

## Лекція 5

### ТЕМА: Біохімія нервової системи у дитячому віці

#### План

1. Загальні закономірності розвитку нервової системи у дітей
2. Особливості метаболізму тканини мозку у дитячому віці
3. Розлад дефіциту уваги та гіперактивність. Функціональне порушення обмінних процесів мозку

#### 1. Загальні закономірності розвитку нервової системи у дітей

Протягом усього періоду розвитку нервової системи чітко простежується гетерохронність (нерівномірність та неодночасність) дозрівання різних відділів головного мозку, поступове вдосконалення його функцій. Ця властивість мозку, що розвивається, передбачає існування деяких характерних особливостей, властивих дитячому організму.

##### 1) *Наявність стадії посиленого зростання мозку.*

Вона захоплює у плода останній триместр вагітності та триває у дитини перші 18 місяців позаутробного існування. До моменту народження в головному мозку є 2/3 клітин від їх загальної кількості в зрілому мозку; 1/3 диференціюється протягом першого року життя. Маса мозку новонародженого становить лише 400 г, до кінця першого року після народження головний мозок досягає маси 1 кг (що становить 80% від маси мозку дорослого), а до 2 років – приблизно 1,3 кг.

У період посиленого зростання мозку відбувається збільшення розмірів та числа нейронів, розвиток аксонів та дендритів, активне розмноження гліальних клітин.

**Гліальні клітини** – сукупність допоміжних клітин нервової тканини. Складає близько 40% обсягу ЦНС. Вони складають специфічне мікрооточення для нейронів, забезпечуючи умови для генерації та передачі нервових імпульсів, а також здійснюючи частину метаболічних процесів самого нейрона. На відміну від нейронів, гліальні клітини власними силами не передають електричні імпульси. Усі елементи нейроглії поділяються на:

- гліоцити (макроглія) (ependимоти, олігодендроцити та астроцити). Виконання опорної, розмежувальної, трофічної та секреторної функції.
- гліальні макрофаги (мікроглія). Вони являють собою дрібні відросткові клітини, розкидані по білій і сірій речовині мозку і здатні до фагоцитозу.



Рис. 1. Гліальні клітини

Однак для мозку новонародженого характерна структурна незрілість кори. Клітини кіркового шару розташовуються досить щільно, мають відносно невеликі розміри та невизначену форму зі слабо вираженими відростками.

