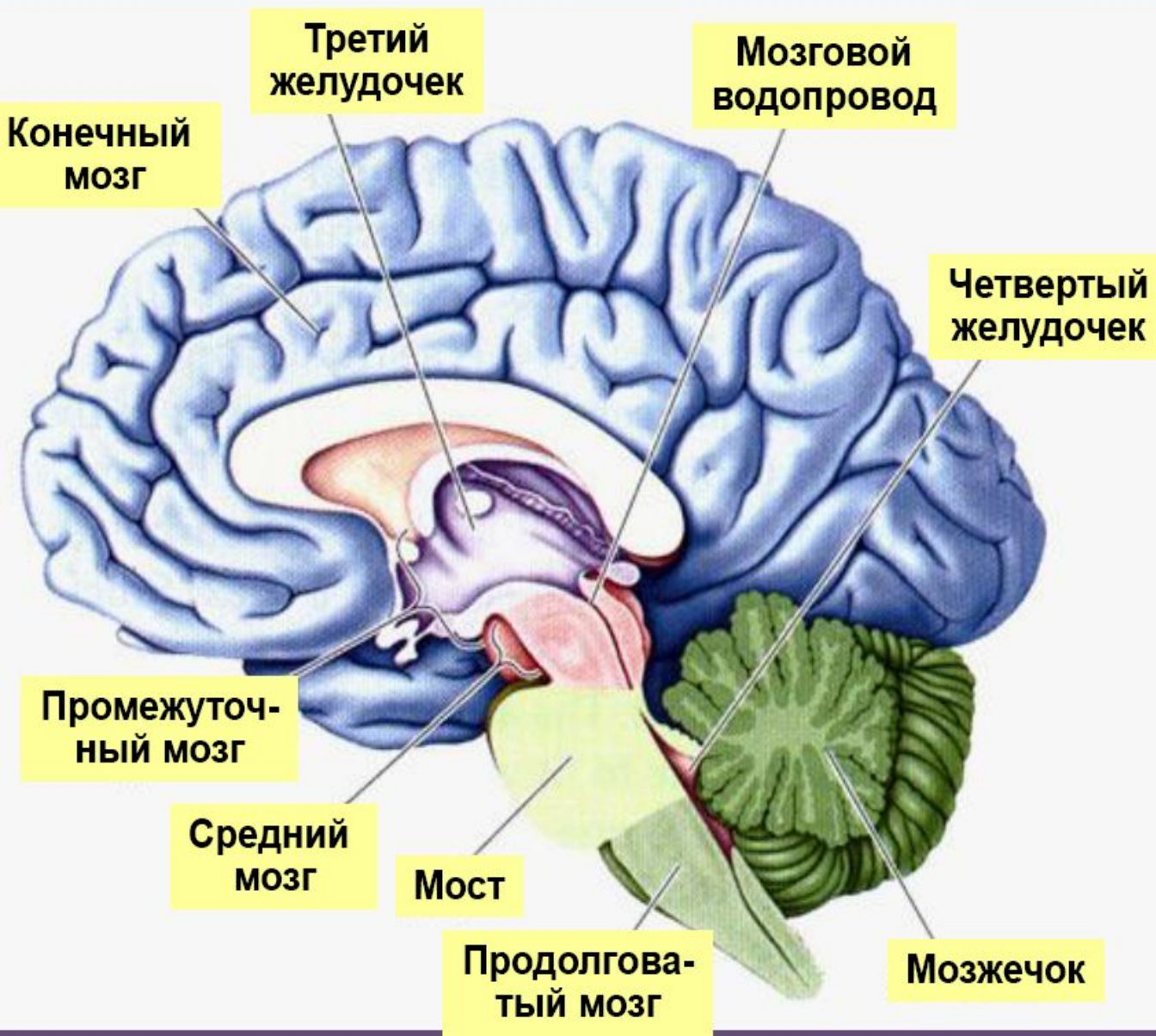


MyShared

Болезни аддикции (пристрастия) – алкоголизм, наркомания - связаны с глубокими нарушениями медиаторного обмена (катехоламины, серотонин, опиоиды) в ЦНС



Ствол включает продолговатый мозг и мост, средний мозг, промежуточный мозг.



**Итого: 6 отделов
головного мозга**

Продолговатый
мозг и мост

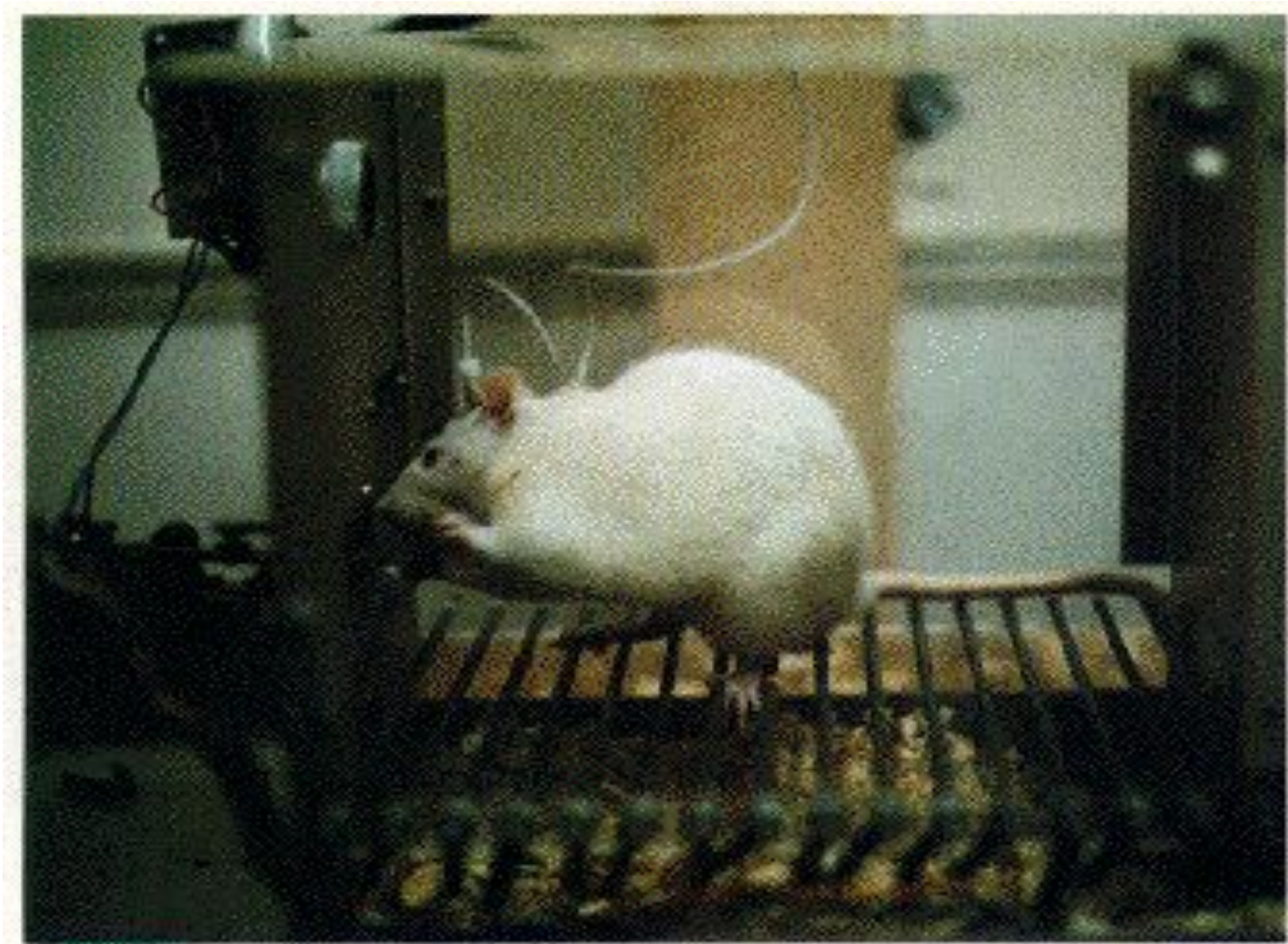
Мозжечок

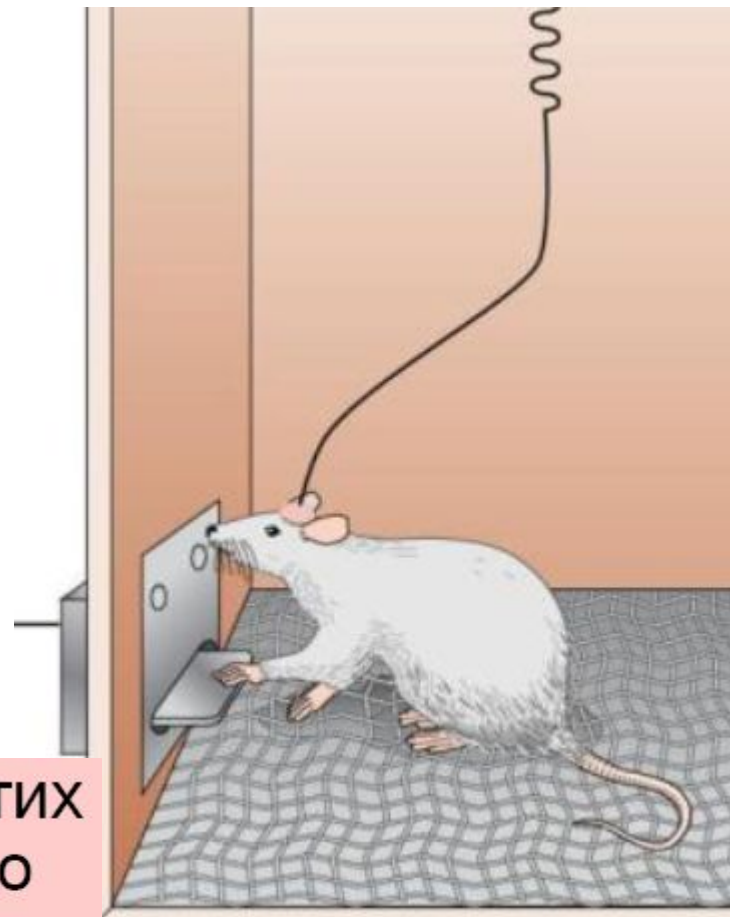
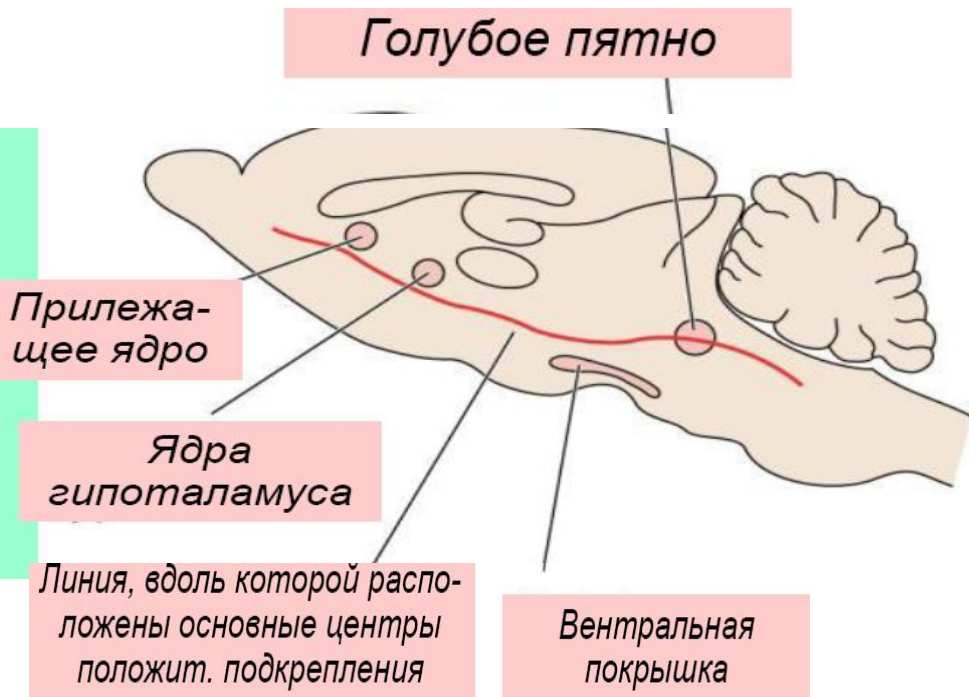
Средний мозг

Промежуточный
мозг

Конечный мозг
(большие полу-
шария)

В 1954 г. Дж. Олдс и П. Милнер обнаружили центры «системы награды или подкрепления» в головном мозге. **Дофамин** является нейромедиатором, с помощью которого реализуется эмоционально-положительное состояние, его называют **«молекулой удовольствия»** или **«антистрессовой молекулой»**.

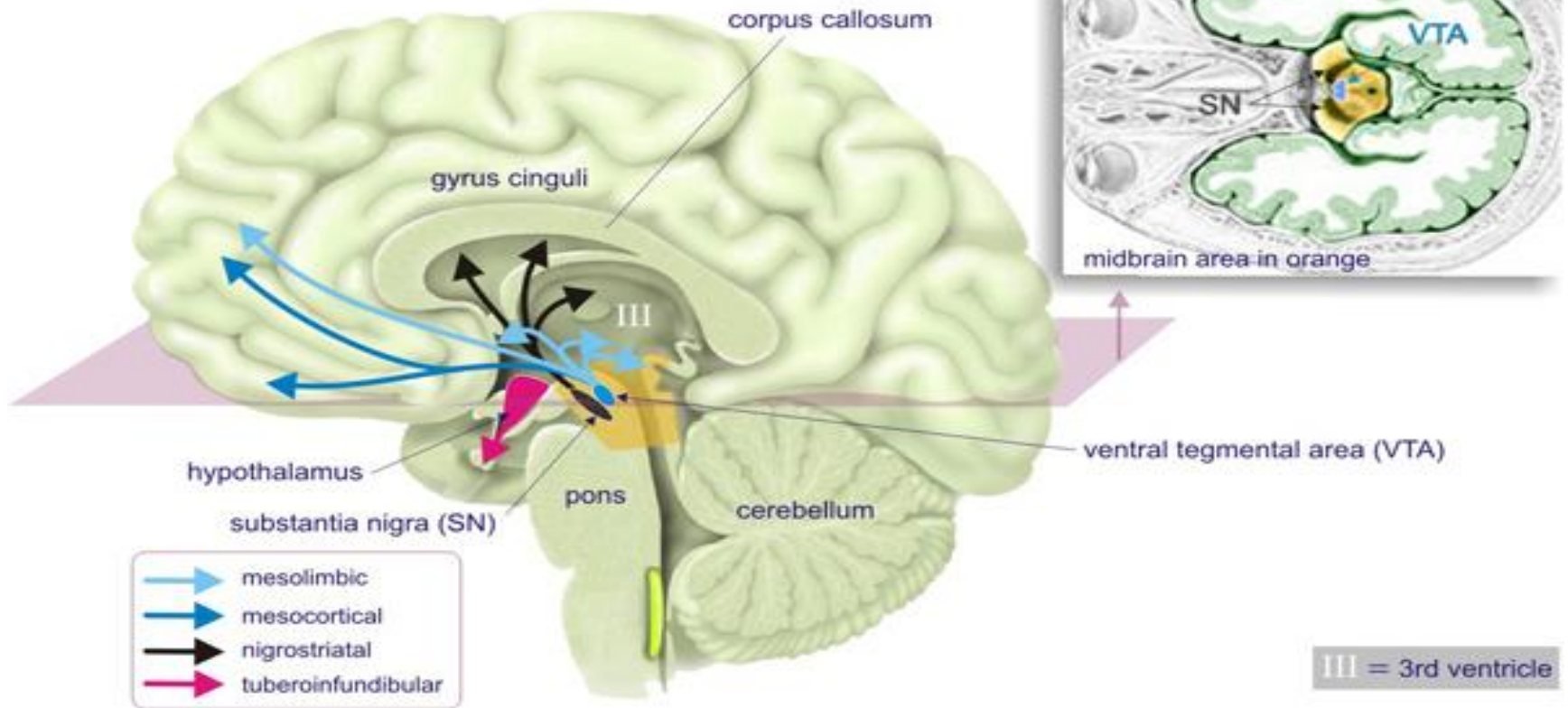




Электрич. раздражение любой из этих зон вызывает положит. эмоции, что подтверждают опыты **Дж. Олдса** (метод самостимуляции).

Подкрепляющее действие оказывают DA, NE, Ацх, энкефалины (отсюда – разнообразие наркотич. препаратов). 5-НТ в мозге позвоночных работает как фактор, сдерживающий избыточные эмоции.

reward circuits employing dopamine



Важнейшие нейронные пути **«системы вознаграждения»** — мезолимбический (голубые стрелки) и мезокортикальный (синие стрелки) — образованы отростками дофаминовых нейронов вентральной области покрышки (VTA). По первому из них дофаминовые сигналы поступают из VTA в прилежащее ядро, миндалину, гиппокамп и префронтальную кору, по второму — только в префронтальную кору, включая ее орбитофронтальную область. Светло-оранжевым цветом показан средний мозг.

Структуры системы награды или подкрепления

1. Вентральная область покрышки (ventral tegmental area, VTA) — ключевой компонент «системы вознаграждения» (также известной как «система внутреннего подкрепления») в мозге млекопитающих. Примерно 55–65% нейронов VTA — это **дофаминовые нейроны**, передающие сигналы другим нейронам при помощи нейромедиатора **дофамина**. **Дофамин** играет в мозге роль **«вещества удовольствия»**.

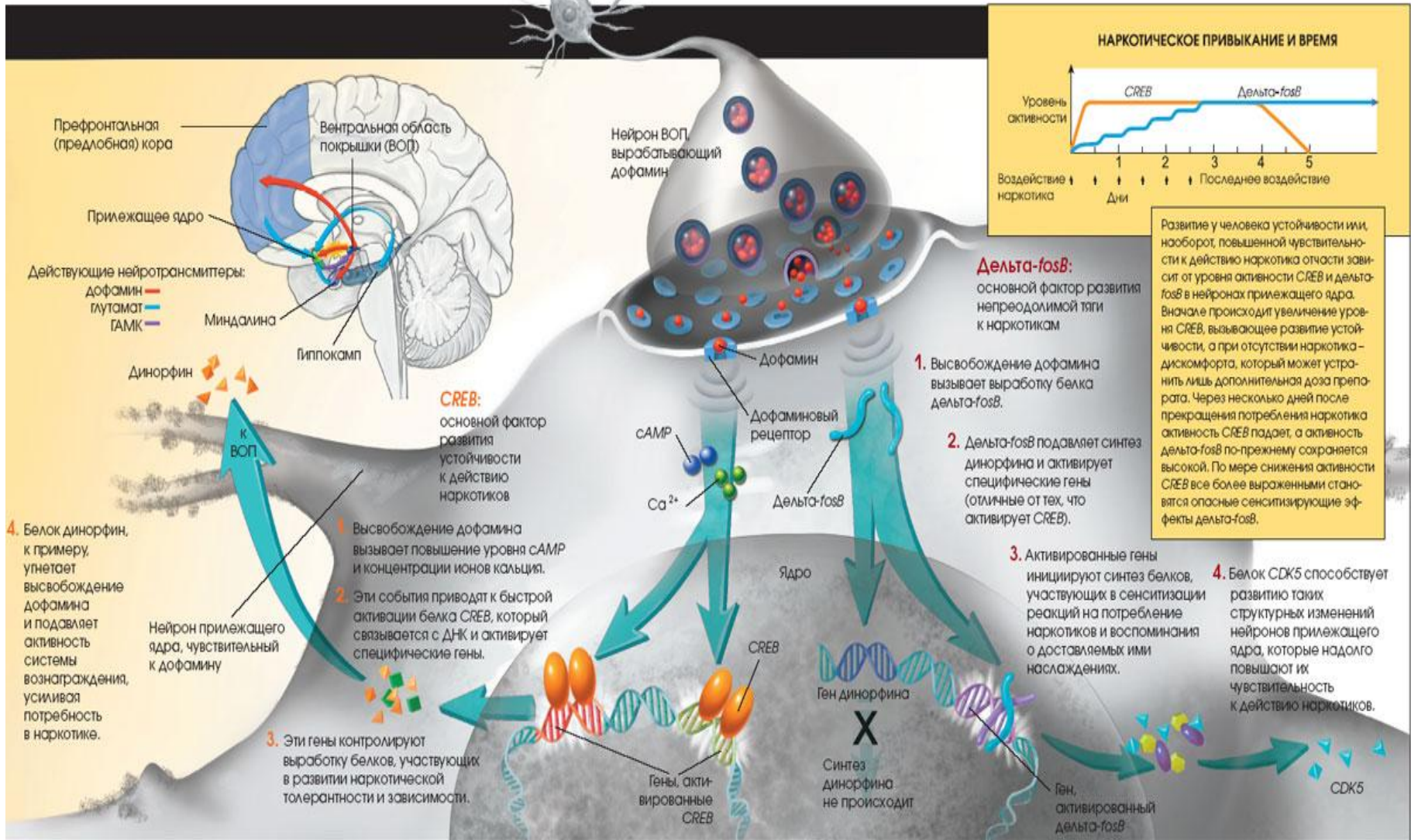
2. Дофаминовые сигналы из VTA поступают в **префронтальную кору**, где происходят сознательные психические процессы, в **гиппокамп**, управляющий запоминанием (это может быть связано с обучением на положительном опыте).

3. Прилежащее ядро (nucleus accumbens) называют **«главным центром удовольствия»** и которое отвечает за мотивацию, привязанности и зависимости.

4. Голубое пятно

5. Миндалина (amigdala) - «эмоциональный» отдел мозга.

Система награды мозга (вентральная область покрышки, прилежащее ядро, гиппокамп, голубое пятно), центральный медиатор - дофамин

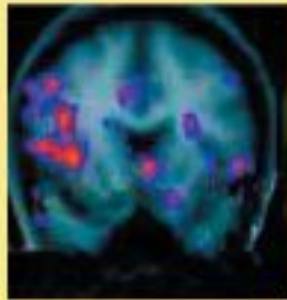


Развитие у человека устойчивости или, наоборот, повышенной чувствительности к действию наркотика отчасти зависит от уровня активности CREB и дельта-fosB в нейронах прилежащего ядра. Вначале происходит увеличение уровня CREB, вызывающее развитие устойчивости, а при отсутствии наркотика — дискомфорта, который может устранить лишь дополнительная доза препарата. Через несколько дней после прекращения потребления наркотика активность CREB падает, а активность дельта-fosB по-прежнему сохраняется высокой. По мере снижения активности CREB все более выраженными становятся опасные сенситизирующие эффекты дельта-fosB.

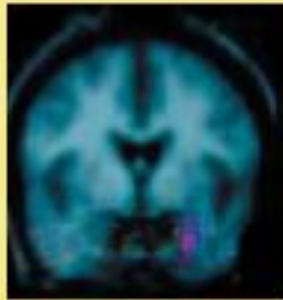
Механизмы действия наркотиков

1. **CREB** - основной фактор развития **устойчивости** к действию наркотиков, а при их отсутствии - дискомфорт
2. Высвобождение ДА → повышение уровня цАМФ и Ca^{2+}
3. Активация белка CREB → связывание с ДНК → активация генов
4. Специфические гены контролируют синтез белков, участвующие в наркотической толерантности и зависимости.
5. **Белок динорфин** угнетает выделение ДА и подавляет активность системы вознаграждения, **усиливая потребность в наркотике**.
6. **Дельта-fosB** – основной фактор развития **непреодолимой тяги к наркотику**.
7. Высвобождение ДА → выработка белка дельта-fosB.
8. Дельта-fosB подавляет синтез динорфина и активирует специфические гены.
9. Синтез белков, участвующих в **сенситизации реакций на потребление наркотиков** и воспоминания о доставленных ими наслаждениях.
10. **Белок CDK5** вызывает изменения в нейронах прилежащего ядра, которые надолго повышают их чувствительность к действию наркотиков.

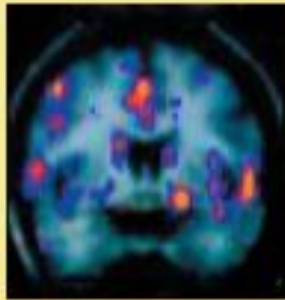
СКАНОГРАММЫ МОЗГОВЫХ СТРУКТУР



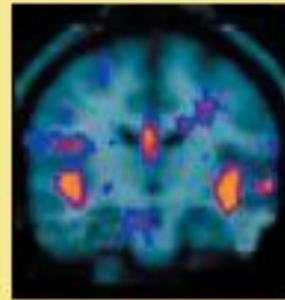
Прилежащее ядро



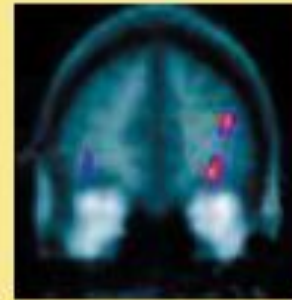
Миндалина



Субленткулярная
часть миндалины

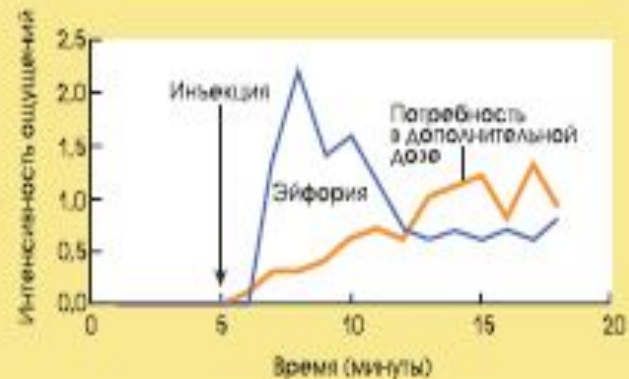


Вентральная
область покрышки

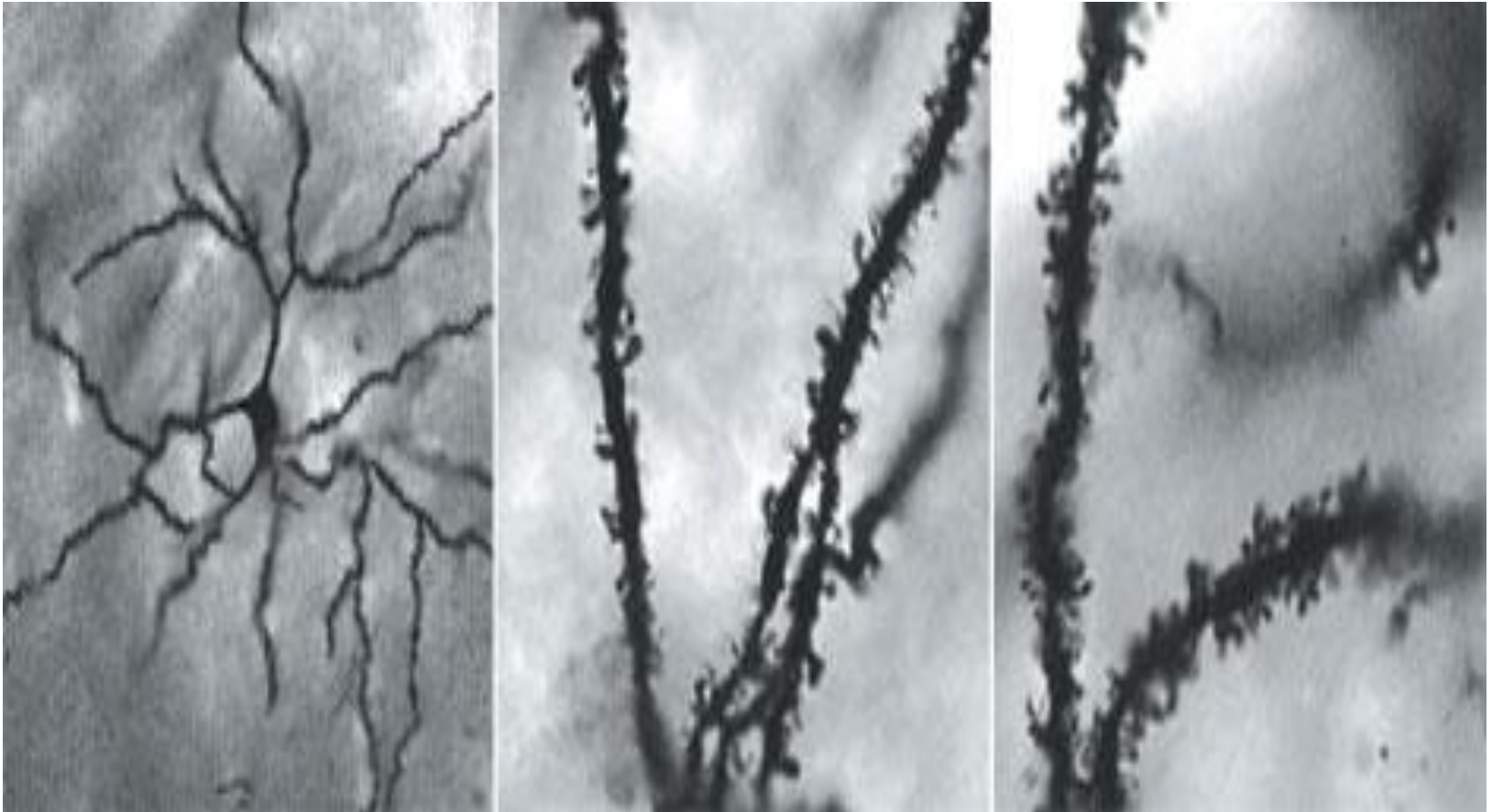


Префронтальная
кора

Томографические изображения мозга кокаинистов (справа) подтверждают результаты опытов на животных, свидетельствующие о том, что разовый прием наркотика может вызывать глубокие изменения нейронной активности в некоторых областях мозга. Области, в которых отмечается значительное увеличение нейронной активности после инъекции кокаина, окрашены в различные цвета (желтым цветом выделены структуры, где отмечаются наиболее выраженные изменения активности). Во время томографии испытуемые оценивали интенсивность вызванных наркотиком приятных ощущений и потребность в дополнительной дозе вещества. Сопоставление отчетов со сканограммами показало, что в возникновении наркотической эйфории ключевую роль играет миндалина, а в потребности новой дозы наркотика — прилежащее ядро. По мере ослабления эйфории эта тяга усиливается (см. график).



Образование дополнительных дендритных шипиков повышает чувствительность к наркотикам



РАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ОДИНАКОВЫЕ ЭФФЕКТЫ

Различные наркотики воздействуют на разные структуры головного мозга, но так или иначе увеличивают приток дофаминовых сигналов к прилежащему ядру. Знание структур-мишеней порождает новые идеи о терапевтических подходах.

Проекции из коры, миндалины или гиппокампа

Кокаин блокирует поглощение дофамина или повышает его высвобождение терминалями нейронов ВОП, увеличивая тем самым приток дофаминовых сигналов к прилежащему ядру.

Никотин заставляет клетки ВОП выводить дофамин к прилежащему ядру.

Нейрон ВОП, вырабатывающий дофамин

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

С помощью гипотетического антикокаинового агента можно было бы уменьшить приток дофаминовых сигналов к прилежащему ядру, мешая кокаину блокировать поглощение дофамина терминалями нейронов ВОП.

С помощью гипотетического агента широкого спектра сигналы можно было бы подавлять действие дофамина, мешая *CREB* или *delta-fosB* активировать гены-мишени.

С помощью гипотетического агента широкого спектра действия можно было бы устранять изменения выработки глутамата нейронами прилежащего ядра при хроническом потреблении наркотиков.

Поступившие в продажу опиатные антагонисты (например налтрексон) блокируют рецепторы опиатов. Они используются для борьбы против алкоголизма и курения, поскольку алкоголь и никотин стимулируют выработку мозгом вещества, подобного опию.

Глутамат

Рецептор глутамата

Кокаин

Белок, транспортирующий дофамин

Тормозный нейрон в ВОП

Алкоголь и опиаты (опий, героин и родственные им вещества) повышают высвобождение дофамина, угнетают активность нейронов, которые в противном случае могли бы «отключить» нейроны, секретирующие дофамин.

Дофамин

Дофаминовый рецептор

Опиатный рецептор

Натуральный опиатный нейротрансмиттер, вырабатываемый нейронами

Многие наркотики способны надолго изменять реакции нейронов прилежащего ядра и ВОП на глутамат. Эти изменения способствуют развитию болезненной тяги к наркотикам, которая сохраняется даже после прекращения их приема.

CREB

Дельта-*fosB*

Нейрон прилежащего ядра

Наркотики-опиаты имитируют действие дофамина на нейроны прилежащего ядра.

Алкогольная болезнь – избыток сигнала (дофамин) и мимикрия сигнала (ТГИХ, β -карболины)



полезная информация на каждый день

Вопрос – сколько можно выпивать алкоголя относительно безопасно для здоровья, – волнует человечество с момента его изобретения.

Эксперты ВОЗ для здоровых людей белой расы рекомендуют:

для мужчин: не более 20 дринков в неделю
для женщин: не более 10 дринков в неделю

ЧТО ТАКОЕ ДРИНК?

Водка, виски, коньяк (40%) — 40 мл.
Сухое, натуральное вино (7-9 %) — 100 мл.
Не крепкое пиво (5%) — 150 мл.

Алкоголь: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$

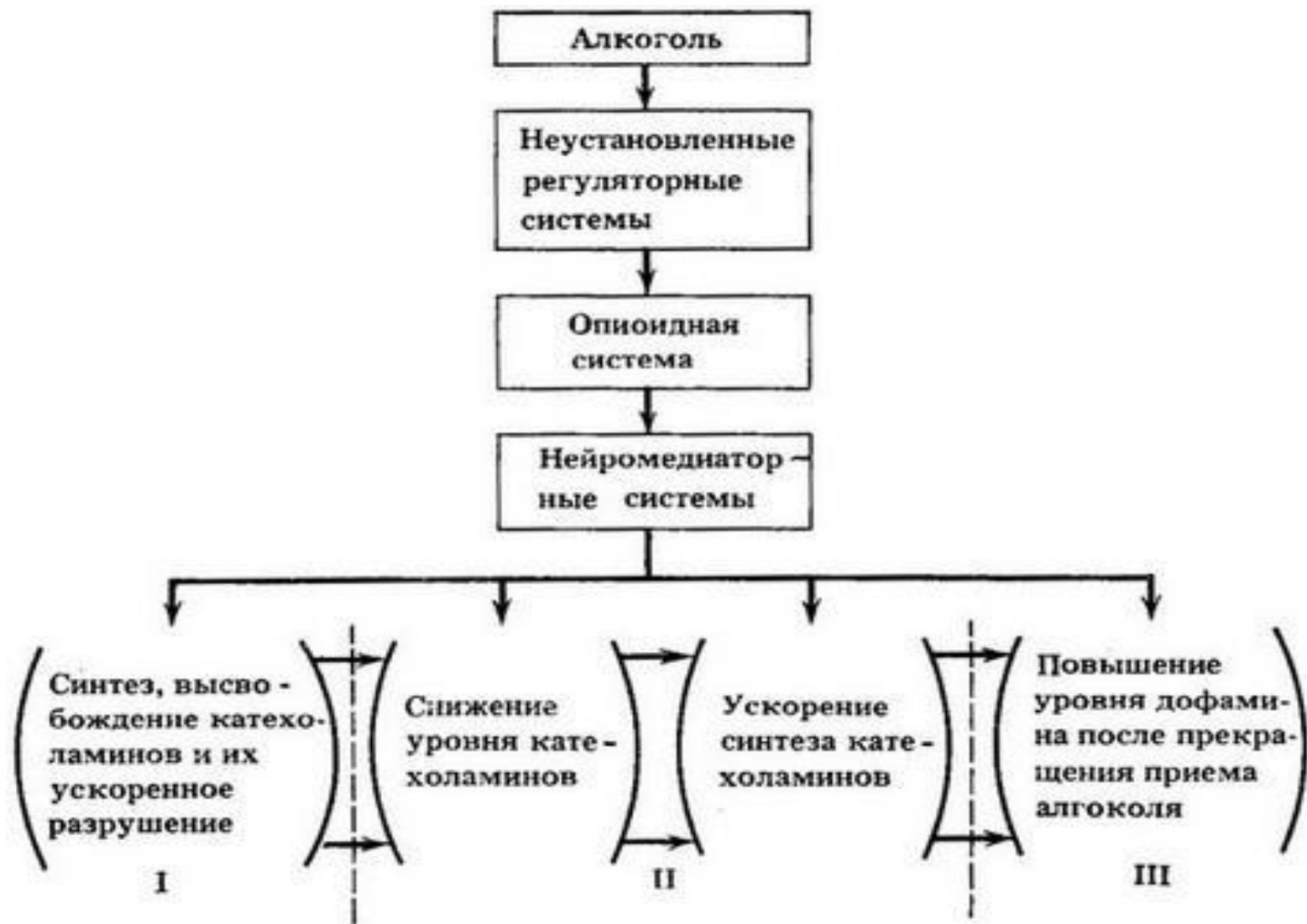
Этиловый спирт легко преодолевает мембраны, клеток, растворяется в липидах и воде.

Эндогенный алкоголь: 0.005-0.01% в крови.

«Типичная» картина развития эффектов экзогенного (внешнего) алкоголя:

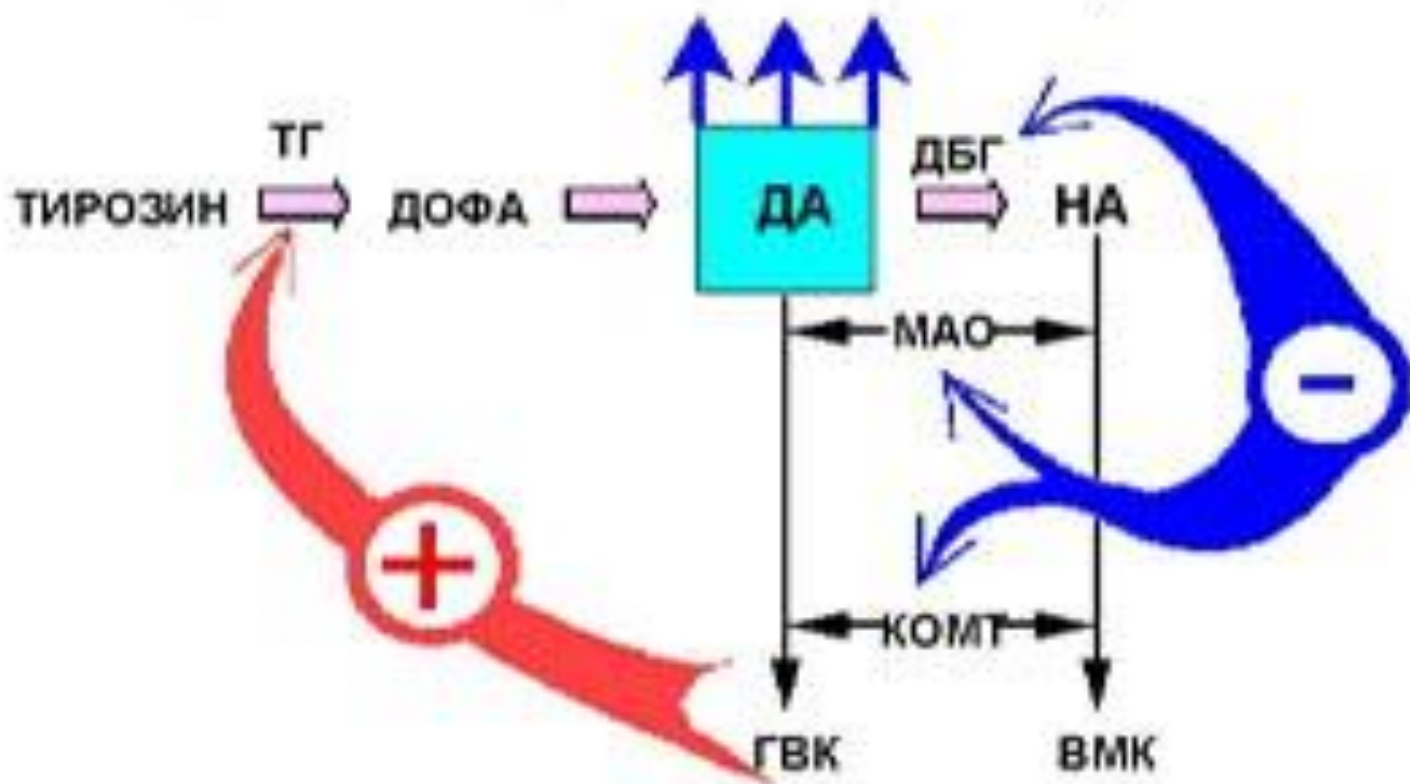
- малая доза: усиление выброса дофамина, возможно снятие усталости, «растормаживание», эмоциональная лабильность (на психическом уровне проявляется очень индивидуально);
- средняя доза: депрессантное действие (активация ГАМК-системы, торможение глутаматных синапсов), уменьшение кол-ва объектов в фокусе внимания, снижение интеллекта и адекватности самооценки;
- большая доза: ухудшение работы всех медиаторных систем; двигательные, сенсорные и вегетативные нарушения; отравление продуктами распада алкоголя; постепенное засыпание.

депрессантное действие агонистов ГАМК.



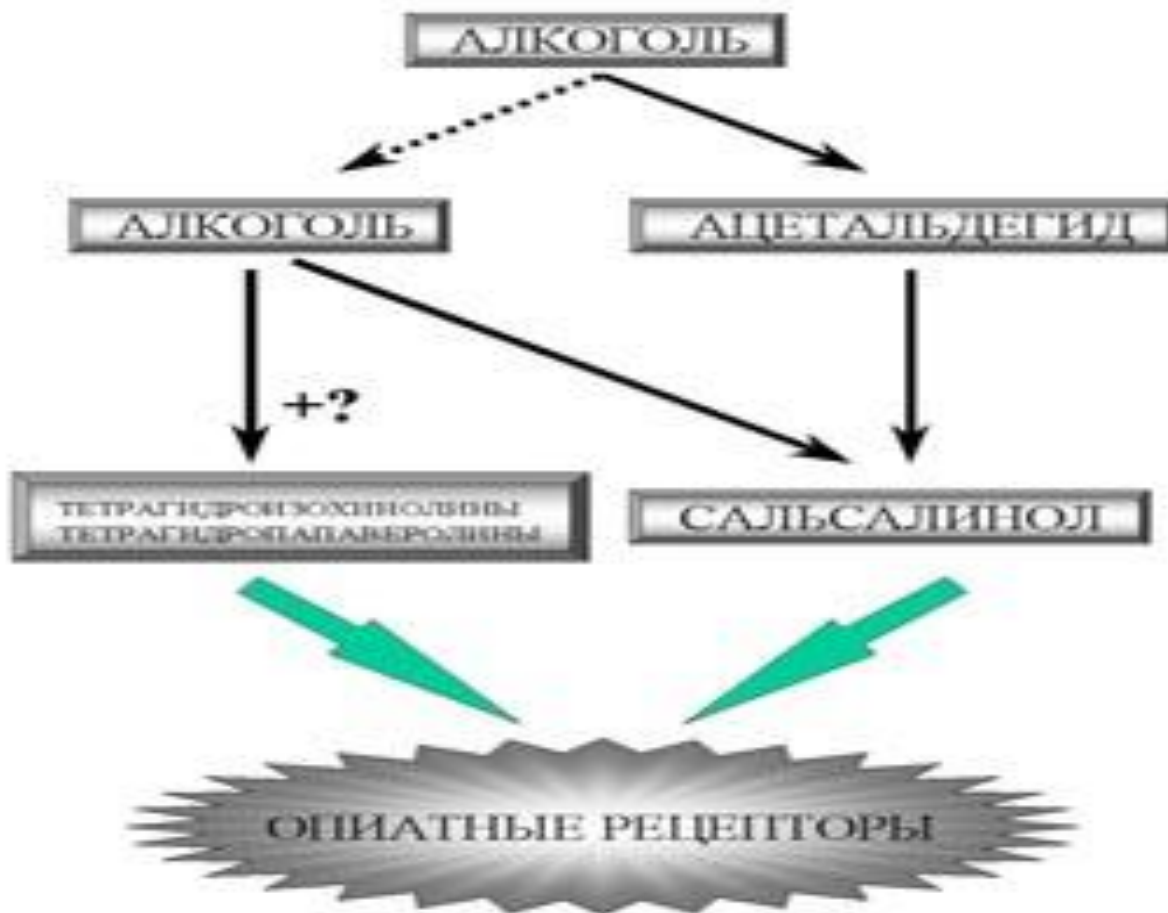
ИЗБЫТОК СИГНАЛА

МЕХАНИЗМЫ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ



МИМИКРИЯ СИГНАЛА

Схема образования эндогенных опиатоподобных веществ в результате употребления алкоголя.