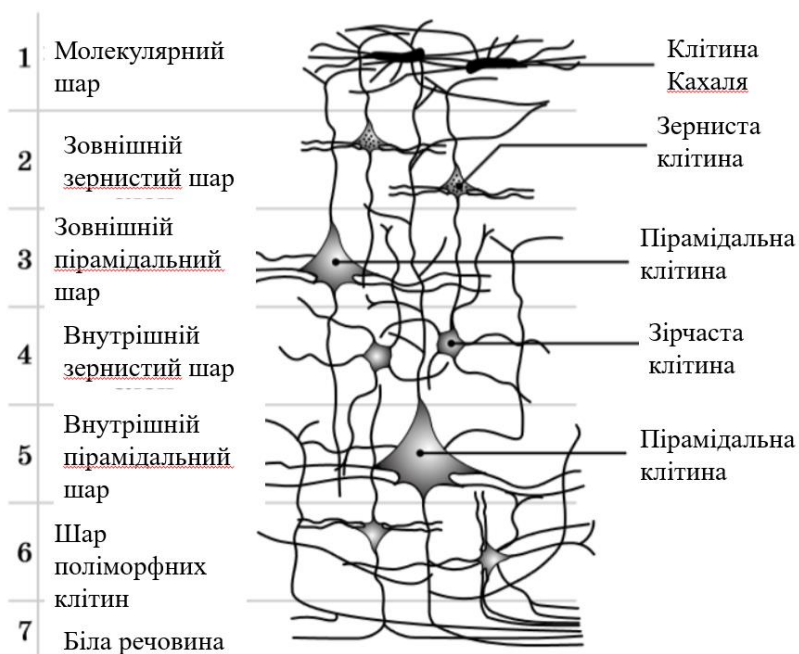


Рис.2 Схема розташування шарів кори головного мозку

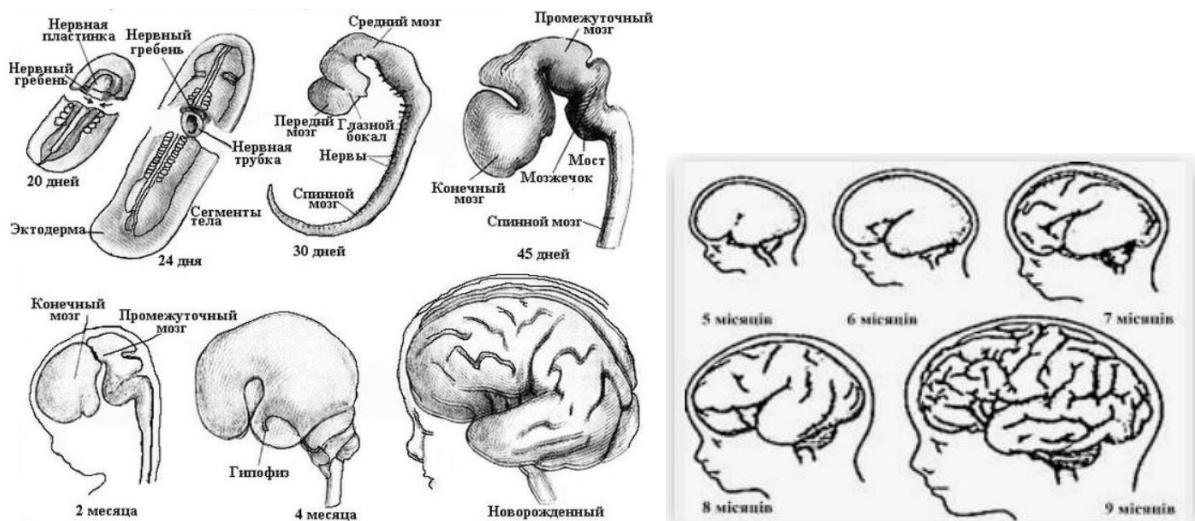
Швидкість збільшення маси кори мозку найбільша в 1-й рік життя. Збільшення маси мозку протягом 1,5 років після народження пов'язане також з процесами мієлінізації, що активно протікають у цей період. Високу ступінь зрілості ЦНС дітей досягає вже в 9-10 років, проте процес морфофункціонального дозрівання головного мозку триває до 16-20 років.

### 2) Існування критичних періодів розвитку різних відділів мозку.

Для кожного відділу ЦНС виявлено критичні періоди морфофункціонального та біохімічного диференціювання клітин мозку. У такі періоди клітини нервової системи, що активно диференціюються, найбільш чутливі до несприятливих зовнішніх впливів. Будь-які метаболічні порушення, спричинені токсичними факторами або порушенням забезпечення дитини нутрієнтами у критичні періоди розвитку клітин мозку, впливають на біохімічний склад цього органу, призводять до порушення формування структурних елементів, перешкоджають утворенню синапсів та складного комплексу міжнейрональних зв'язків, властивих нормальному мозку. У корі головного мозку критичний період продовжується весь перший рік після народження.

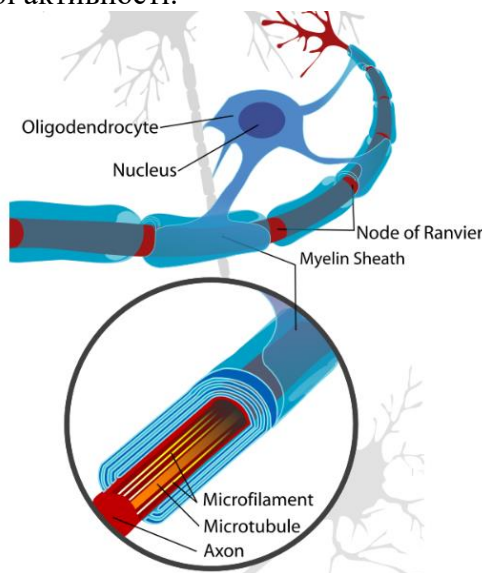
### 3) Характерна динаміка морфофункціональної та біохімічної диференціювання мозку.