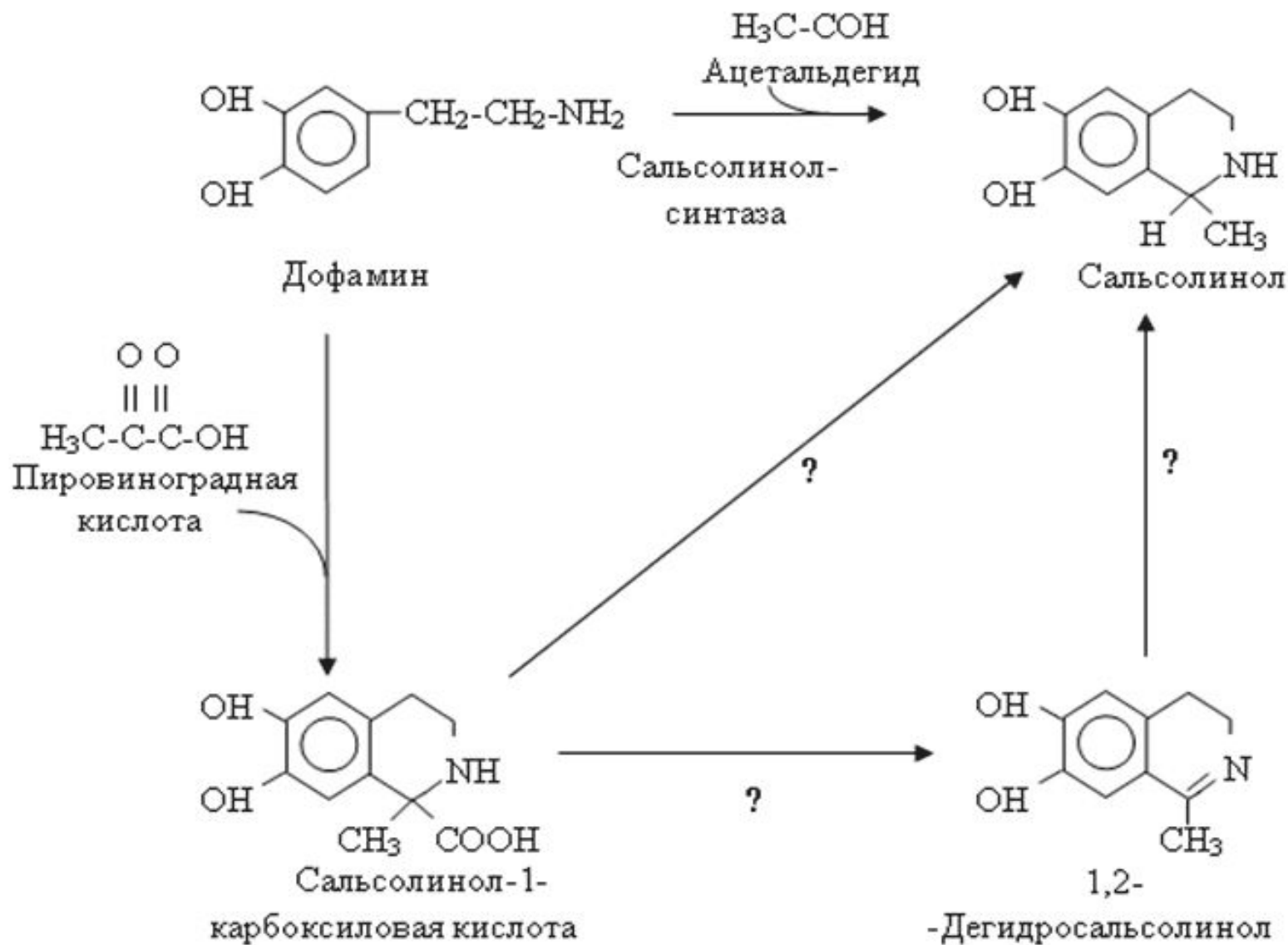
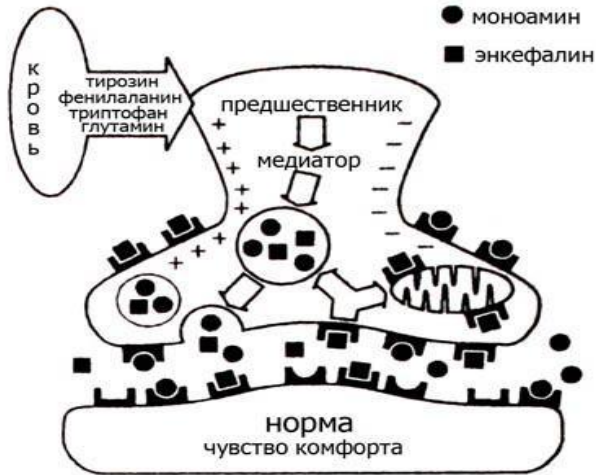
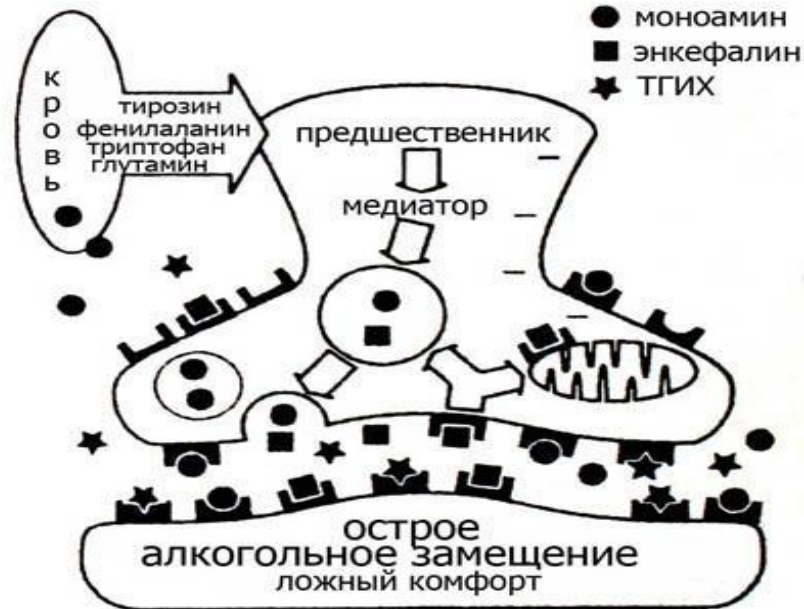


Схема оптимальной работы синапса



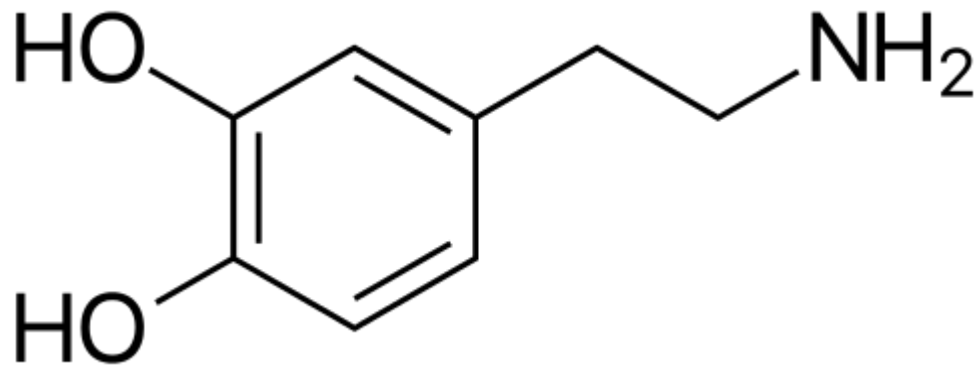
Медиаторный дефицит



Радость движения



Дофаминовое пристрастие

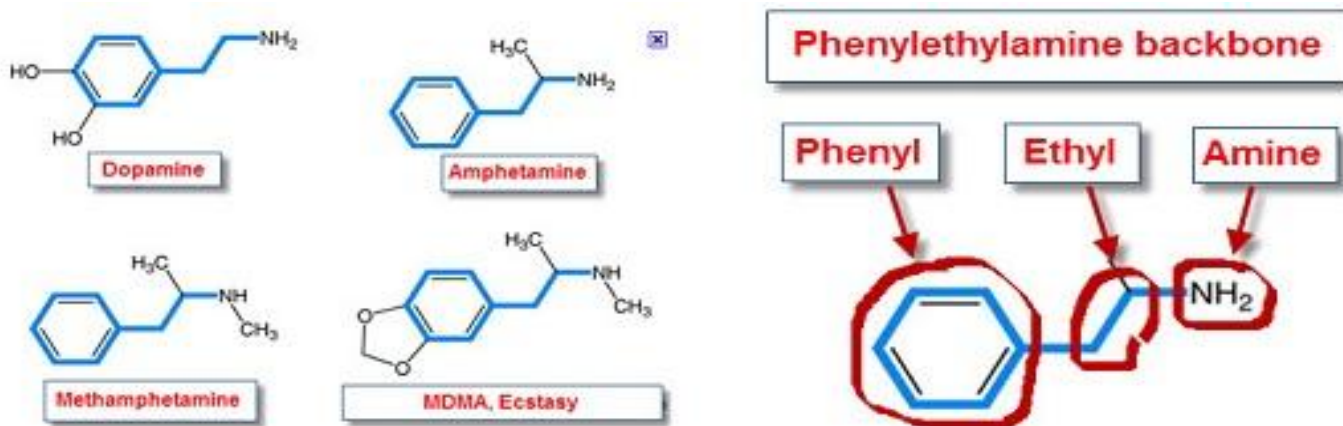


Действие
дофамина на
МОЗГ
«имитируют»
психо-
моторные
стимуляторы
(в т.ч.
амфетамины и
кокаин)

Психомоторные стимуляторы: амфетамин, кокаин.

Имитация сигнала

- **Амфетамин** — стимулятор центральной нервной системы, производное фенилэтиламина. Механизм действия основан на выбросе нейромедиаторов – ДА и НА. Амфетамин является рекреационным психоактивным веществом, способным вызывать психическую зависимость.
- Это один из **самых сильных психомоторных стимуляторов**, которые были когда-либо созданы.
- Изначально это вещество создавалось с благими намерениями: лечение хронического алкоголизма, ожирения, лечение депрессии.
- Используется в медицине и в настоящее время в различных формах



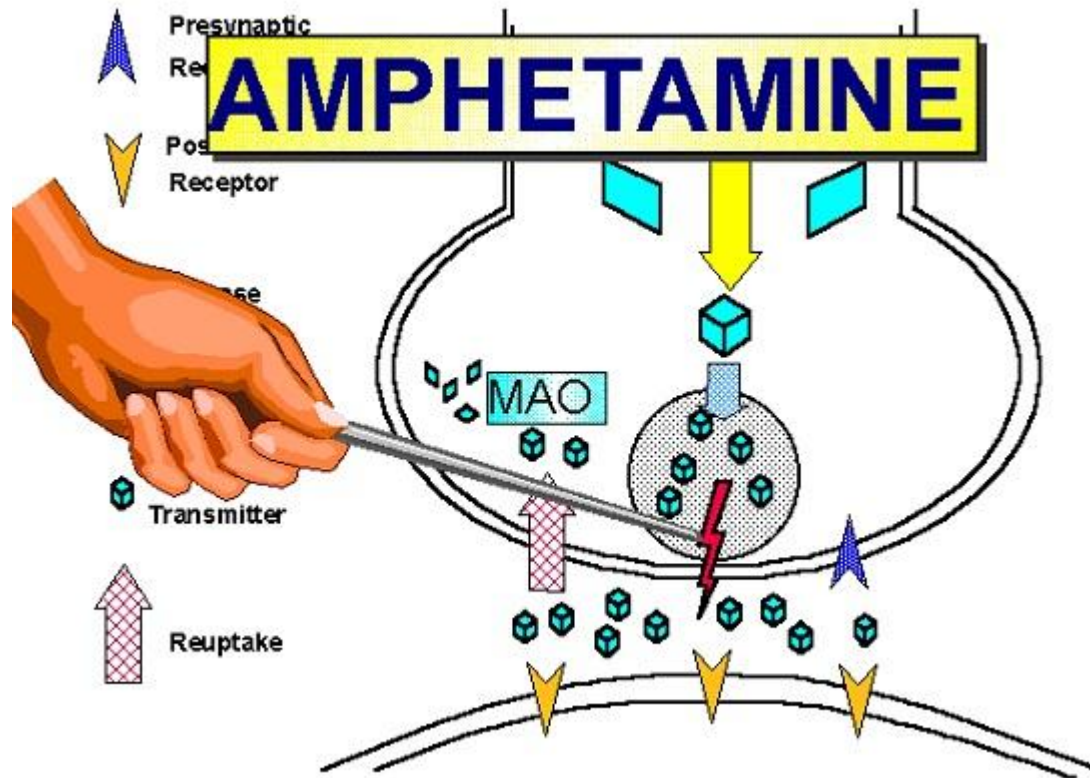
Как работает амфетамин?

Увеличение Дофамина, который отвечает за мотивацию и радость. Амфетамин заставляет организм вырабатывать больше ДА.

Так 5 мг/кг на крысах увеличивали концентрацию дофамина на 950%

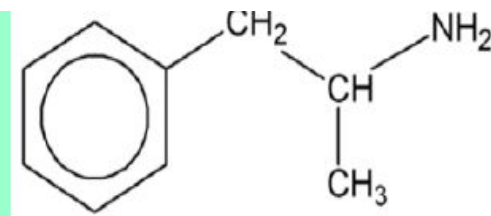
— Работает через **увеличение выработки Дофамина, Норадреналина и Серотонина. Блокирует их обратный захват.**

— **Его плюсы:** улучшение кратковременной памяти, увеличение подвижности, стимуляция. **Минусы:** нарушения в функционировании нейромедиаторов, нарушения в кровообращении, желание повысить дозировку и **зависимость.**



Важнейшая группа препаратов, влияющая на работу DA-синапсов: **амфетамин** и его производные.

Это мощные психомоторные стимуляторы, которые действуют на нескольких уровнях.



Амфетамины:

- активируют загрузку DA в везикулы (*каждая везикула содержит теперь больше DA*);
- ослабляют обратный захват DA и даже обращают работу белков-насосов;
- частично блокируют MAO (моноаминоксидазу).

При введении высоких доз действие амфетаминов начинает распространяться на систему норадреналина.

В результате появляется бодрость, прилив сил, снимается утомление, голод; часто – рост агрессивности. Амфетамины пытались (и пытаются) применять для похудения; они были допингами (в т.ч. спортивными); сейчас это наркотики дискотек («быстрые чудаки») и группа лек. препаратов (используются при тяжелых депрессиях).

Привыкание и зависимость: через 20-30 приемов; не дают реальной энергии, но заставляют мозг расставаться с «неприкосновенными запасами» DA; быстро развиваются эндокринные нарушения, страдает сердечно-сосудистая система.



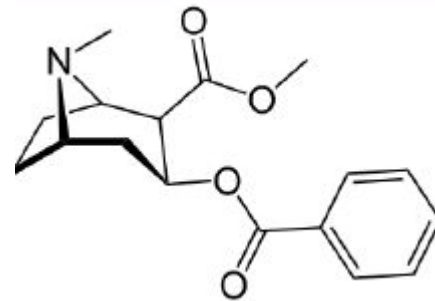


Кокаин — алкалоид растения *Erythroxylum coca*, больше известного как кокаиновый куст.

В листьях коки кокаин «работает» инсектицидом, не давая вредителям их поедать. Тысячелетиями листья коки использовались индейцами в качестве тонизирующего средства. Они становились непременными участниками парадных церемоний, религиозных ритуалов и даже хирургических операций. Связки листьев коки находили в Перу на мумиях возрастом 2000 лет.

Кокаин:

блокирует обратный захват дофамина (работу белка-насоса) – т.е. мешает работать системе инактивации (обратный захват плюс MAO).



Структурная формула кокаина

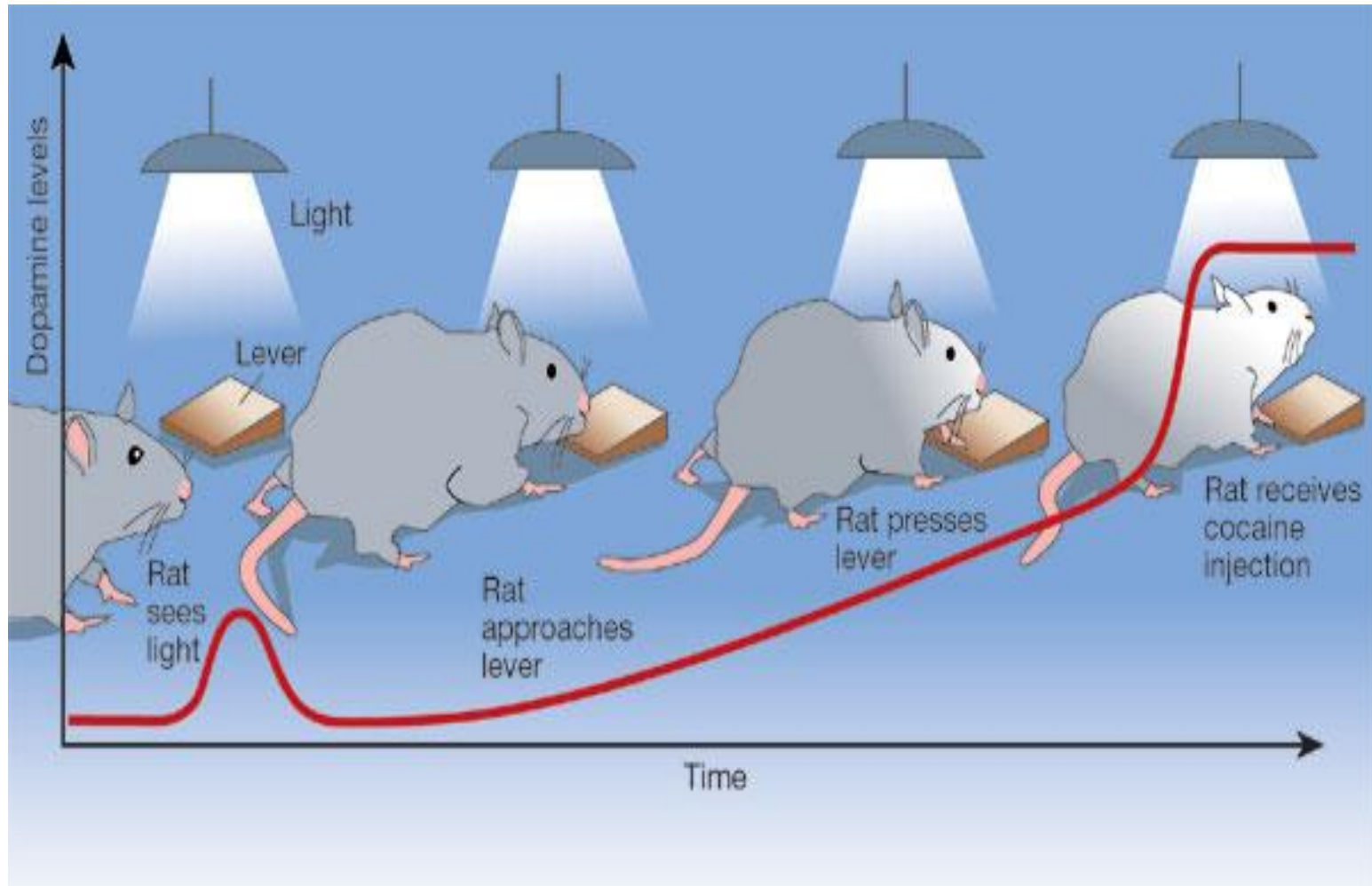
Кокаин действует весьма коварно: **обратный захват дофамина прекращается**, и он **накапливается в синаптической щели**, вновь и вновь активируя рецепторы клетки-мишени. При этом важно, что работает дофамин в областях мозга, ответственных за контроль над активностью поведения и выработку положительных эмоций. К этим областям, например, относится **черная субстанция** среднего мозга — главный центр управления физической активностью, и задний **гипоталамус**, где находится центр удовольствия.

Кокаин:

дает резкий, но кратковременный (20-40 мин) всплеск положительных эмоций, ускорение мышления, мощный прилив энергии; рост чувства собственной значимости, "грандиозности". Быстрое формирование психологической и физиологической зависимости, изменение структуры личности в сторону агрессивности, эгоцентричности...

Кокаин – наркотик № 2 в мире (после героина) по привлекательности для «потребителей», распространенности и опасности.

Изменение потока дофамина в мозгу мыши, пристрастившейся к кокаину



Опиоидные пептиды.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-... мет-энкефалин
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-... лей-энкефалин
Tyr-Pro-Phe-... эндоморфины и

Основные эффекты:

снижение болевой чувствительности
(анальгезия) за счет торможения передачи боли
в спинном мозге и головном мозге;

успокоение, эйфория за счет ослабления
активности тормозных нейронов, сдерживающих
центры положительных эмоций
в гипоталамусе и базальных
ганглиях.

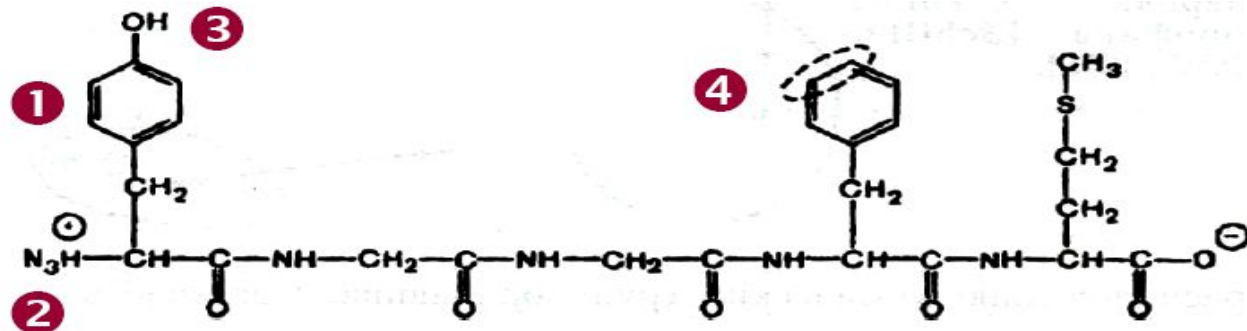
Морфин, героин: максимально
мощные положительные эмоции
и наибольшая скорость
формирования зависимости.



Источники
морфино-
подобных
алкалоидов:
маки, луно-
семянники,
молочайные
и др.

Характерные признаки опиоида:

- фенольное кольцо (А-часть морфина) **1**
- аминогруппа Tyr (азот морфина; у налоксона «закрыт») **2**
- ОН-группа Tyr **3**
- гидрофобная область: часть кольца Phe (пунктир), алкильный радикал и т.п. **4**



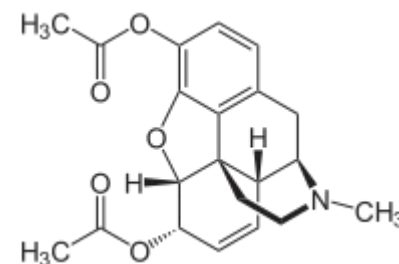
Формирование привыкания и зависимости происходит в спинном мозге и гипоталамусе.

При этом из-за гарантированной эйфории морфин очень привлекателен для наркоманов (полное отключение от проблем, болезней и т.п.; наркотик заменяет собой все реальные удовольствия).

Синдром отмены – боли во всём теле («ломка»), тяжёлая депрессия, сильнейшее вегетативное (симпатическое) возбуждение.

Героин – модифицированный морфин, который в 10 раз легче проходит в мозг. Очень сильный эйфорический компонент; привыкание и зависимость за 2-3 раза (нельзя даже «пробовать»!).

В случае опиоидов формирование зависимости сопровождается гибелью нейронов, и даже после лечения остаётся «депрессивн. фон». Психологич. зависимость сохраняется пожизненно...



3,6-диацетильное производное Морфина (героин), или диаморфин

Фирма «Bayer» изобрела не только аспирин, но и героин.

Сейчас героин из морфина получают непосредственно в «странах-производителях» (прежде всего, Афганистан).

BAYER
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS.

Send for samples
and Literature to

ASPIRIN
*The substitute for
the salicylates*

PROTARGOL
The anti-gonorrhoic

PIPERAZINE
The sedative

EUPHPHEN
The sedative

QUINALGEN
The anti-malarial

GUAACEL CARB
The sedative

HEROIN-HYDROCIL
The sedative for coughs

LYCETOL
The uric acid solvent

HEROIN
*The sedative for
coughs*

FERRO-SOMATOSE
The iron salt

SOMATOSE
The anti-anemic

PHENACETIN
The analgesic

HEMICRANIN
The specific for headache

SULFONAL
The anti-rheumatic

SYCOSE
The sedative for cough

TRIONAL
The sedative

SALOPHEN
*The anti-rheumatic and
antineuralgic*

**FARBENFABRIKEN OF
ELBERFELD CO.**

**40 STONE STREET,
NEW YORK.**



Героин – наркотик № 1 в мире и в России по привлекательности для «потребителей», распространенности и опасности

(у «севшего на иглу» уколы 3-4 раза в сутки; смерть через 2-3 года).

Все это лежит в основе «положительного обучения», приводящего к формированию новых каналов для передачи информации.

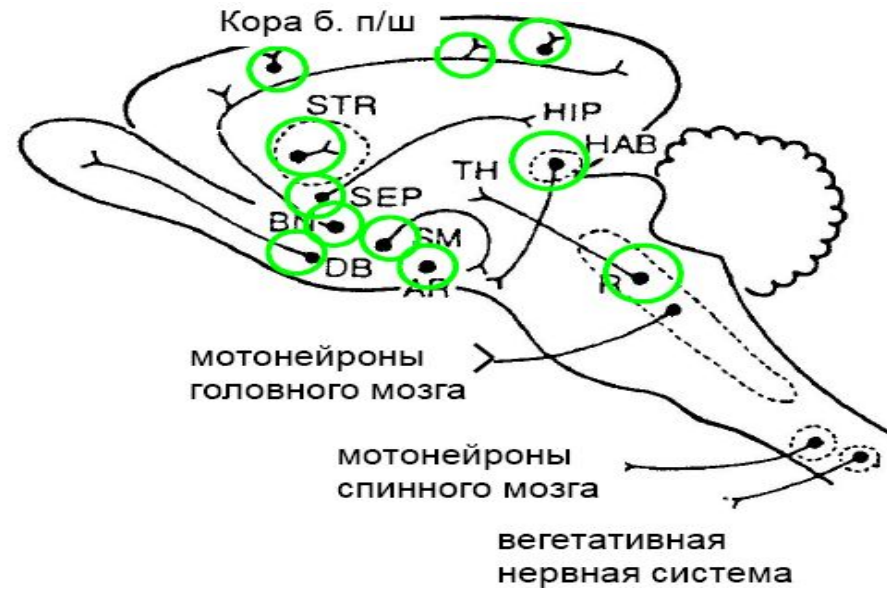
Однако мозг умеет также активно избавляться от неэффективных программ («отрицательное обучение»).

Оно запускается центрами отрицательного подкрепления, которые включаются, если поведение не достигло успеха.

На субъективном уровне при этом возникают отрицательные эмоции, на уровне информационных каналов – ослабление эффективности синапсов либо подключение к каналам тормозных нейронов.

Стимуляция центров отрицательного подкрепления в задней части гипоталамуса останавливает всякую текущую деятельность («фрустрация»).

Ацетилхолин в головном мозге: продолговатый мозг, мост, базальные ганглии, кора б. п/ш; короткие аксоны, регулирующие (нормализующие) деятельность близлежащ. нейронов.



Курение, в ряду многих опасных последствий, снижает активность Ацх-нейронов головного мозга, приводя к развитию привыкания и зависимости от никотина. При отмене – абстинентный синдром в форме скачков эмоций, депрессии, агрессии, усталости (поскольку нормализую. действие эндогенного Ацх ослаблено, нарушено).

Имитация сигнала

LSD-25 - диэтиламид лизергиновой кислоты – полусинтетический наркотик-галлюциноген, **избирательный агонист возбуждающих рецепторов 5-HT₂**. В результате активация коры больших полушарий и всего мозга.

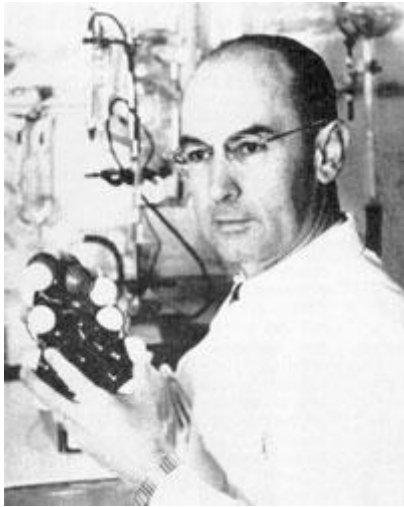
LSD-25 – галлюциноген-психоделик («прояснение сознания»): дает характерный эффект нарушения сенсорного восприятия и мышления («trip»). Происходит растормаживание сначала сенсорных каналов (в т.ч. синестезия), затем – центров памяти, эмоций, чья активность вплетается в галлюцинацию. Идет растормаживание слабых информационных потоков.

В 1938 г. синтезирован из алкалоидов спорыньи Альбертом Хофманном. Галлюциногенное действие в очень низких дозах (<100мкг) открыто в 1943 г.

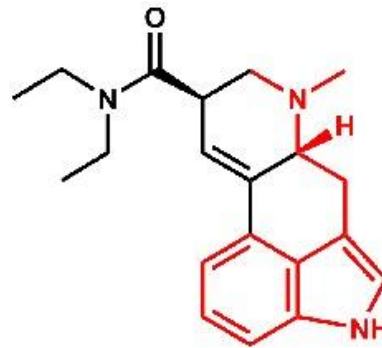
«LSD – мой трудный ребенок». LSD как дверь в бессознательное.

«Я вижу истинное значение LSD в возможности оказывать важную помощь в медитации, направленное на мистическое восприятие глубинной, абсолютной реальности».

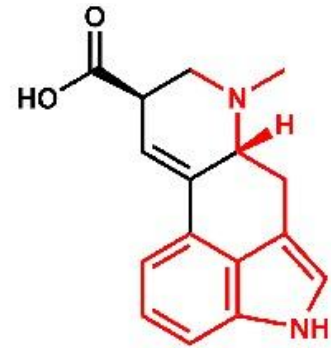
«Это лекарство для души, но LSD был украден молодежными движениями 60-х годов и демонизирован правительствами. Хотя, конечно, в плохих руках LSD может быть очень опасен».



Альберт Хофманн



LSD

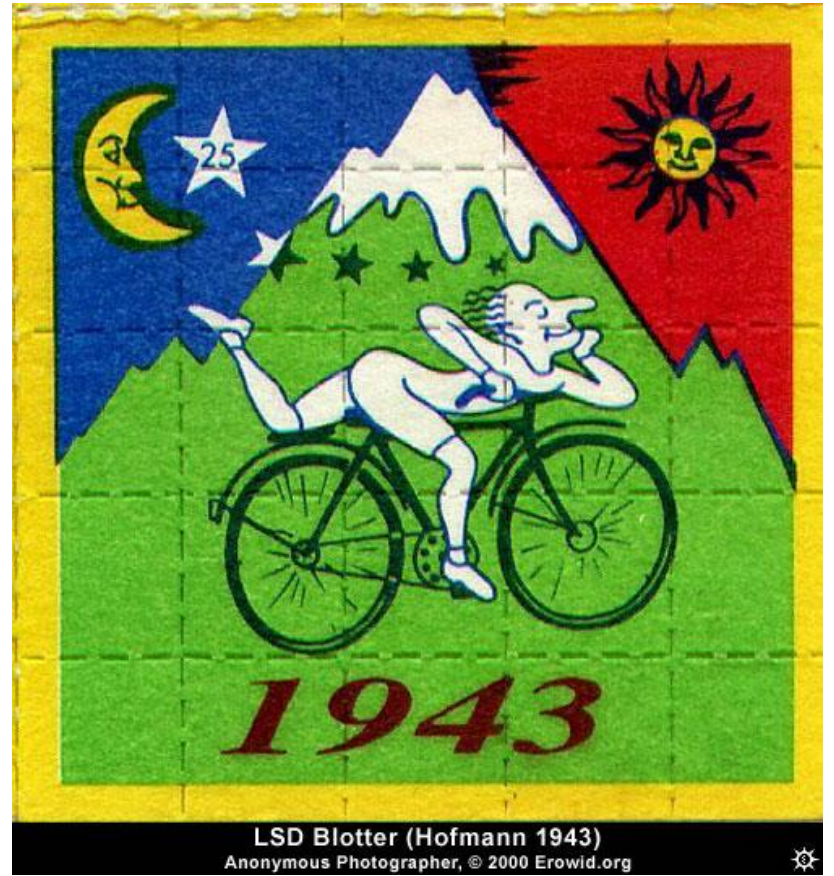
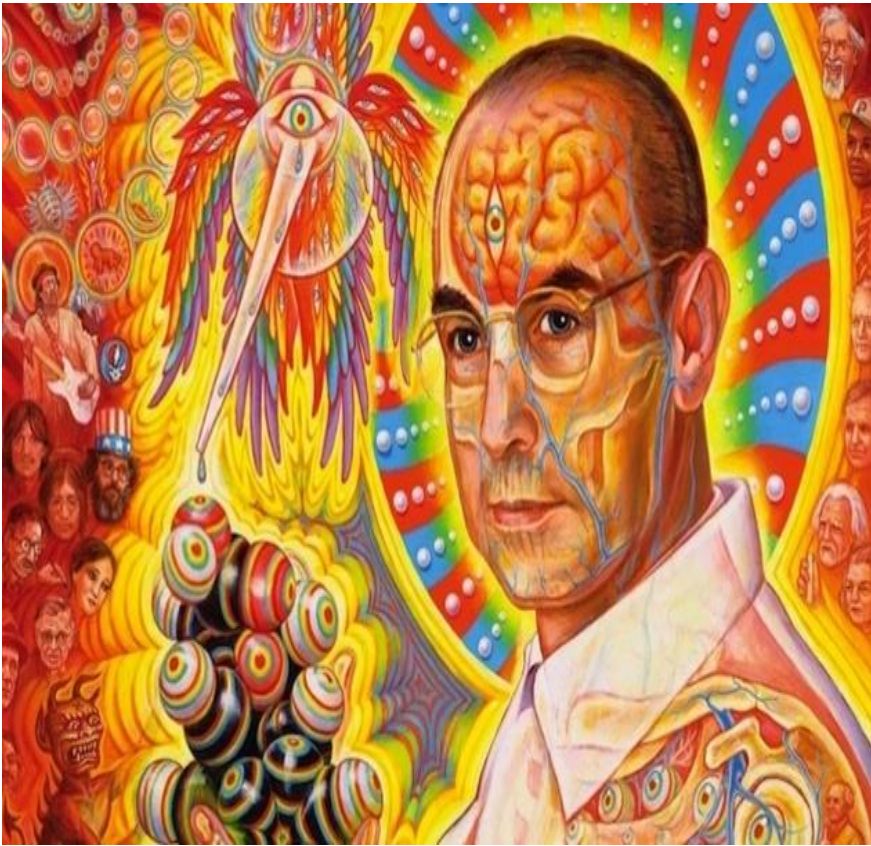


ácido lissérgico



Тимоти Лири



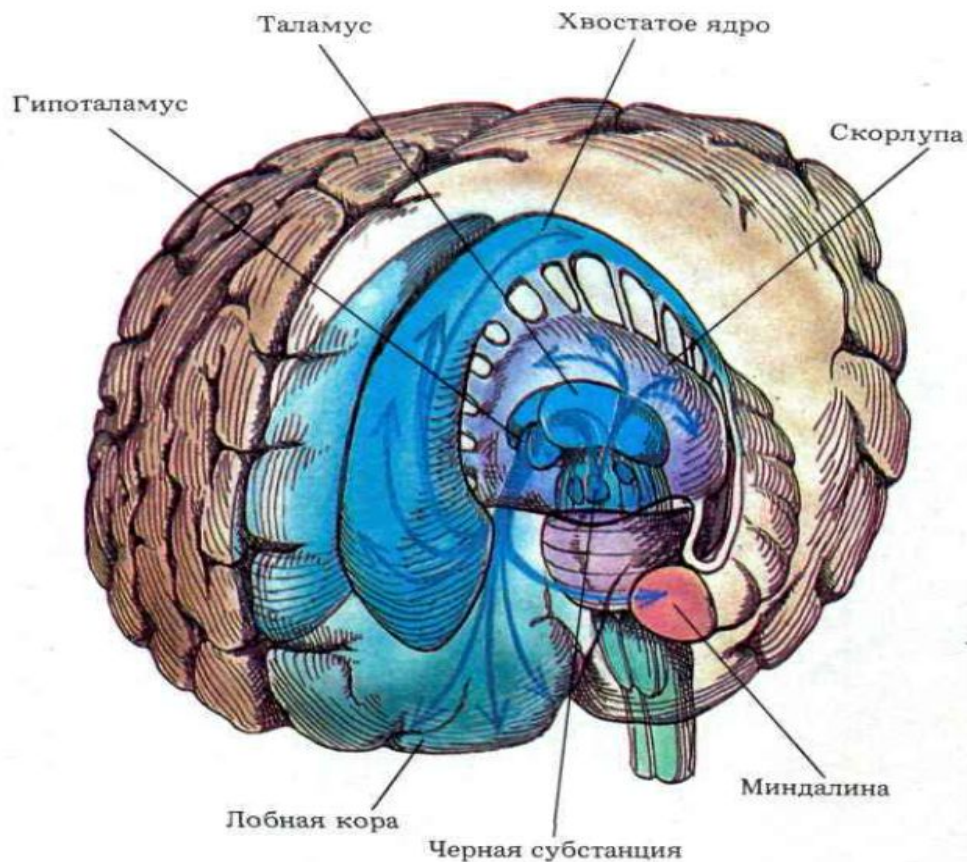


LSD Blotter (Hofmann 1943)
Anonymous Photographer, © 2000 Erowid.org



Избыток и недостаток сигнала

Шизофрения - группа тяжелых, обычно хронических нарушений психики, проявляющихся в расстройствах восприятия, мышления, эмоций и поведения.





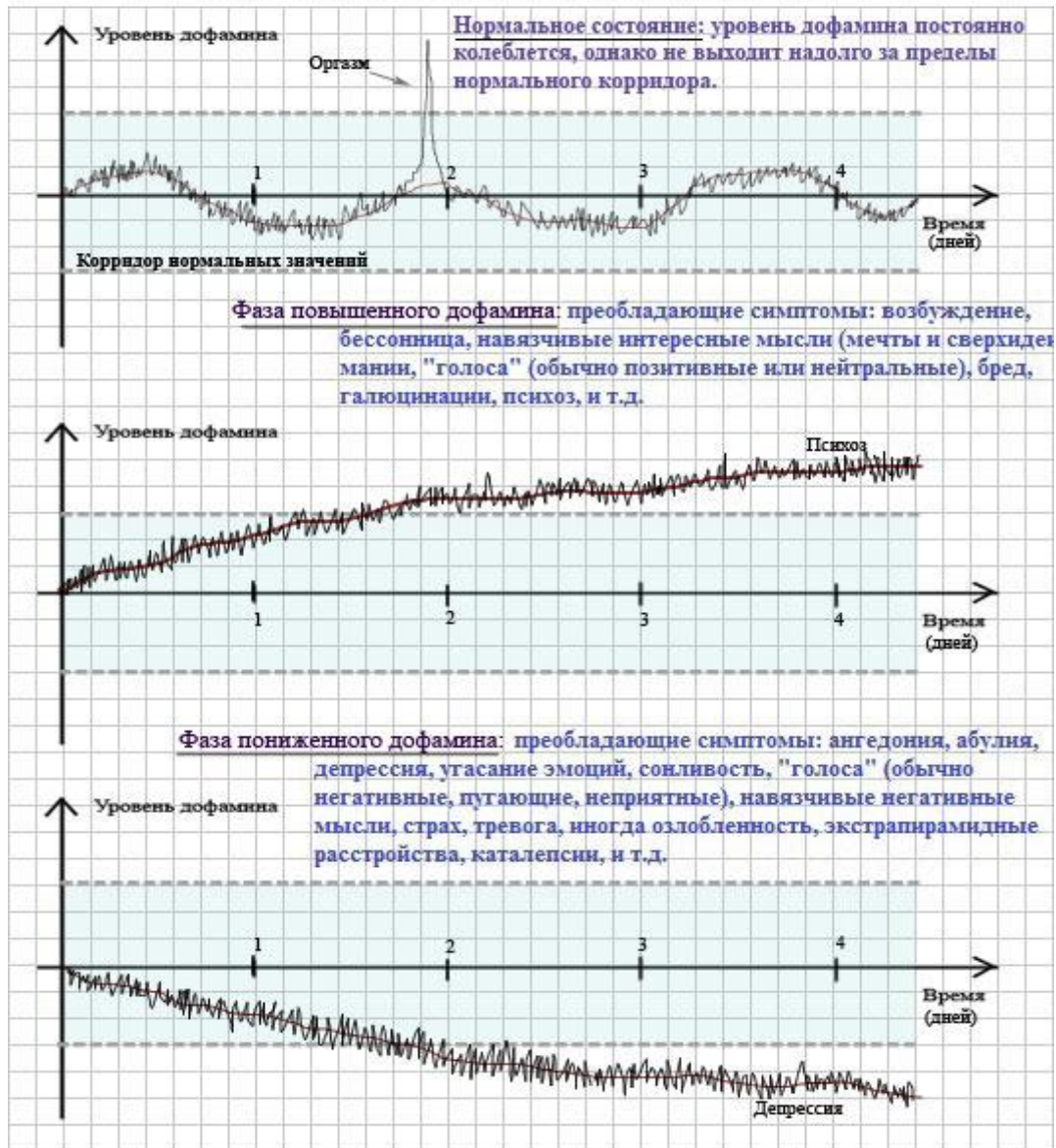
**Шизофрения – от греч.
«раскалывать рассудок, ум».
1:200 – 1:100 (в городах).**

Симптомы у взрослых:

- галлюцинации (слуховые, обонятельные)
- расстройства мышления («бред» – сформировавшаяся у больного и не корректируемая сумма идей, представлений; обычно параноидальных или фантастических)
- дезорганизация и обедненность речи
- снижение или неадекватность эмоций и др.

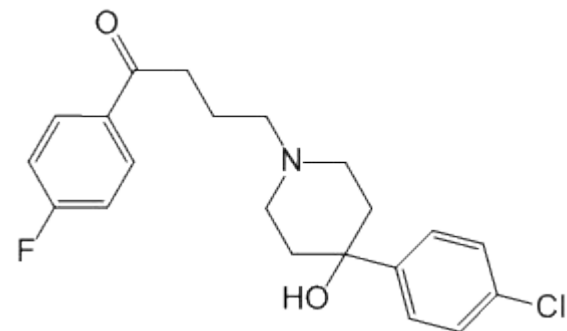
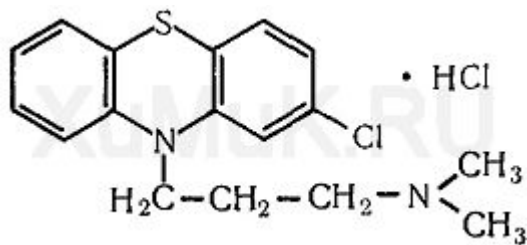


Условный график зависимости уровня дофамина от времени и соответствующие этому изменению симптомы



Примечание: Симптомы повышенного дофамина на этом графике - это симптомы возникающие у здоровых людей при принятии химических веществ повышающих дофамин - например: амфетамины, кокаин, большие дозы L-дофа, и т.д. А симптомы пониженного дофамина - это симптомы возникающие у здоровых при принятии веществ понижающих дофамин - например: нейролептики первого поколения, типа галоперидола.

Антагонисты дофамина (нейролептики): препараты для ослабления симптомов шизофрении (и маний).



Аминазин – вещество, с которого началась современная психофармакология; антагонист рецепторов к НА и ДА; легко вызывает симптомы акинезии и эмоциональную тупость, вырабатывается привыкание и зависимость.

Галоперидол – D2-антагонист; легче контролировать и прогнозировать эффекты; в настоящее время продолжается поиск мягко действующих нейролептиков.