Морфофункціональне та біохімічне диференціювання мозкових структур здійснюється в так званому каудо-ростральному напрямку, тобто починаючи від спинного і довгастого мозку і закінчуючи корою великих півкуль і мозочка. Це означає, що клітини нижніх відділів мозку біохімічно диференціюються раніше ніж клітини вищих відділів; становлення «дорослого» типу метаболізму насамперед завершується у стовбурових структурах і пізніше – у корі великих півкуль та мозочка.



**4) Наявність процесу мієлінізації нервової системи, без якого неможливе її нормальне функціонування.**

Мієлінізація – один із завершальних етапів дозрівання нервової тканини. Мієлін є ізоляційним матеріалом, що забезпечує фізіологічне функціонування складної мережі нейронів, аксонів та дендритів. У процесі утворення мієліну плазматичні мембрани клітин олігодендроцитів обволікають аксон, тому в період, що передує мієлінізації, відзначається підвищення кількості клітин глії та її ферментативної активності.



На цій стадії швидкість росту та розвитку нейронів гальмується, розміри та маса мозку залишаються відносно постійними, з'являється електрична активність кори.

Процес мієлінізації починається у плода приблизно з 6-го місяця життя і загалом завершується до 3-го року після народження, проте повільно триває до 20 років.

**5) Тісний зв'язок та збіг за часом структурних, функціональних та біохімічних змін у мозку.**

Для періоду зростання і розвитку нервової системи характерна різноманітність метаболічних подій, що відбуваються в цей час, що становлять основу морфофункціональної та біохімічної єдності мозку. Метаболічні особливості нервової системи у процесі онтогенезу визначають розвиток структури та функцій окремих утворень мозку.

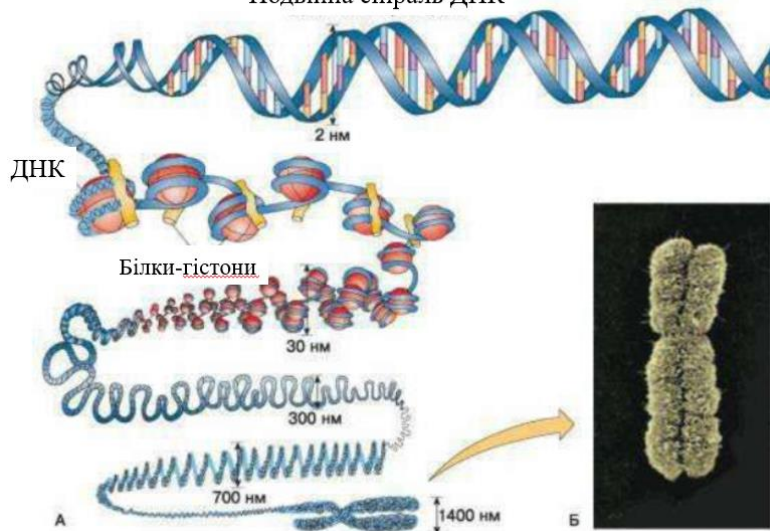
## 2. Особливості метаболізму тканини мозку у дитячому віці

За мірою розвитку мозку змінюється інтенсивність функціонування окремих шляхів метаболізму, що пов'язано зі зміною їхньої ролі в процесі життєдіяльності клітини у певні періоди дозрівання мозкових структур.

*Синтез білків, нуклеїнових кислот та ліпідів* йде найбільш інтенсивно в період прискореного росту та розвитку мозку. У цей час спостерігається максимальна потреба нервової тканини в енергії.