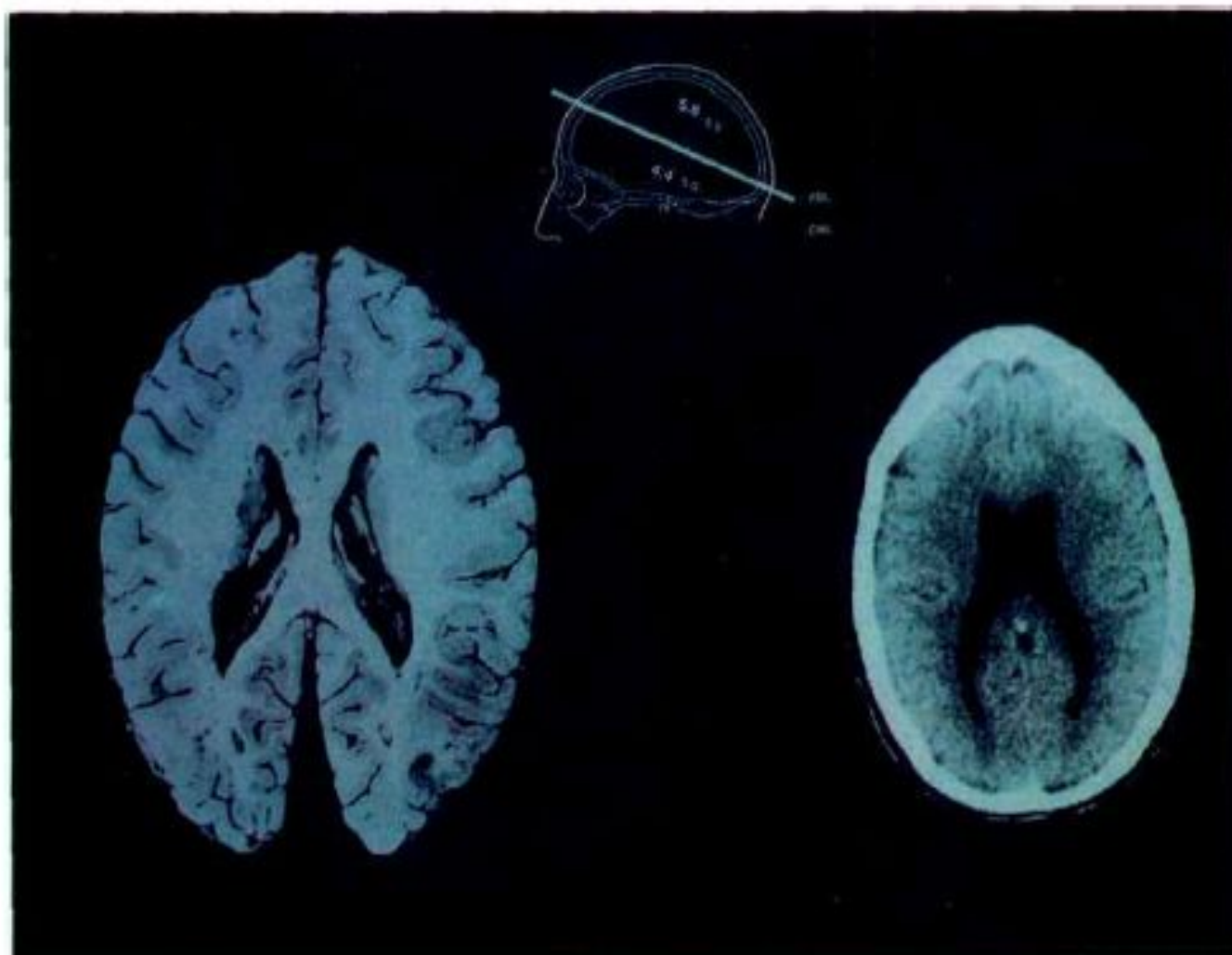


Рис. 172. Компьютерная аксиальная томограмма позволяет психиатру увидеть поверхность мозга и очертания желудочков. По сравнению с мозгом здорового человека (слева) желудочки в мозгу шизофреника сильно увеличены (справа), что свидетельствует о процессе разрушения коры.

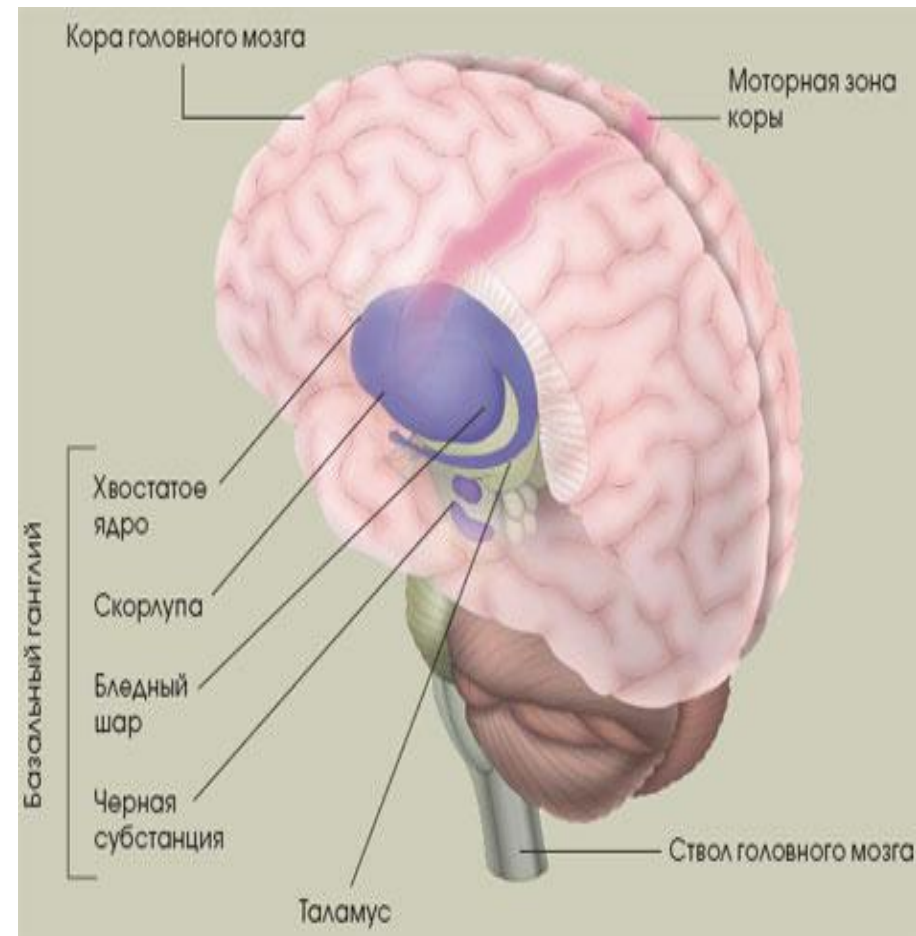
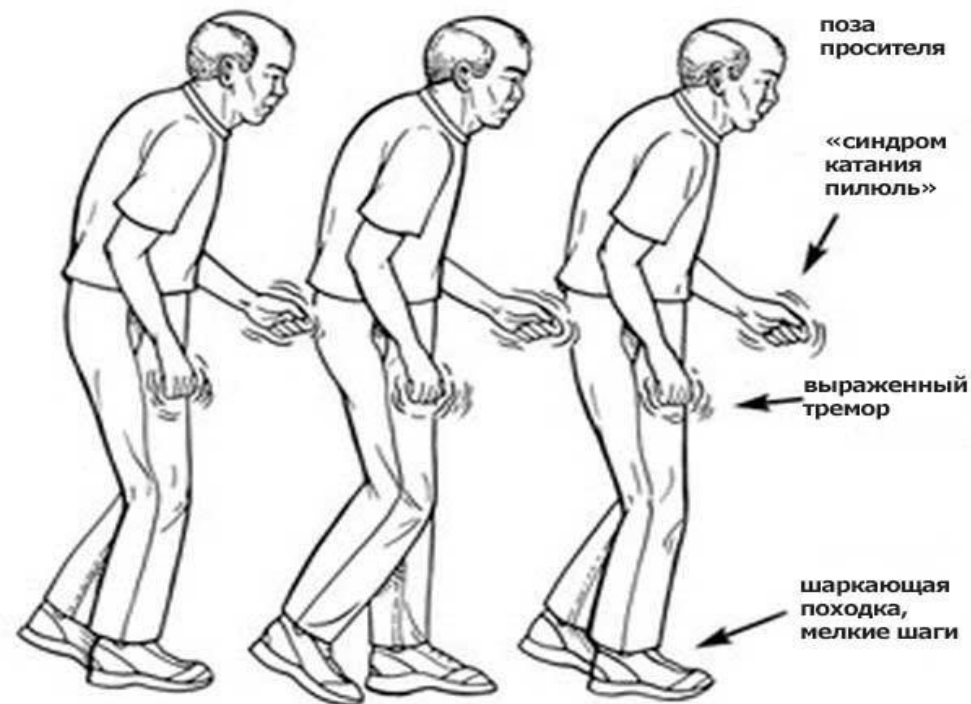
Таким образом, воздействуя на систему **дофамина**, врач оказывается «между двух огней»: нейролептики, ослабляя симптомы шизофрении и маний, приводят к паркинсоно-подобным изменениям работы мозга; агонисты дофамина и L-дофа, подавляя проявления паркинсонизма, способны вызвать бред и галлюцинации.

Кроме того, **во всех случаях формируется привыкание и зависимость.**

Но альтернативы нейролептикам пока нет. **Мании и шизофрения** – распространенные и самые тяжелые психические заболевания («психозы»). Если страдающий шизофренией нередко осознает, что болен, сотрудничает с врачом [«Игры разума»], то при мании пациент обычно считает, что с ним всё в порядке, и это окружающий мир следует «подправить»... [Мания – патологически высокая значимость какой-либо биологической потребности.]

НЕДОСТАТОК СИГНАЛА

Болезнь Паркинсона – впервые описана Джеймсом Паркинсоном в 1817 году в «Эссе о дрожжательном параличе». Основу клинической картины БП составляет классическая триада: акинезия (гипокинезия), мышечная ригидность и тремор покоя.



Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией **нейронов черной субстанции** и нарушением функции базальных ганглиев. БП — одна из самых частых форм первичных хронических **нейродегенеративных заболеваний**.

Распространенность БП достаточно высока и колеблется от **67 до 350 случаев на 100 тыс. населения**. Самая высокая распространенность зарегистрирована в США, самая низкая из европейских стран — в Швеции.

Заболевание может быть спорадическим и наследственным.

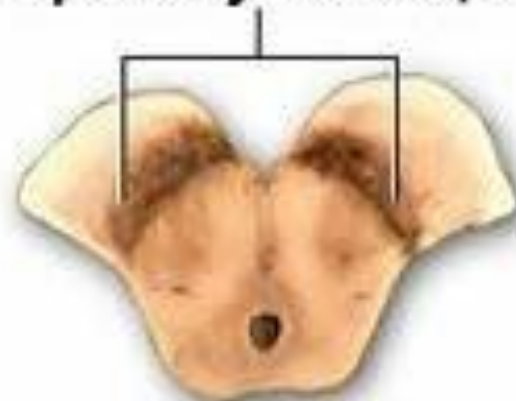
В настоящее время идентифицировано более **15 генов** наследственных форм первичного паркинсонизма.



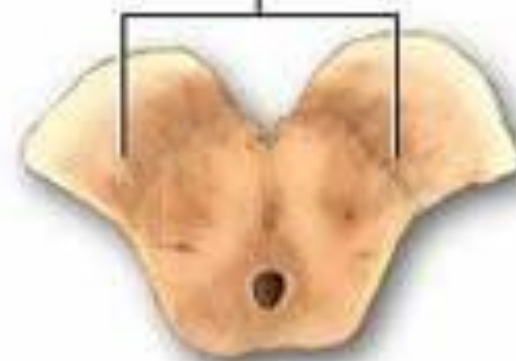
Уровень среза
мозга на котором
видно **чёрную
субстанцию**



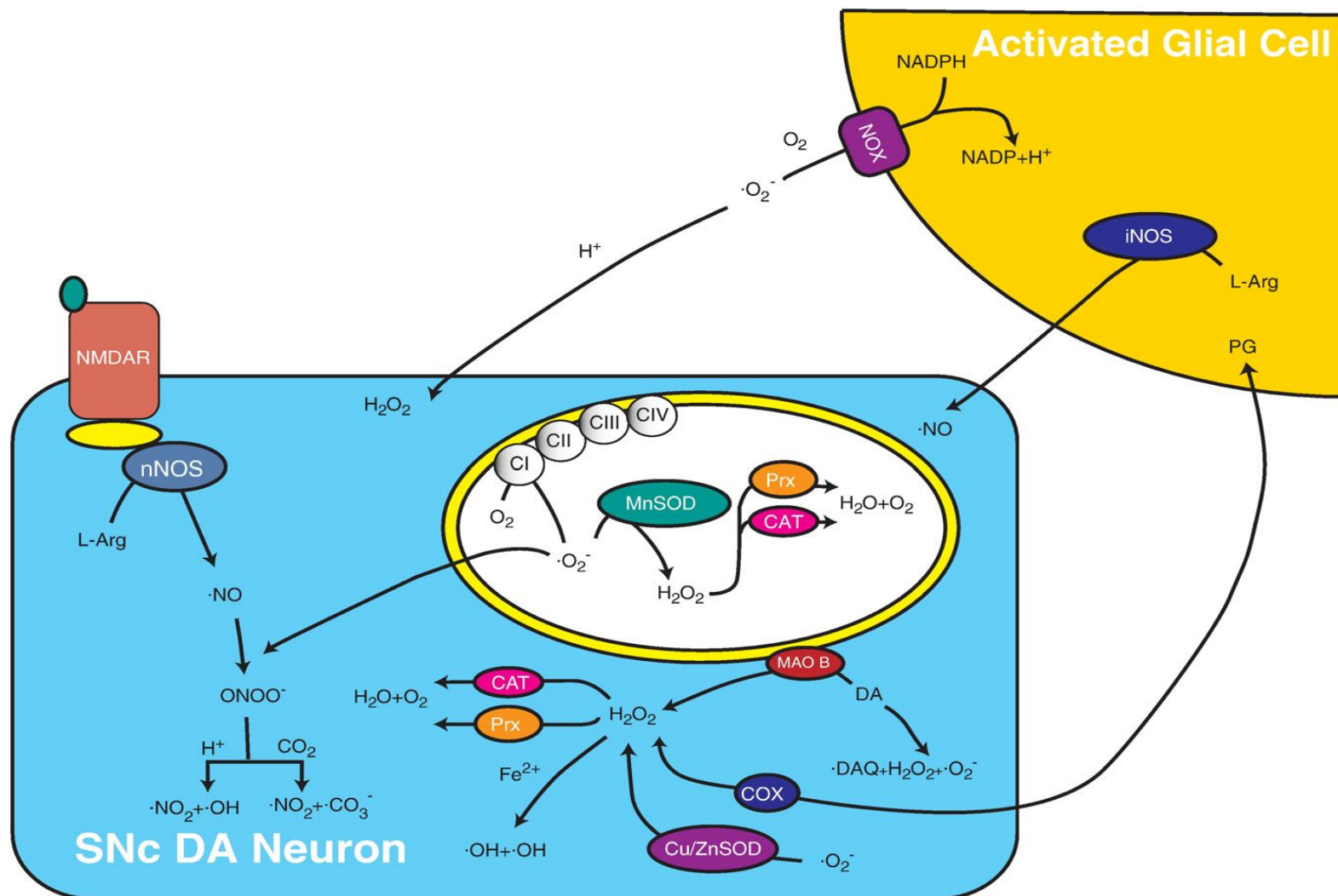
Чёрная субстанция



Изменение в
чёрной субстанции
при паркинсонизме



Продукция АКМ в нейронах s.nigra при болезни Паркинсона



Причины гибели нейронов при болезни Паркинсона

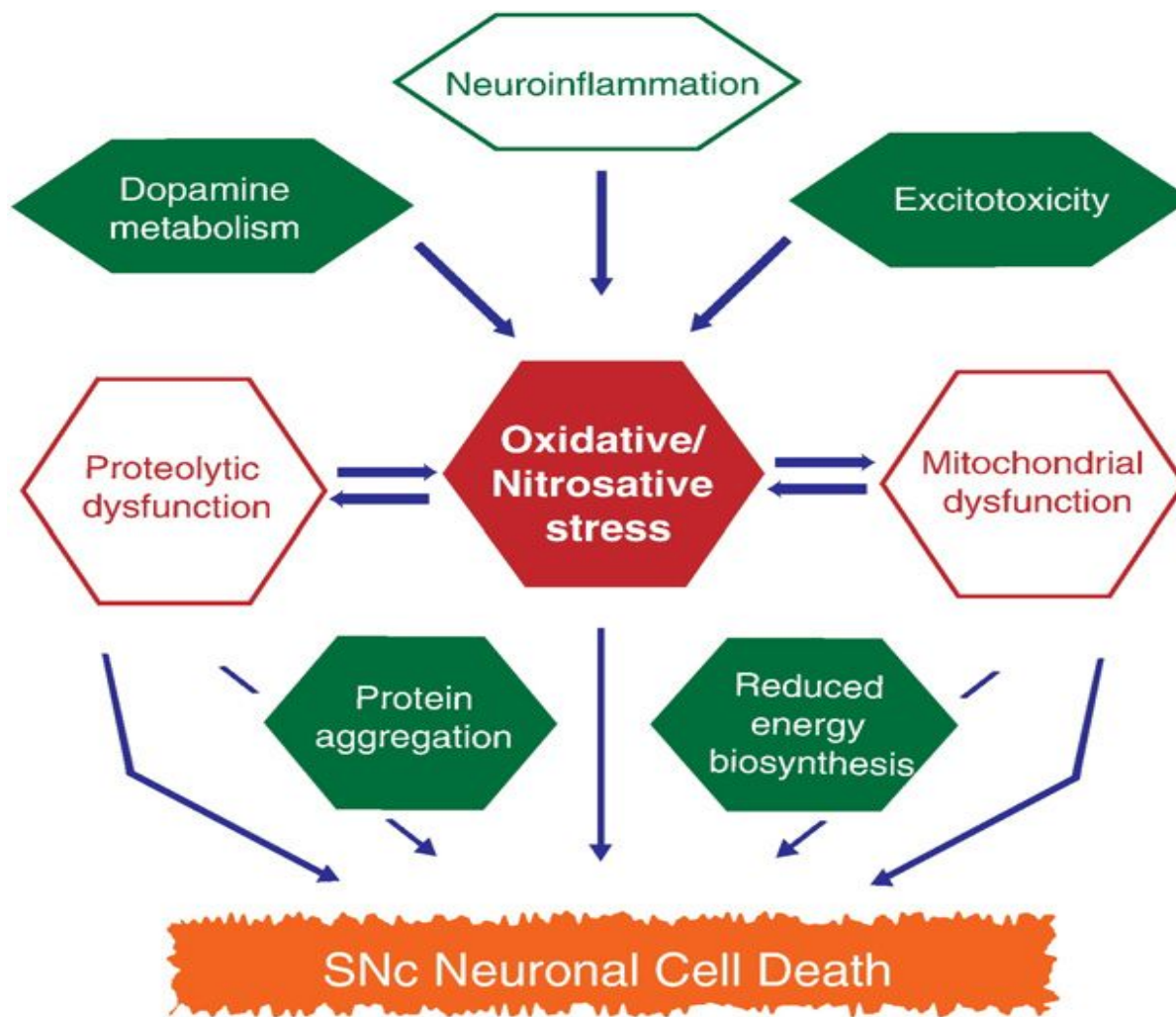


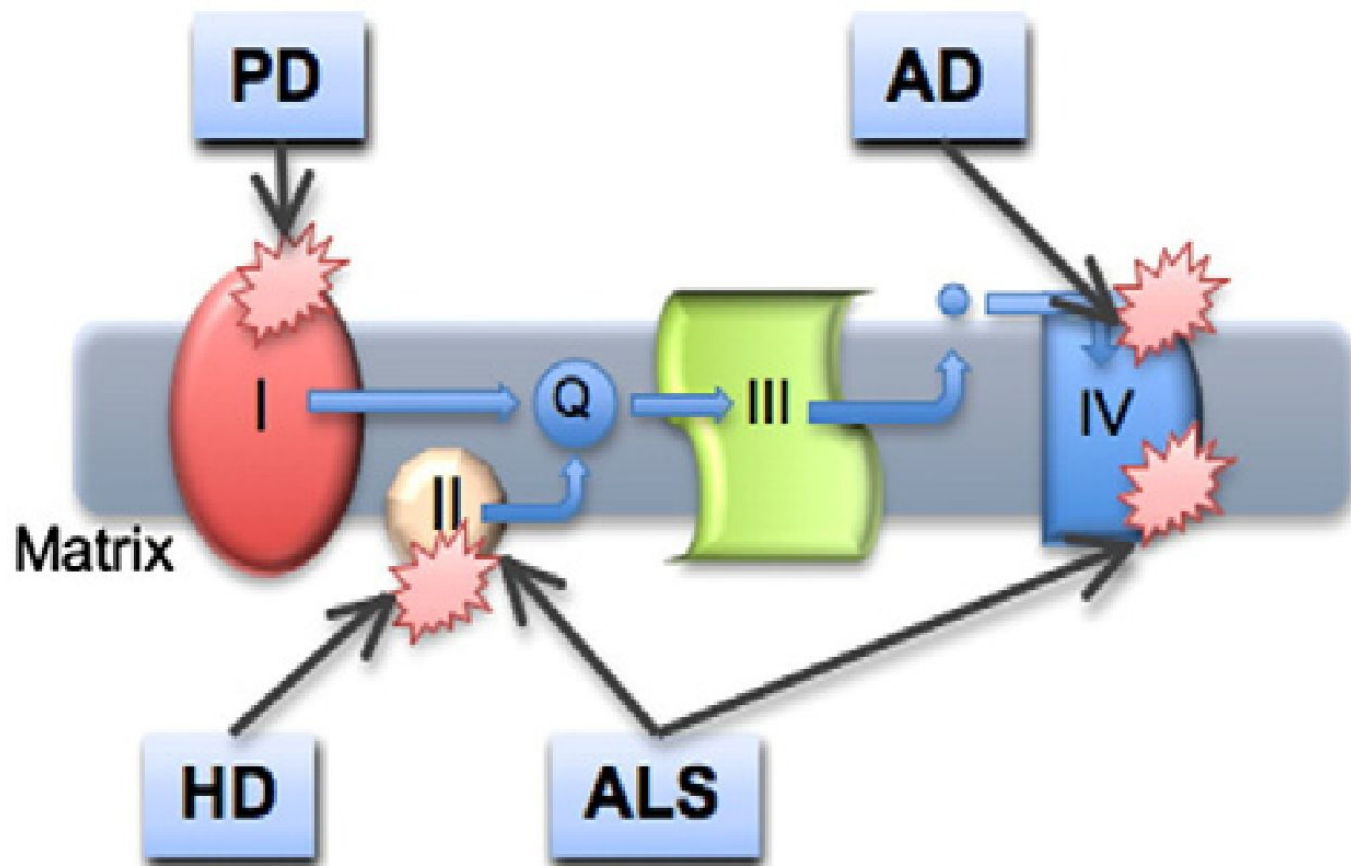


Рис. 4. Возможность зарождения нейродегенеративного процесса на любом из обозначенных этапов, замыкая порочный круг с исходом в прогрессирующую нейродегенерацию