*Концентрація ДНК* у клітинах головного мозку найбільша на першому році життя дитини. У ході онтогенезу в нервовій тканині змінюється вміст *гістонів*, які виконують як структурну, а й регуляторну функцію. Маючи позитивний заряд, гістони здатні міцно зв'язуватися з негативно зарядженою молекулою ДНК і тим самим гальмувати її транскрипцію, тобто блокувати передачу генетичної інформації від ДНК до РНК. Зміст гістонів у мозку нижчий на ранніх стадіях розвитку, що сприяє реалізації генетичної інформації. Однак концентрація цих білків закономірно збільшується в міру уповільнення росту та поділу клітин головного мозку.

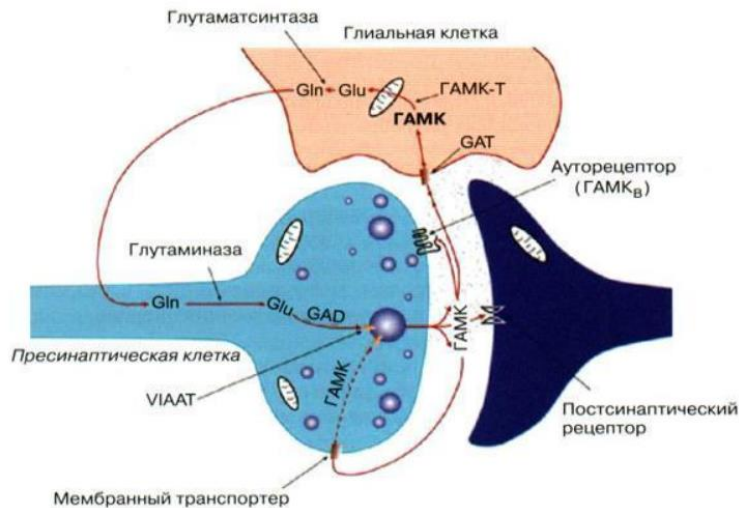
Подвійна спіраль ДНК



Періоди внутрішньоутробного та раннього постнатального розвитку характеризуються інтенсивно протікаючим біосинтезом білка, його накопиченням у нервовій тканині та використанням для формування структурних компонентів клітин мозку. На ранніх стадіях онтогенезу білок становить близько половини сухої маси тканини мозку. З початком мієлінізації та в міру її здійснення відбувається накопичення ліпідів у тканині мозку, тому відносна кількість білка у цьому органі значно зменшується. По завершенні формування структур нервової системи постійно синтезуються білки, необхідні для підтримки структурних елементів, і навіть задоволення енергетичних і специфічних потреб нервових клітин.

Концентрація амінокислот у мозку новонародженого значно вища, ніж у дорослих, що відповідає високому рівню потреби мозку в амінокислотах для забезпечення активного процесу біосинтезу білка. Однак у незрілому мозку дитини значно менше міститься **глутаміну, глутамінової кислоти та ГАМК**. Ці сполуки впливають на функціональний стан ЦНС (глутамінова кислота та глутамін можуть бути попередниками ГАМК - гальмівного медіатора мозку), тому їх низький вміст у мозку у дітей раннього віку є однією з причин, що сприяють генералізації нервового збудження в корі.





У міру дозрівання мозку відбувається збільшення кількості цих речовин у нервовій тканині, що дозволяє здійснювати більш ефективне регулювання функціональної активності різних відділів ЦНС і сприяє спеціалізації окремих ділянок кори.

ГАМК – це антагоніст нейромедіатора збудливої дії – глутамату. Взаємний вплив забезпечує баланс процесів гальмування та збудження у ЦНС. Дефіцит ГАМК призводить до розвитку тривожно-фобічних та депресивних розладів. ГАМК контролює рухові реакції та емоційні прояви. Коли учень сидить за шкільною партою, не здійснює зайвих рухів, уважно слухає вчителя, працює система ГАМК. Дефіцит ГАМК у легкій формі призводить до появи поведінкових ознак та порушення циркадних ритмів.

Процес розвитку мозку супроводжується закономірною **зміною співвідношення анаеробного та аеробного шляхів** отримання енергії. На ранніх стадіях онтогенезу основну кількість АТФ мозок отримує за рахунок анаеробного гліколізу. Після народження, у зв'язку з переходом до існування в середовищі, багатому на кисень, в енергозабезпеченні мозку домінуюча роль поступово переходить до аеробних процесів. Мозок плоду поглинає незначну кількість кисню, але вона різко зростає на 2-6-му місяці життя дитини і стає в 1,5 рази вищою, ніж у дорослих. У зв'язку з переважанням анаеробних процесів над аеробними в організмі новонароджених їх мозок має відносну стійкість до гіпоксії.

*Регуляція дихальної активності* незрілого та дорослого мозку відрізняється. Так, **тироксин** стимулює дихання мозку, що розвивається, але не впливає на цей процес у дозрілому органі.

У мозку, що розвивається, **пентозофосфатний шлях (ПФШ)** протікає досить активно, що дозволяє напрацьовувати значні кількості відновленого НАДФ (НАДФН<sub>2</sub>) для забезпечення високої швидкості біосинтетичних реакцій. У дорослому мозку інтенсивність ПФШ знижується.



У головному мозку зосереджено значну кількість **ліпідів**. У новонароджених вміст цих речовин у білій та сірій речовині мозку приблизно однаковий. З віком у білій речовині загальна кількість ліпідів наростає і майже в 4 рази перевищує їх вміст у сірій речовині. Це збільшення ліпідів у білій речовині пов'язане з процесом мієлінізації та відбувається за рахунок фракцій **фосфоліпідів, цереброзидів та вільного холестерину, які є основними компонентами мієліну**. У сірій речовині кількість загальних ліпідів підвищується незначно, в основному за рахунок вільного холестерину та фосфатидилхоліну. У стадії зростання аксонів та дендритів у мозку збільшується вміст гангліозидів.

Під час мієлінізації концентрація ліпідів у мозку в середньому збільшується у 2-3 рази.

З хімічної точки зору мієлін є білково-ліпідним комплексом. Білкові сполуки (нейрокератин) з'являються раніше ніж ліпідні компоненти мієліну. У синтезі білків мієліну велике значення має амінокислота **тирозин**. Порушення утворення тирозину при **фенілкетонурії** може бути однією з суттєвих причин порушення мієлінізації.

З ліпідних компонентів до складу мієліну входять **фосфоліпіди** (головним чином, сфінгомієлін, а також інозитфосфати та плазмалогени), **холестерин та гліколіпіди** (в основному цереброзиди, а також сульфати). Інозитфосфати першими з ліпідів оточують аксони у вигляді оболонки, потім у процесі мієлінізації хімічна будова цієї оболонки ускладнюється. У ній з'являються сфінгомієлін, цереброзиди, плазмалогени, холестерин, сульфати, причому сфінгомієлін становить половину всієї кількості ліпідів мієліну мозку.

Процес мієлінізації може порушуватися при недостатньому утворенні чи дефіциті надходження до організму окремих ліпідних компонентів мієліну, що гальмує дозрівання головного мозку дитини. Тяжка гіпоксія веде до стійкої зміни ліпідного складу мозку; *недостатність функції щитовидної залози* (гіпотиреоз) супроводжується пригніченням синтезу фосфоліпідів нервової тканини; Нестача надходження з їжею есенціальних жирних кислот у цей період також лімітує синтез ліпідів та викликає ураження ЦНС.

### 3. Розлад дефіциту уваги та гіперактивність. Функціональне порушення обмінних процесів мозку

Є одним з найбільш часто діагностованих розладів поведінки у дітей та молодих людей, що трапляється у 5-8% дітей шкільного віку та зберігається в дорослому віці в 60% випадків.