**Расстройства внутриклеточного метаболизма,
способствующие возникновению
нейродегенерации (Крыжановский и др., 2000):**

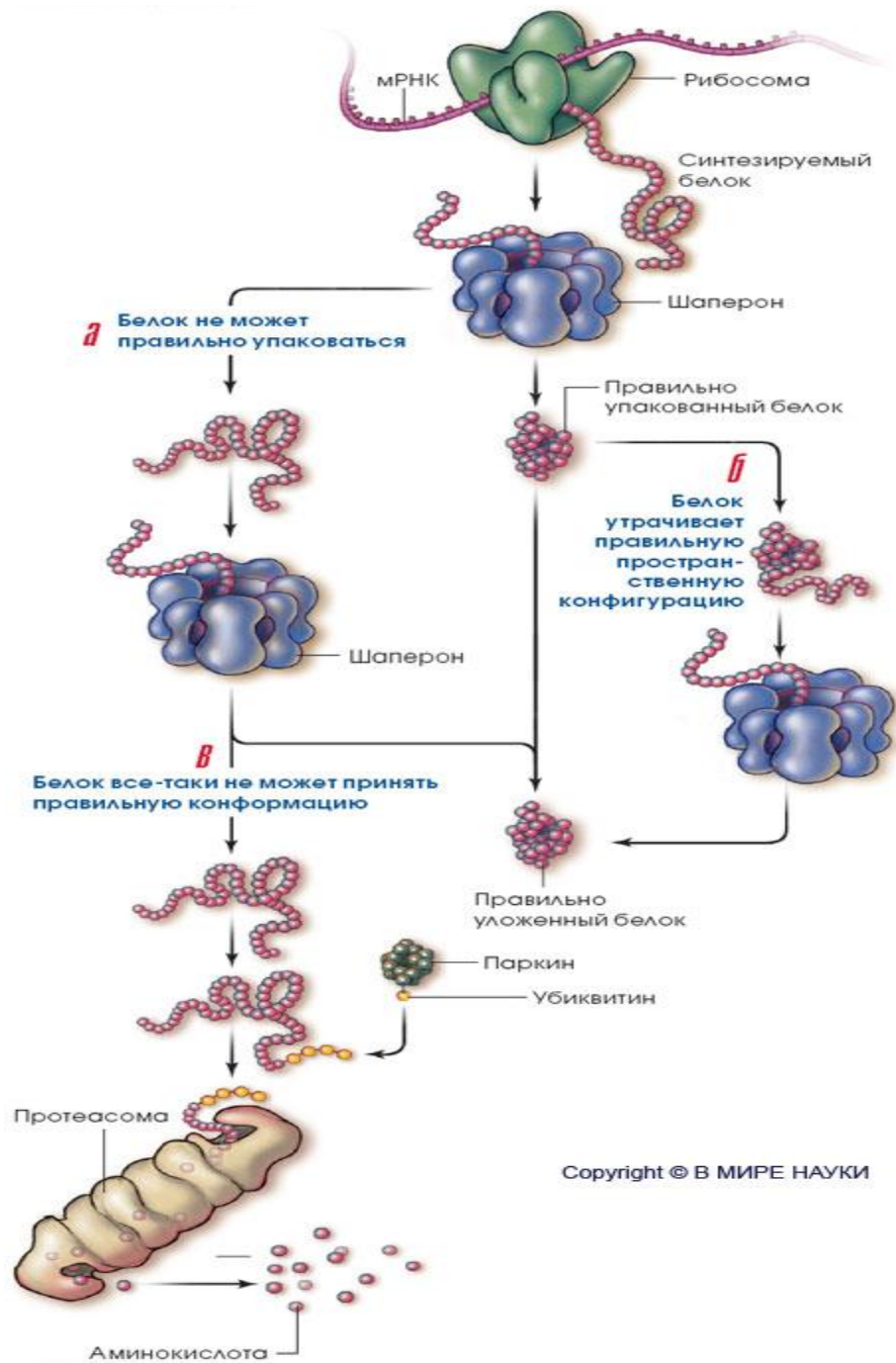
- 1. нарушение ЭТЦ (I ФК ЭТЦ) и повреждение митохондрий (МРТР - N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин);**
- 2. энергетический дефицит нейрона;**
- 3. усиление свободнорадикального окисления с образованием токсичных продуктов СРО;**
- 4. перегрузка Fe^{2+} нейронов черной субстанции (ферроптоз);**
- 5. Са-перегрузка нейронов;**
- 6. нарушение метаболизма ксенобиотиков.**

Роль ЭТЦ митохондрий в развитии нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона (PD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Гентингтона (HD), болезни Альцгеймера (AD)



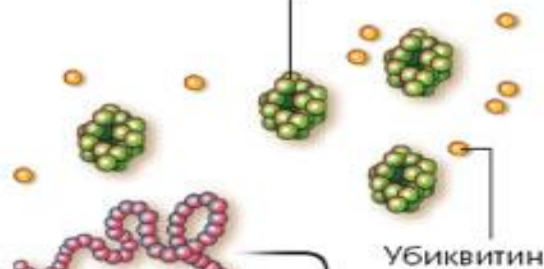
1.PARK1 (α -синуклеин). Белок альфа-синуклеин играет важную роль в синаптическом везикулярном транспорте и хранении нейротрансмиттеров. Мутации в гене α -синуклеина \rightarrow изменение структуры белка \rightarrow его накопление в нейроне \rightarrow агрегация белка с образованием **телец Леви**. В настоящее время **α -синуклеин** - ключевой **молекулярный маркер** БП.

2.PARK2 (паркин). Мутации в гене паркина являются частой причиной раннего паркинсонизма. (до 50 % семейных форм и около 15 % спорадических случаев) Паркин представляет собой **убиквитин-протеинлигазу типа E3**, функция которой заключается в доставке аномальных белков в протеасомный комплекс для последующего расщепления.



Мутантный белок α -синуклеин

Мутантный белок паркин



Неправильно уложенный белок

Убиквитин

Группа мутантных белков

Протеасома

Скопление аномальных белков

Тельце Леви

Погибшая клетка

Погибшая клетка

Тельце Леви

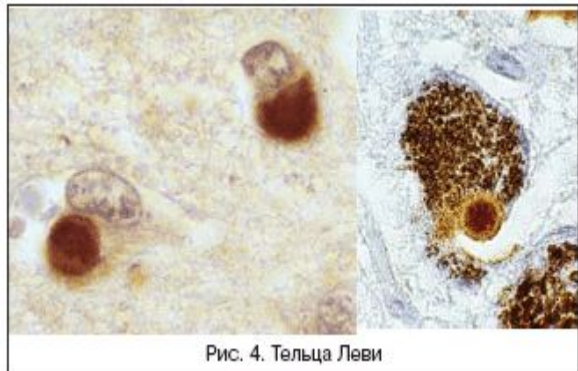
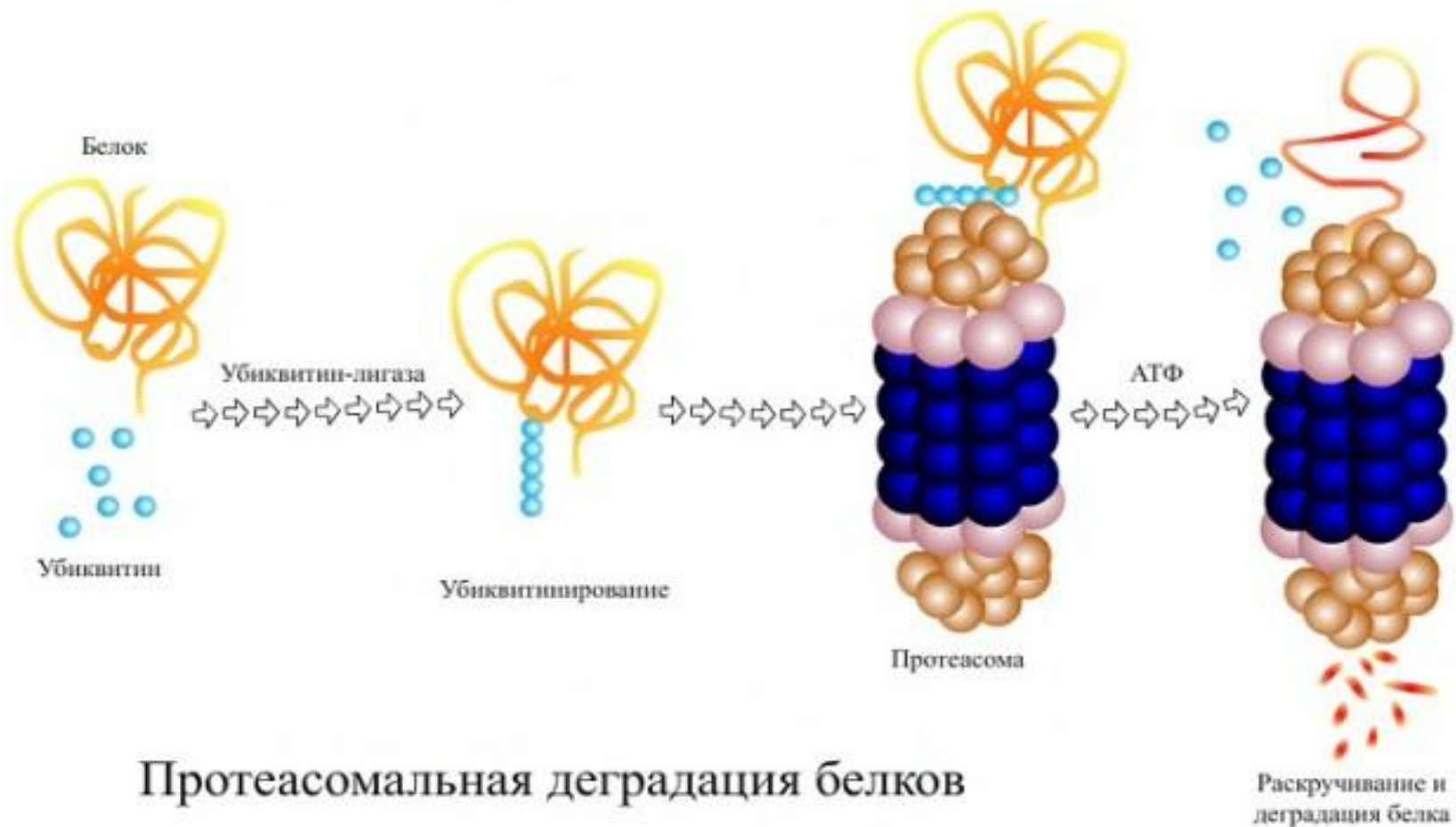


Рис. 4. Тельца Леви

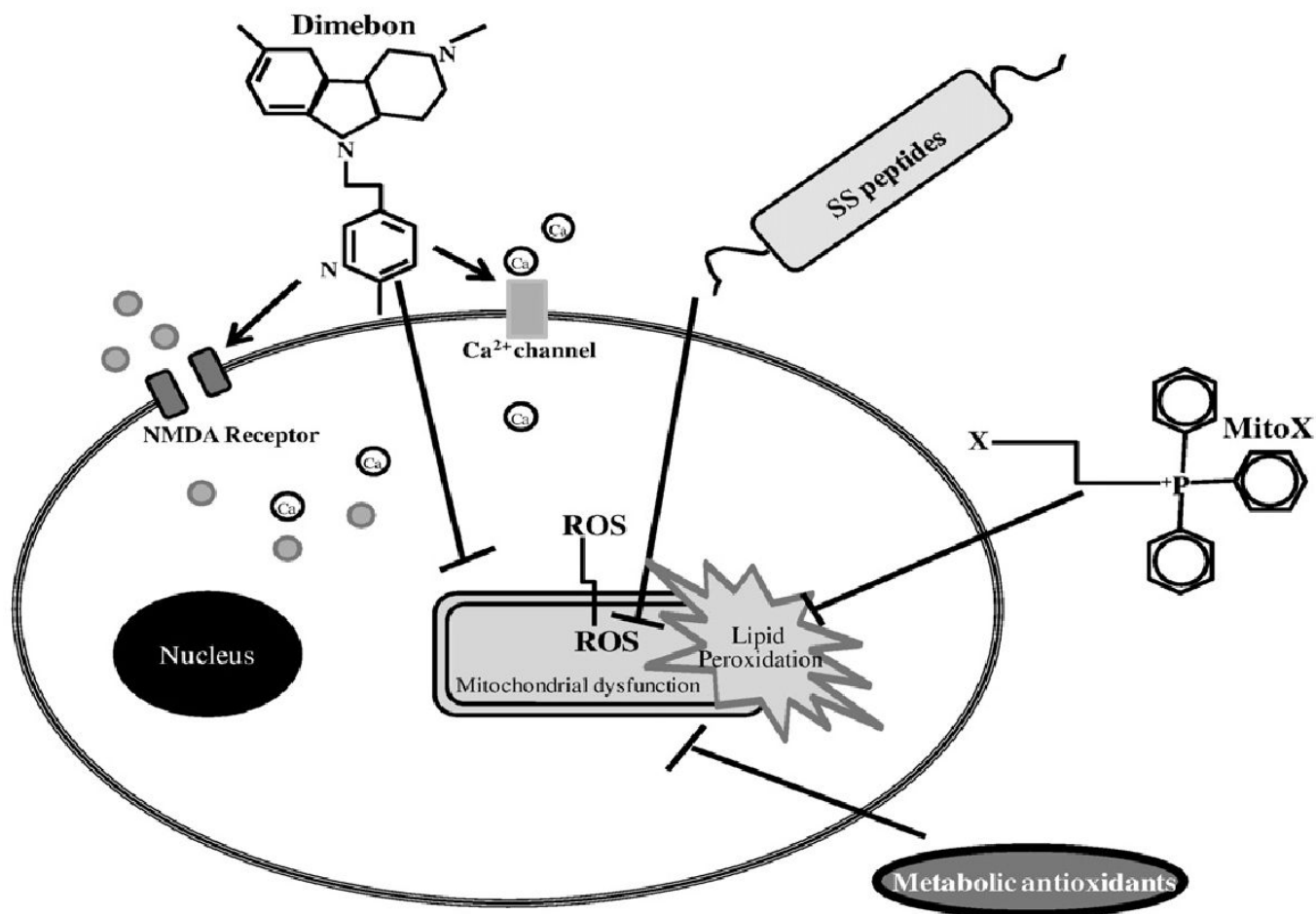


Протеасомальная деградация белков

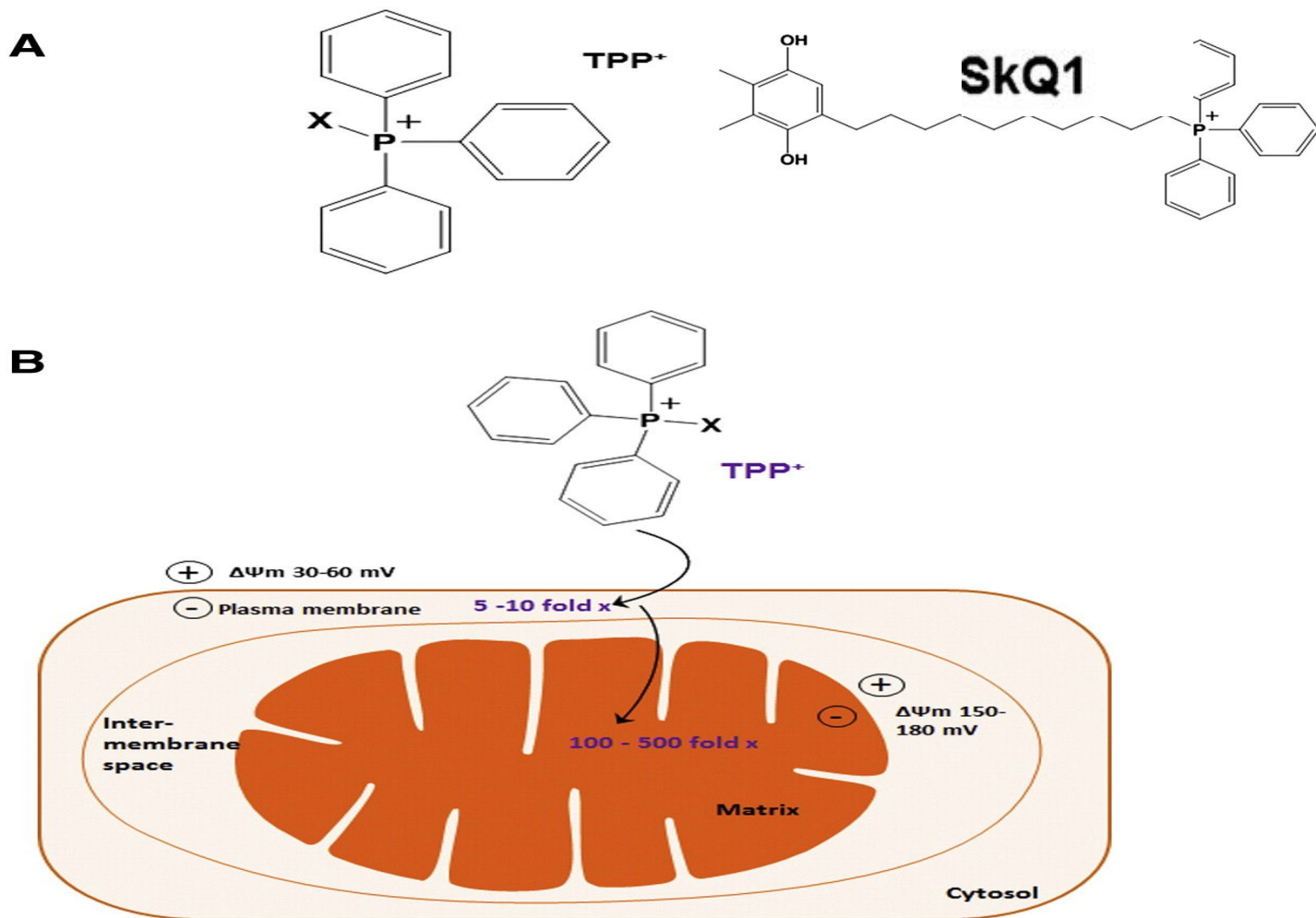
Конформационные болезни (КБ) – это заболевания, связанные с нарушением механизмов нативной укладки клеточных белков (фолдинг) в процессе их созревания и выполнения ими физиологических функций.

При всех этих заболеваниях наблюдается **митохондриальная дисфункция**, приводящая к повышенной продукции АФК, которые способствуют нарушению нормального фолдинга белков и накопления молекул с аномальной конформацией.

Митохондриально-направленная терапия нейродегенеративных заболеваний



Митохондриально-направленные антиоксиданты – новое поколение препаратов для лечения патологий, связанных с митохондриальной дисфункцией



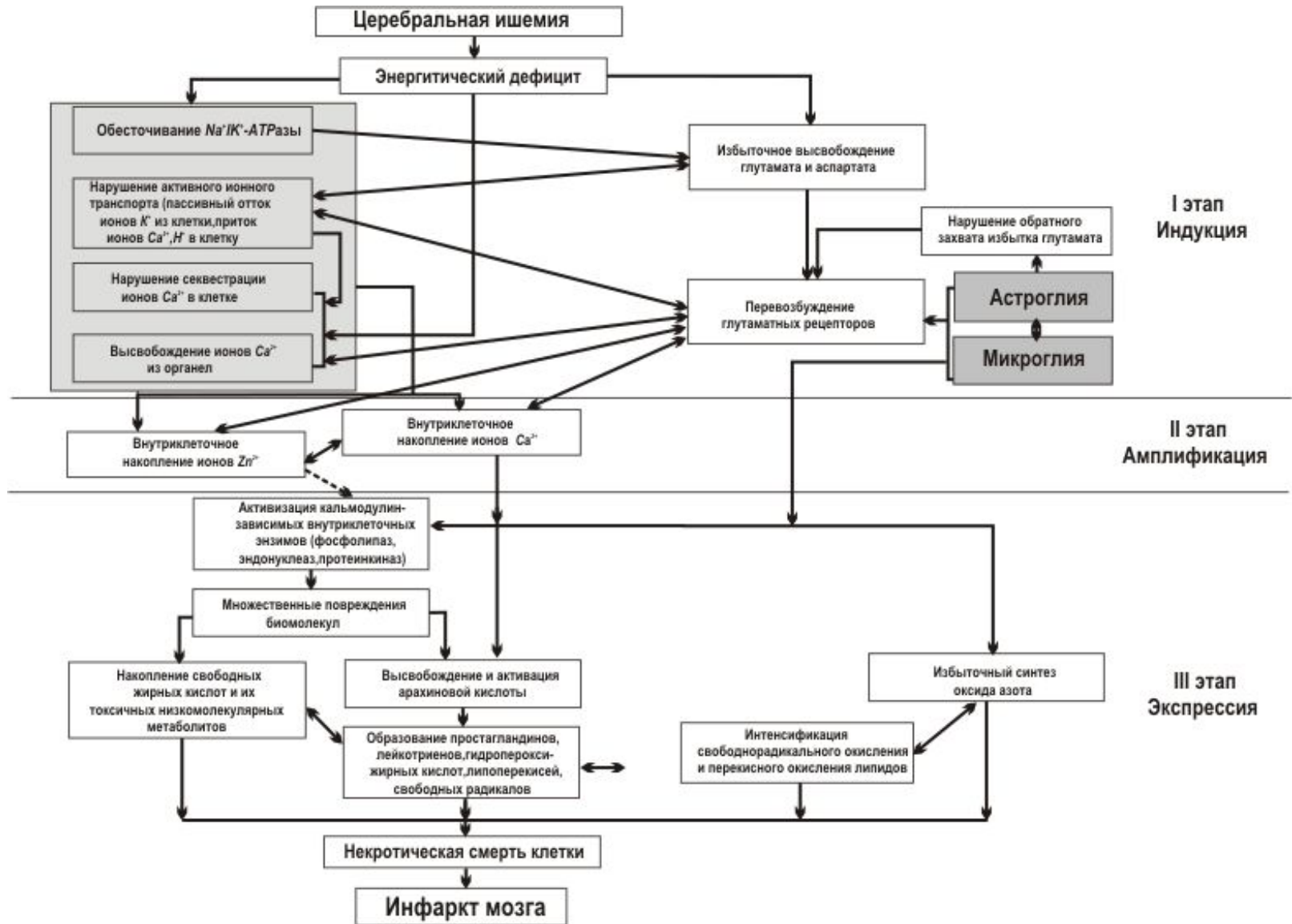
ИЗБЫТОК СИГНАЛА

«Глутаматная эксайтотоксичность» и механизм нейромедиаторного действия оксида азота



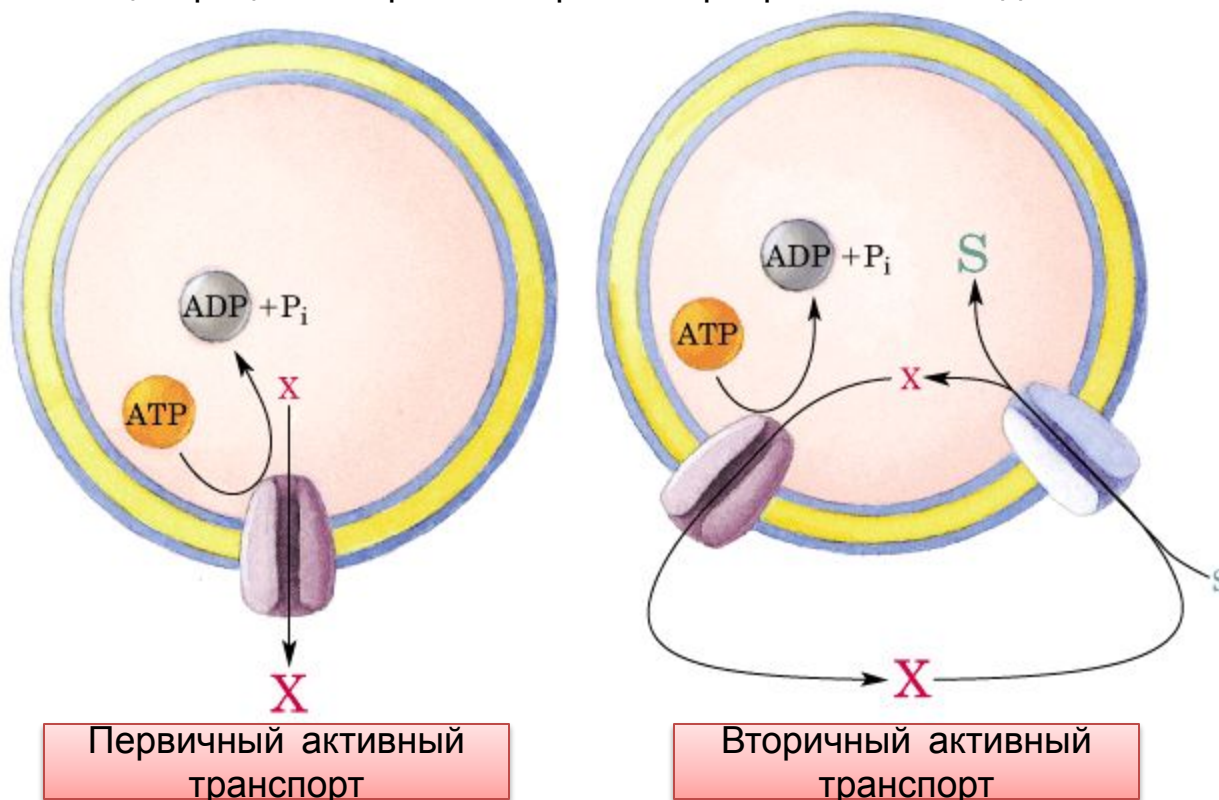
«Глутаматная эксайтотоксичность».