Основні симптоми включають в себе невідповідні для віку розвитку рівні активності та імпульсивності, а також порушену здатність зберігати увагу. Хворі діти і молодь відчувають труднощі з керуванням своєю життєдіяльністю для того, щоб відповідати встановленим нормам поведінки і, в результаті, часто не сприймаються дорослими й однолітками. Вони часто не можуть реалізувати свій потенціал, і у багатьох виникають супутні труднощі, такі як затримки в розвитку, специфічні проблеми з навчанням і інші емоційні і поведінкові розлади. Дані стани потенційно призводять до неуспішності, антисоціальної поведінки, правопорушення та підвищеного ризику дорожньо-транспортних пригод у підлітковому віці, зниження якості життя, може бути різкий вплив на сімейне життя.

На сьогоднішній день етіології ГР до кінця не встановлена, але всіма дослідниками визнається її багатофакторність. Виділяють три групи факторів, які можуть служити причинами розвитку синдрому:

- 1) медико біологічні (церебрально-органічні);
- 2) генетичні;
- 3) психосоціальні.

Серед головних причин виникнення *СДУГ* у дітей особливо виділяють наступні обставини:

- Нестача в організмі дитини певних гормонів;
- Перенесені травми і інфекційні захворювання;
- Хронічні захворювання матері під час вагітності;
- Будь-які захворювання у немовляти, що супроводжуються високою температурою і порушенням роботи мозку або нервової системи.

### ***Симптоми гіперактивності і дефіциту уваги у дітей***

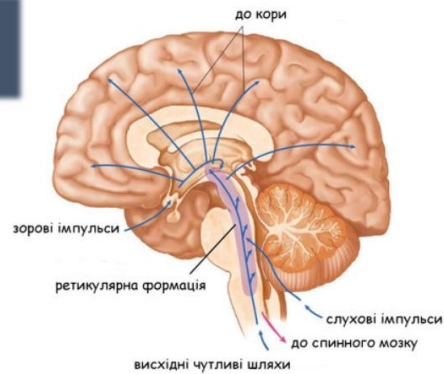
- Дефіцит уваги (труднощі в концентрації - дитина не здатна зосередитися на виконанні навіть простих завдань);
- Гіперактивність (дезорганізований, надмірний рівень активності);
- Імпульсивність (дитина майже завжди поступає необдуманно і ніколи не здатна пояснити, чому вона вчинила той або інший вчинок).

Найяскравіше симптоми *СДУГ* проявляються в дошкільному і шкільному віці дитини. У більшості країн світу синдром дефіциту уваги і гіперактивність, як офіційний медичний діагноз, не ставиться дітям молодше 6 років. Згідно керівництву із діагностики і статистики психічних розладів (*DSM-V*), вік дебюту *СДУГ* збільшено до 12 років.

Відповідно до сучасних уявлень, важливу роль в патогенезі *СДУГ* відіграє дисфункція нейромедіаторних систем мозку. Дослідження показали залученість всіх катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) в патогенез даного розладу. Недостатність активуючих впливів ретикулярної формації, ймовірно, пов'язана з дефіцитом норадреналіну. Неможливість адекватної обробки інформації призводить до того, що різні зорові, звукові, емоційні стимули стають для дитини надмірними, викликаючи занепокоєння, роздратування і агресивність.

## Ретикулярна формація

Функції:  
підтримує активність  
нервової системи



В ЦНС існує дві системи, що управляють увагою: передньомозкова (дофамінергічна) і задньомозкова (норадренергічна). Вважається, що дофамінергічна система забезпечує обробку інформації в префронтальній корі, яка відповідає за контроль імпульсів та рішення, а норадренергічна система посилює дію дофамінергічної.

## Будова головного мозку



Важливу роль у функціонуванні цих систем грають післясинаптичні  $\alpha 2$ -адренорецептори, які полегшують проведення нервових імпульсів, сприяють формуванню зв'язків між нейронами, забезпечуючи адекватну обробку інформації, що надходить. Порушення в роботі цих двох систем можуть призводити до зниження активності  $\alpha 2$ -адренорецепторів, внаслідок чого погіршуються саморегуляція афекту, мотивація і планування дій.