Основные механизмы глутамат-кальциевого каскада



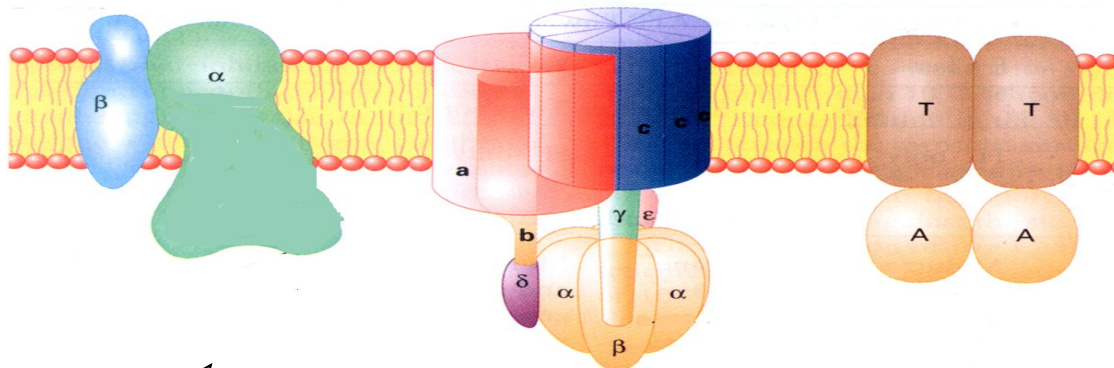
Активный транспорт. Виды активного транспорта.

Активный транспорт – трансмембранный перенос веществ против градиента концентрации с затратой энергии макроэргических соединений.



При вторичном активном транспорте перенос вещества осуществляется за счёт градиента концентрации другого вещества, градиент которого создаётся за счёт работы переносчика, использующего энергию макроэргических связей.

Типы насосов (транспортных АТФаз)



Семейство
АТФаз
Р-типа

Семейство
АТФаз F- и
V-типа

Суперсемейство
АТФаз ABC

Строение Na⁺/K⁺-АТФазы

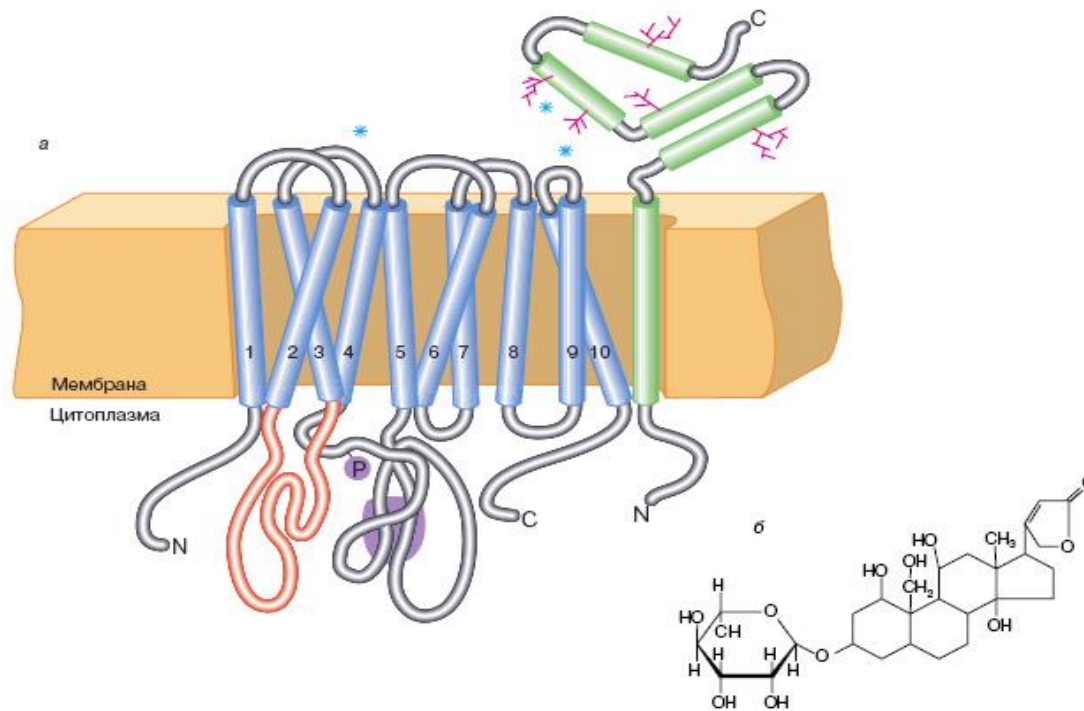
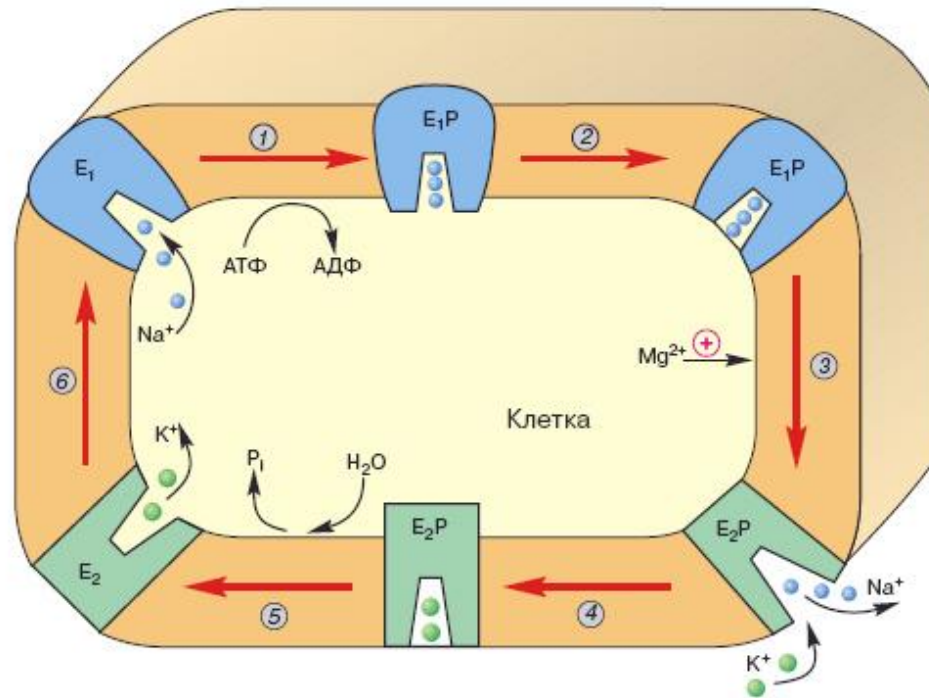


Схема
расположения
Na⁺/K⁺-АТФазы в
клеточной
мембране и
структура ее
специфического
ингибитора
убаина

Протомер фермента состоит из одной альфа- и одной бета-субъединицы. Мембранная часть представлена 11 альфа-спиралями, пересекающими мембрану. Петля, помеченная красным, принимает участие в формировании центра связывания ионов Na. На петле между 4-й и 5-й колоннами локализован центр связывания АТФ. Зеленым цветом окрашены альфа-спиральные участки бета-субъединицы, к С-концу которой присоединены гликозильные радикалы. Звездочками отмечены вероятные участки связывания специфического ингибитора Na⁺/K⁺-АТФазы - убаина

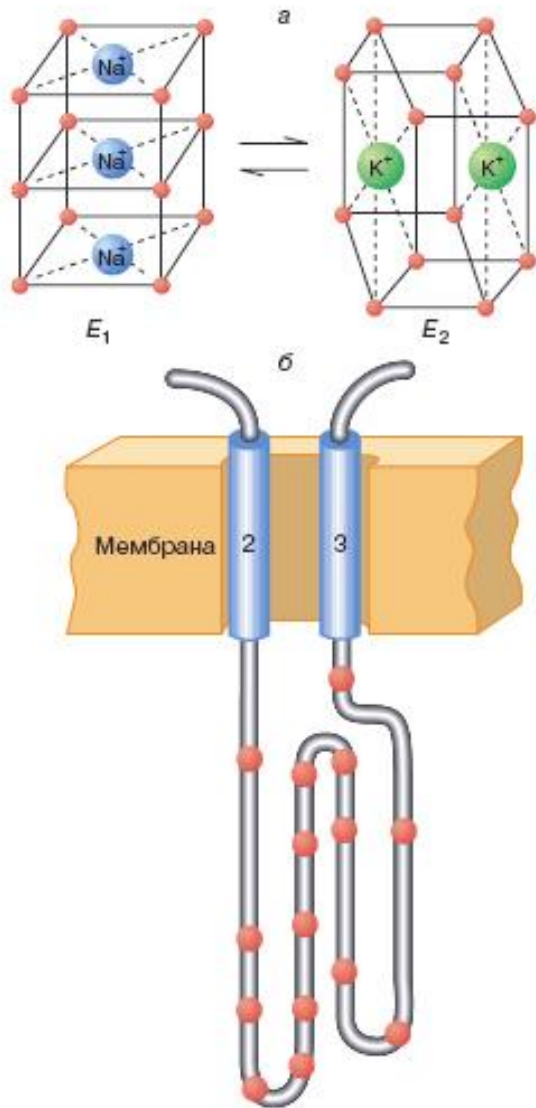
Реакционный цикл Na^+/K^+ -АТФазы



Шесть основных последовательных реакций включают:

- 1.) Связывание ионов натрия E_1 -конформером, его взаимодействие с АТФ и образование фосфорилированного интермедиата.
- 2.) Окклюзия ионов натрия конформацией E_1P .
- 3.) Активируемый ионом и магния переход $\text{E}_1\text{P} - \text{E}_2\text{P}$, приводящий к высвобождению ионов Na во внешнюю среду и связывание с ионным центром K .
- 4.) Окклюдование ионов K .
- 5.) Дефосфорилирование фермента, приводящее к высвобождению ионов калия во внутриклеточное пространство.
- 6.) Переход конформации E_2 в E_1

Связывание ионов Na^+ и K^+ в ионных центрах Na^+/K^+ -АТФазы

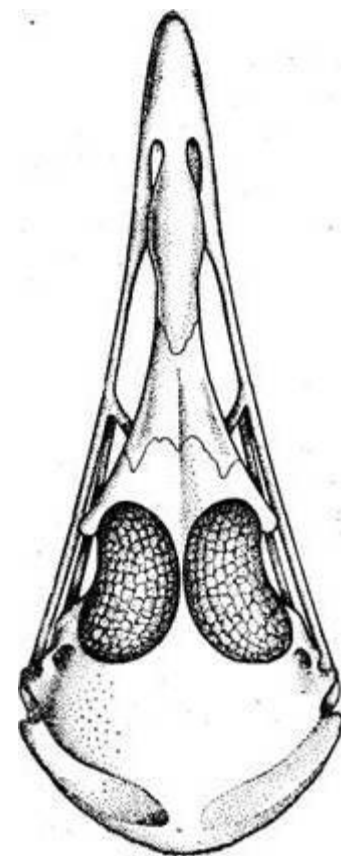


а - кристаллическая решетка создаваемая 12 кислородными атомами дикарбоновых аминокислот в конформации соответствующей связыванию трех ионов натрия (E_1 или двух ионов калия E_2)

б— петля между 2-й и 3-й пептидной цепи альфа-субъединицы, участвующая в формировании ионного центра (красными точками указана локализация дикарбоновых аминокислот).

Вдвигание петли между колоннами 2 и 3 при конформационном переходе фермента обеспечивает изменение доступности ионного центра с наружной или внутренней стороны мембраны.

Все морские птицы (например, альбатрос) имеют ряд специальных приспособлений к круглогодичной жизни на морской воде - мощные солевые железы, через ноздри выводящие излишки соли из организма. При активном функционировании желез с клюва птиц регулярно стекают капли солевого секрета.



НЕДОСТАТОК СИГНАЛА

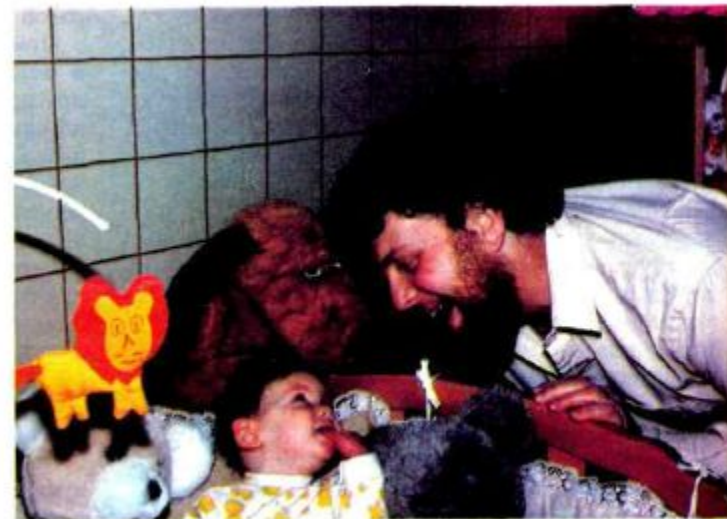
Снижение выработки гонадолиберина гипоталамусом

Митч Хеллер нормально рос-играл в хоккей, закончил колледж, получил специальность инженера, женился. Однако после автомобильной аварии, при которой он получил сильный ушиб головы, все изменилось.

"Примерно через месяц заметил, что секс стал меньше интересовать меня. Я был не на высоте... Я знал, что во мне что-то происходит, но не знал, что именно."

Нарушилось не только половое влечение. У Митча начались изменения вторичных половых признаков - исчезли волосы на лице и груди, число сперматозоидов в семенной жидкости уменьшилось и продолжало снижаться. Все эти признаки свидетельствовали о падении уровня тестостерона, но как это могло быть связано с травмой головы?

«Я мужчина, и я хотел вести ту жизнь, которую, по моему мнению, должен вести нормальный мужчина...»



Уильям Кроули из Массачусетской больницы имел на этот счет некоторые соображения. Очевидно, был поврежден участок мозга, расположенный в месте внешнего удара (явление «противоудара»), где находятся нейроны гипоталамуса, секретирующие гонадолиберин (фактимулирующий секрецию гонадотропных гормонов гипофизом). Это привело к тому, что семенники перестали получать от гипофиза стимуляцию выработки тестостерона. Кроули предложил больному носить механический насос, через который осуществлялась автоматическая выработка гонадолиберина. Каждые два часа через иглу, введенную подкожно в живот, гормон поступал в организм.

Рис. 69. Вверху слева: Митч с женой до лечения. Ниже: д-р Кроули объясняет, как действует насос. Вверху справа: Митч с дочерью.

Дефицит **гонадолиберина** в гипоталамусе приводит к нарушению функции семенников и дефициту **тестостерона**



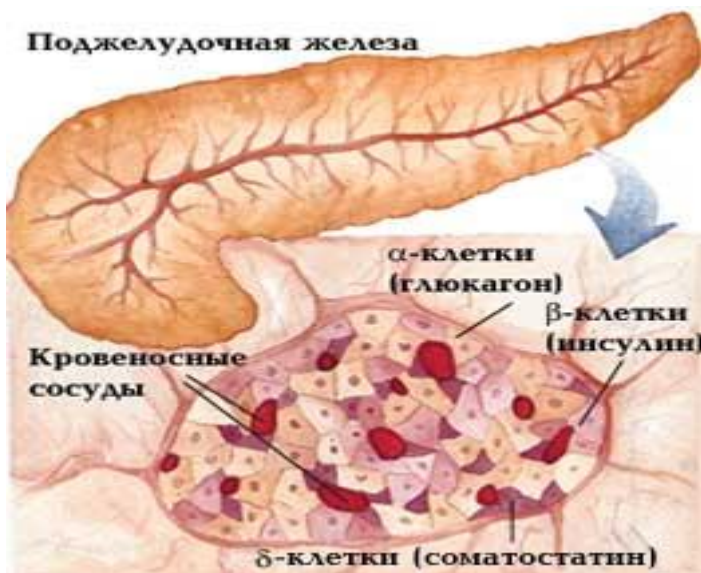
Митч Хеллер до лечения после травмы
головой



«Я мужчина, и я хотел вести ту жизнь, которую, по моему мнению, должен вести нормальный мужчина...»

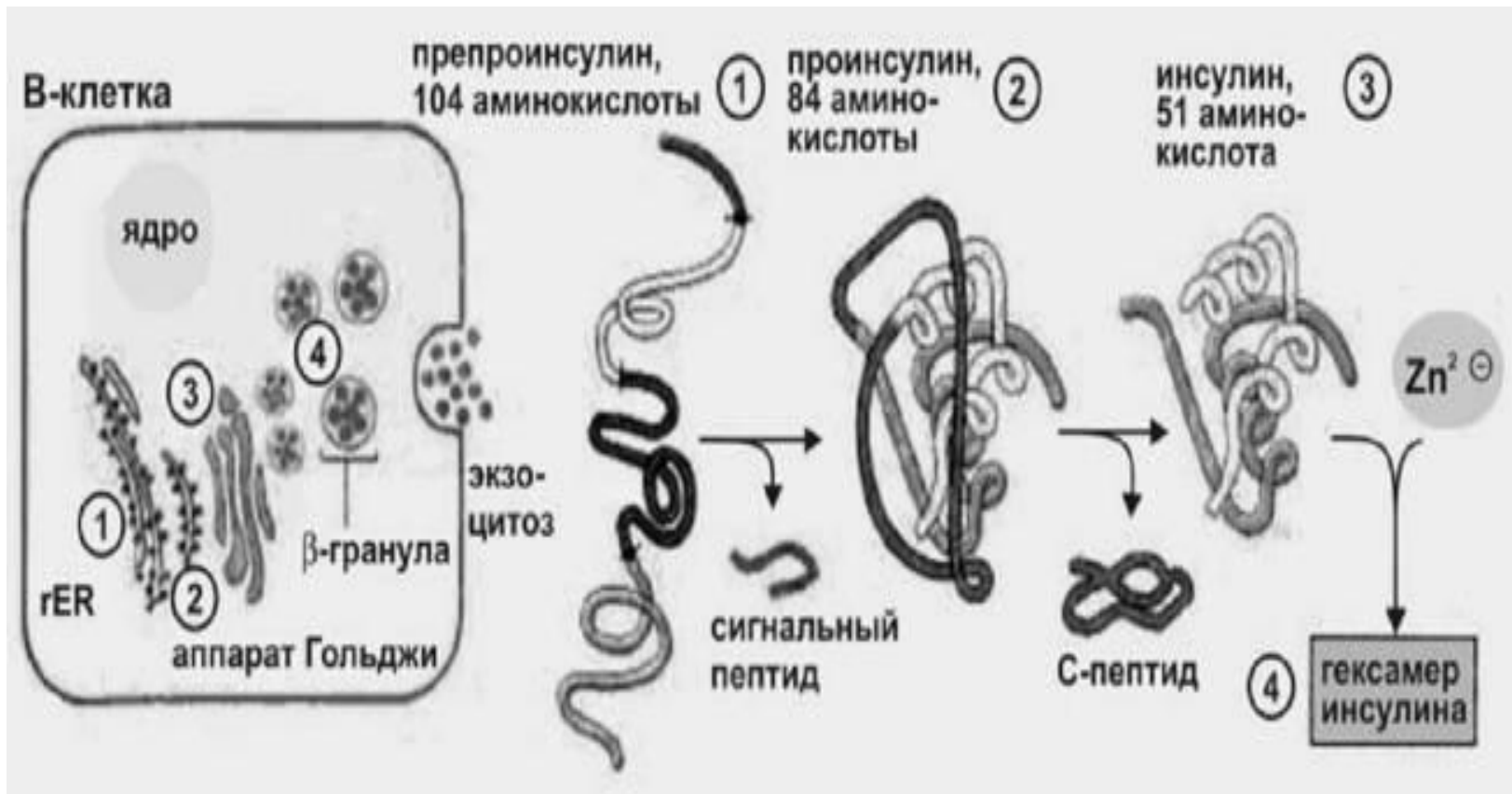


Митч с дочерью

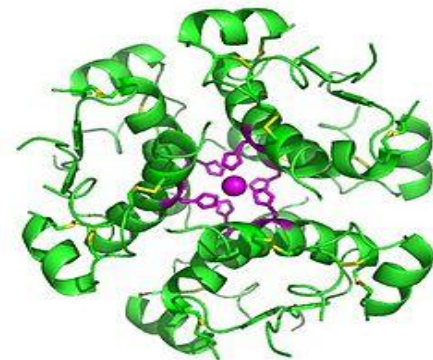


Сахарный диабет 1 типа - недостаток сигнала (инсулин)

„Диабет не болезнь, а образ жизни. Болеть диабетом - все равно, что вести машину по оживленной трассе - надо знать правила движения“.



Биосинтез инсулина в β-клетках поджелудочной железы





Фредерик Г. Бантинг



Джон Д. Р. Маклеод



Ф. Бантинг и Ч. Бест с одной из первых подопытных собак.