Криза 7-річного віку, під час якого активно формується мова, нерідко збігається з дебютом СДУГ. Саме в цей період спостерігається інтенсивний метаболізм глюкози в головному мозку, активно формується мова, на електроенцефалограмі (ЕЕГ) починає домінувати  $\alpha$ -ритм.

В ході досліджень динаміки розвитку і функціонального дозрівання структур головного мозку при СДУГ виявлені деякі особливості, більш виражені в правій півкулі. При нормальному розвитку префронтальні області досягають зрілості до 25 років, а у випадках СДУГ спостерігається 3-річна затримка «фронталізації». Префронтальні відділи кори у пацієнтів зі СДУГ не забезпечують необхідного контролю рухових функцій, що призводить до гіперактивності, причому раннє дозрівання первинної моторної кори посилює її прояви. При нормальному розвитку фронтальні відділи кори головного мозку забезпечують регуляцію активності лімбіко-ретикулярного комплексу, і як наслідок, пригнічують імпульсивність поведінки. Затримка дозрівання префронтальної відділів кори у дітей з СДУГ є передумовою до формування імпульсивності.





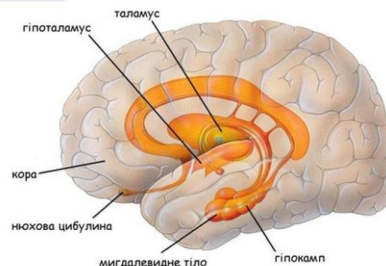
У пубертатний період статеві гормони взаємодіють з ГАМК-А (ГАМК-рецептори - група клітинних рецепторів, ендогенним агоністом яких є  $\gamma$ -аміномасляна кислота, головний гальмівний медіатор в нервовій системі) і NMDA-рецепторами (*рецептор* глутамату) лімбічної системи і збільшують емоційну нестабільність і імпульсивність.

### Лімбічна система

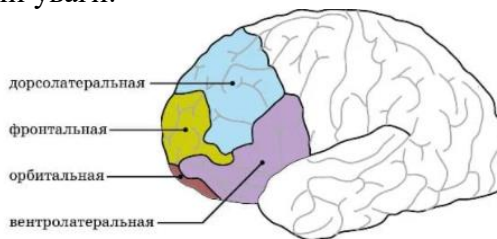
Лімбічна система - первісний мозок

#### Функції:

- через гіпоталамус регулює функції внутрішніх органів;
- формує мотивації, емоції, поведінку;
- грає роль у навчанні;
- нюхова функція;
- організація пам'яті і дослідницької діяльності



Затримка дозрівання тім'яної і дорсолатеральної префронтальної кори частково обумовлює порушення функцій уваги.



Встановлено, що при СДУГ спостерігається затримка мієлінізації, особливо зв'язків між тім'яними і лобовими областями. У випадках СДУГ також відзначається порушення атипових корково-підкіркових взаємодій.

При СДУГ виявлено достовірне зменшення товщини мозолистого тіла, причому в тих його частинах, які пов'язують лобові і тім'яні області півкуль головного мозку. Обговорюється можлива роль дисфункції мозочка в розвитку СДУГ, на користь чого свідчать характерні для дітей з СДУГ рухові порушення. Крім того, структури мозочка беруть участь в процесах перемикавання уваги, формування когнітивних функцій за рахунок зв'язків з тім'яною і префронтальною корою. Отримані дані вказували на атрофію ділянок черв'яка мозочка. При використанні функціональної МРТ був виявлений аномально низький рівень активності смугастого тіла, премоторної кори і передньої поясної кори.

При позитронно-емісійній томографії виявлялося зниження рівня загального і локального метаболізму глюкози в порівнянні з контрольною групою, причому найбільше зниження спостерігалось в премоторній і передній орбітофронтальній корі.