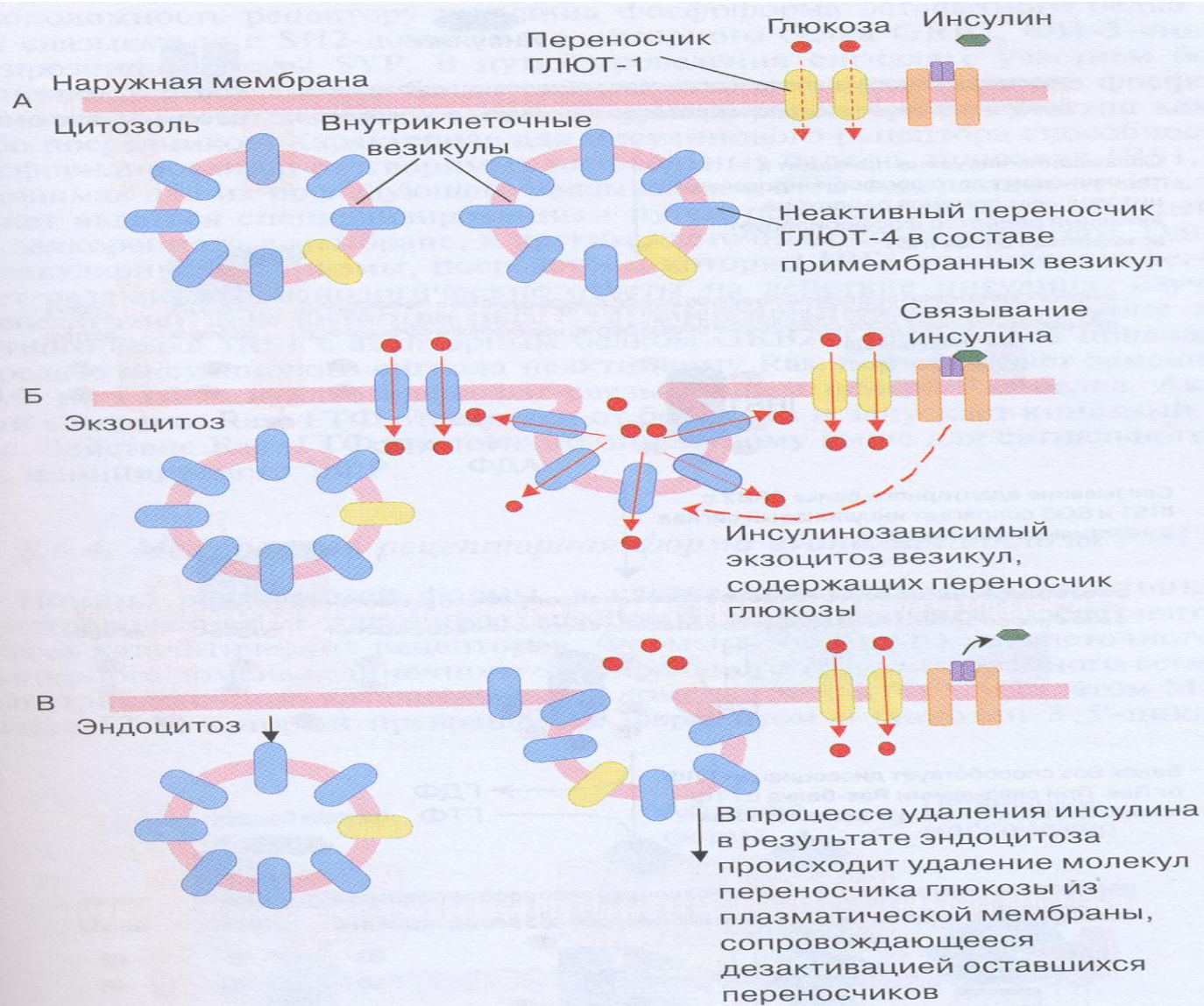


Рис. 8.12. Регуляция инсулином поступления глюкозы в жировые клетки. А — покоящаяся клетка. Б — клетка, стимулированная инсулином. В — процесс эндоцитоза, инициируемый после отмены инсулинового сигнала.

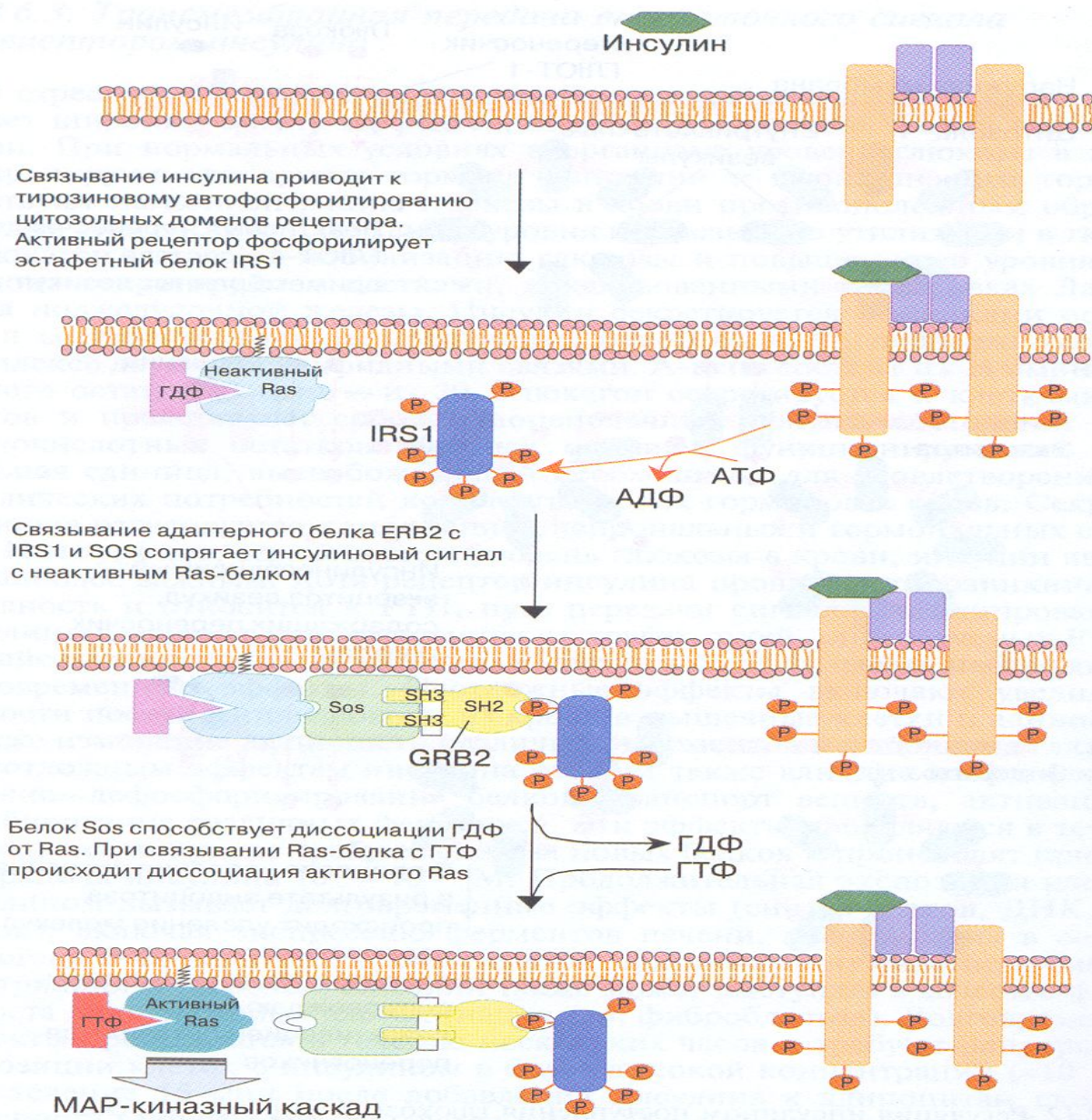
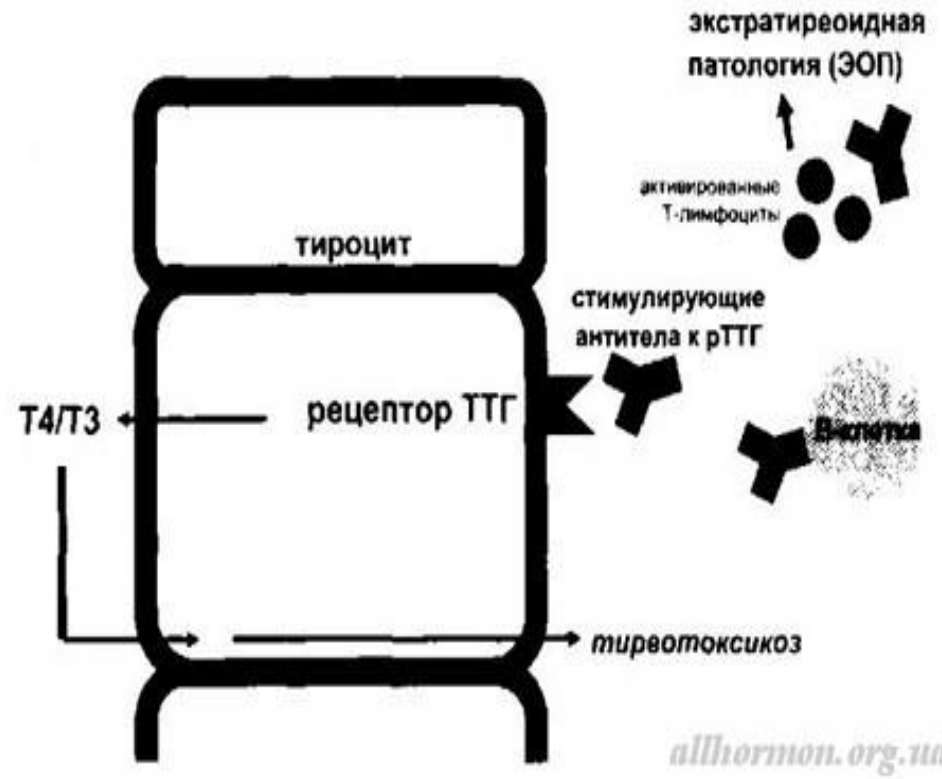
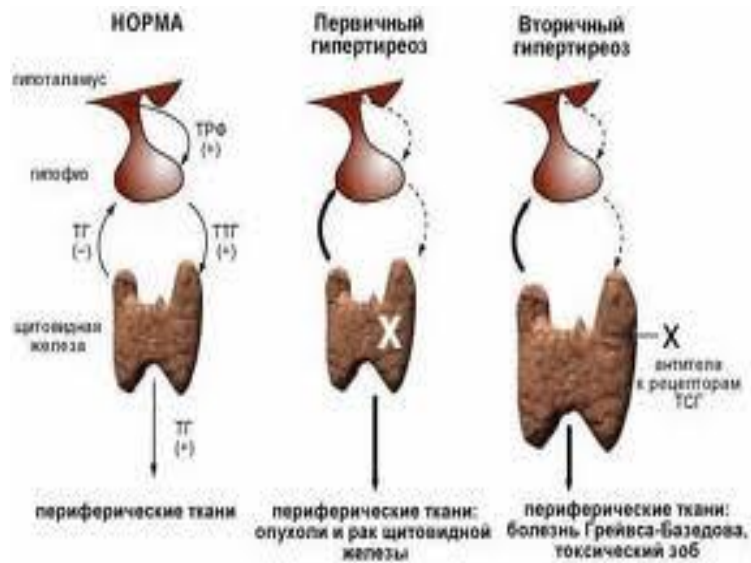


Рис. 8.13. Трансмембранная передача внеклеточного сигнала рецептором инсулина.

МИМИКРИЯ СИГНАЛА **Болезнь Грейвса (Базедова болезнь, диффузный токсический зоб)** — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза. Впервые заболевание было описано в 1835 г. Робертом Грейвсом, а в 1840 г. – Карлом фон Базедовым.



Питер Пауль Рубенс «Соломенная шляпка».



На шее красавицы видно зобовидное утолщение. Во времена Рубенса (художник жил и XVII веке) в почве Фландрии (ныне территория Бельгии), очевидно, не доставало йода. Этот элемент необходим для выработки гормона щитовидной железы — тироксина. Недостаток йода вызывает увеличение тканей щитовидной железы, в результате чего и образуется зоб.

Эти факты можно связать с экологическими условиями жизни людей. Знание причины болезни позволяет успешно предупреждать ее. Сейчас в состав поваренной соли во многих странах включают йодид калия. Эта простая процедура позволяет уберечь многих людей от заболевания щитовидной железы.



**Джин Рэт-«лиловая леди», создавшая свой стиль,- считает себя избранницей
лилового цвета. Она различает 130 его оттенков, в которые окрашено почти все,
что ее окружает.**



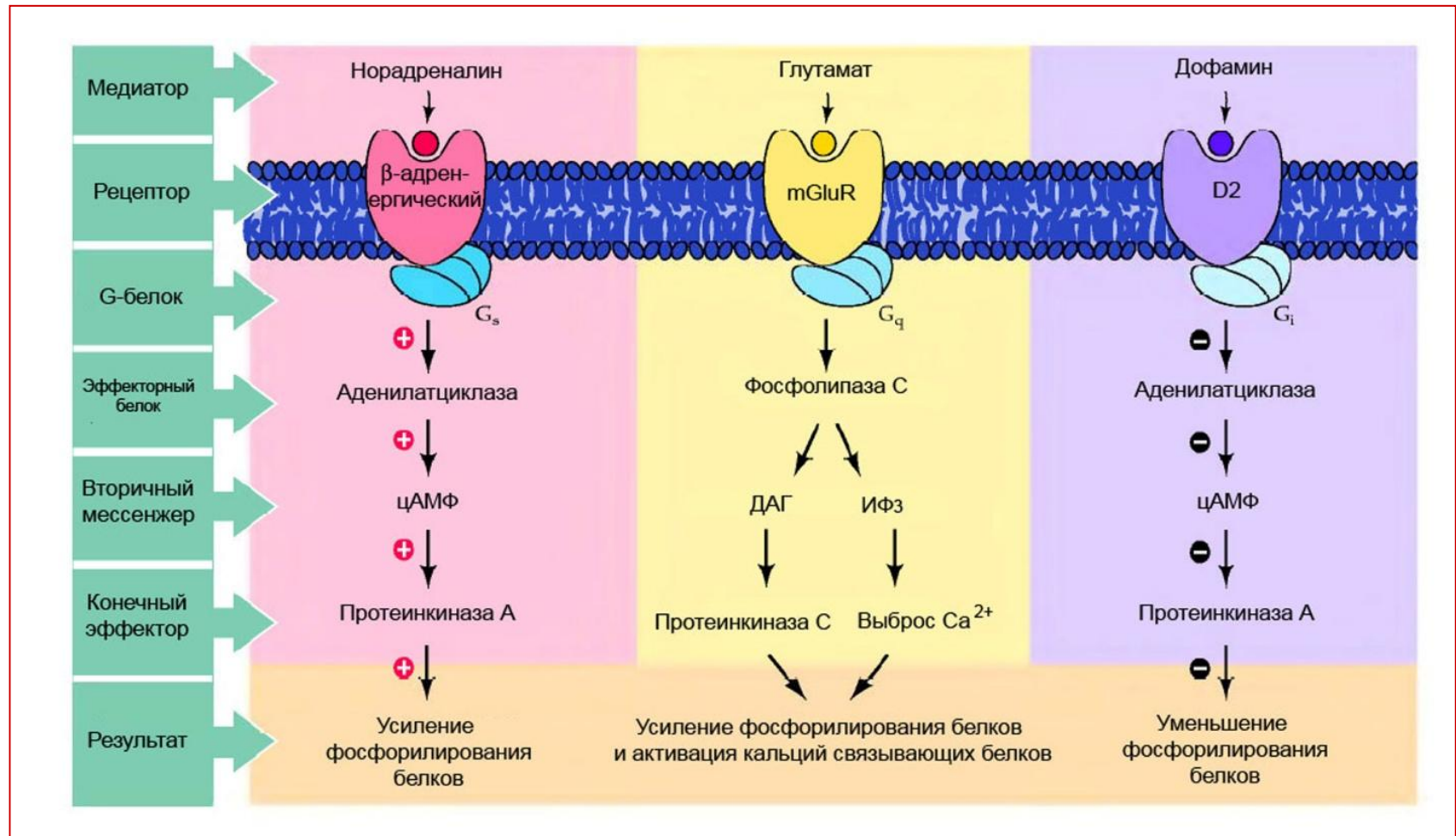
1.Существование сложных многоклеточных организмов возможно благодаря **координации биохимических процессов**, протекающих в их клетках. Основой такой координации служат **межклеточная коммуникация и передача сигнала** внутри отдельных клеток. Это даёт возможность одной клетке контролировать поведение остальных.

2. **Передача сигнала** (сигнальная трансдукция, *signal transduction*) - это процесс, при помощи которого клетка превращает один тип сигнала или стимула в другой, что приводит к включению адаптивных программ.

3.Передача сигнала внутри клетки – это цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых **ферментами**, часть из которых активируется **вторичными посредниками**. Такие процессы обычно являются **быстрыми**: их продолжительность — порядка миллисекунд в случае **ионных каналов**, минут — в случае активации **протеинкиназ** и **липид-опосредованных киназ**, часы и сутки в случае **экспрессии генов**.

4. Сигнальные пути организованы как сигнальные каскады : количество молекул **белков** и других веществ, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула. Поэтому даже относительно слабый стимул может вызывать значительный ответ. Это явление называется **амплификацией сигнала**.

Передача сигнала от мембраны внутрь клетки



ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ

- Сложные
- Иерархические
- Неравновесные
- Автономные
- Саморегулируемые
- Самовоспроизводящиеся
- Целенаправленные

ЗАДАЧИ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Взаимодействие с
внешним миром

Усовершенствование
внутреннего мира

Сообщения (Сигналы)
событий

Сообщения (Сигналы)
состояний

Event

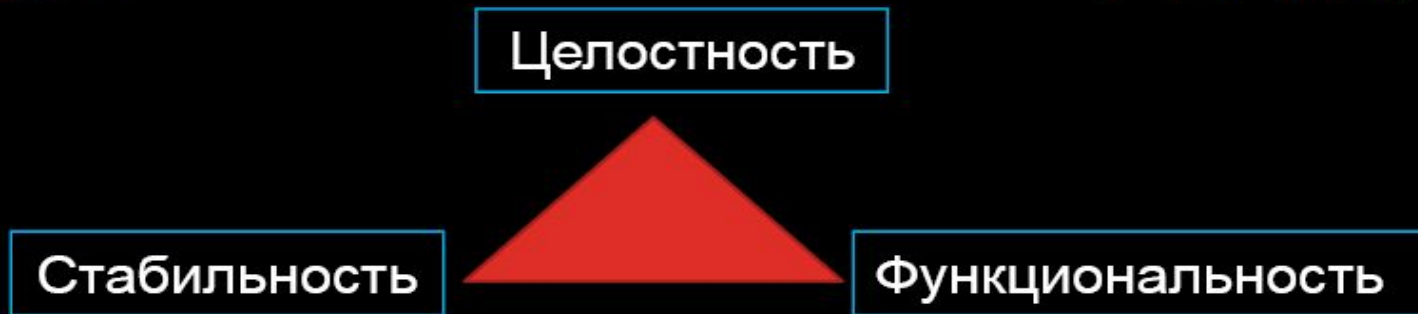


Message
[Signal]



Response

РЕГУЛЯЦИЯ



Специализация

(молекулы большого размера
ограниченной подвижности)

Системная интеграция

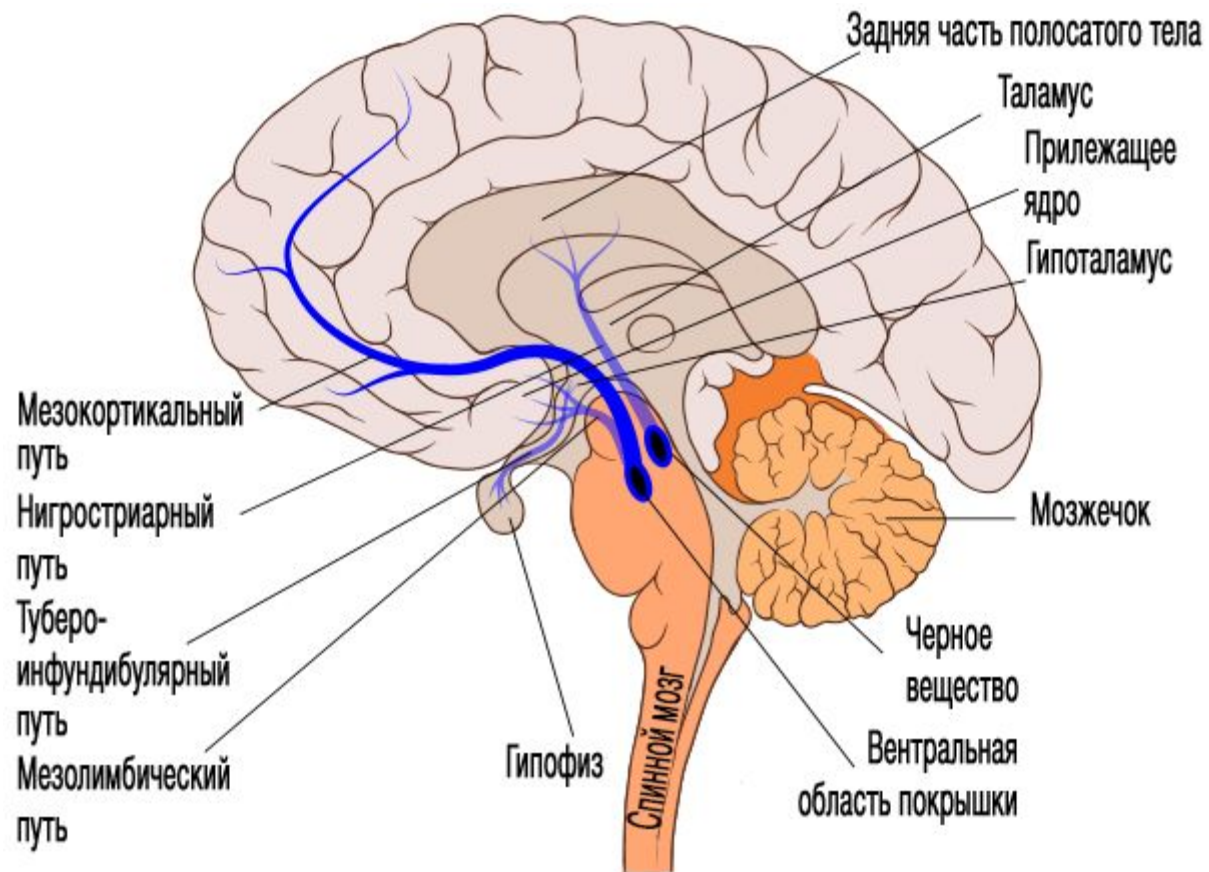
(молекулы малого размера высокой
подвижности)

ТИПЫ РЕГУЛЯЦИИ

➤ Импульсный
Фазовый (Да, Нет)

➤ Тонический (Больше, Меньше)

➤ Мутационный (Изменение
Смысла)



Основные отделы головного мозга:

1) Ствол

2) Мозжечок

3) Большие полушария

