

Лекція № 13

Тема: Неврологічні прояви старіння

План

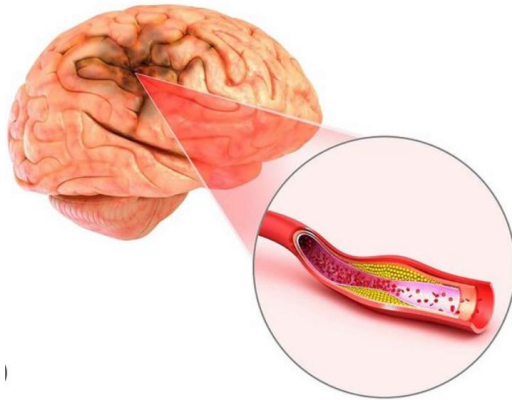
1. Патоморфологія старіння центральної нервової системи
2. Клінічні прояви старіння центральної нервової системи
3. Нейродегенеративні захворювання

1. Патоморфологія старіння центральної нервової системи

Процеси старіння характеризуються серією однопланових для всіх органів та систем **проявів**, які полягають у заміщенні активно діючих клітин **жирової та сполучної тканини** внаслідок порушення кровопостачання через атеросклеротичні та інволютивні процеси в серцево-судинній системі.

Атеросклероз — хронічне захворювання, що вражає переважно великі артеріальні судини; здебільшого спостерігається у людей похилого віку.

При цьому спостерігається ущільнення артеріальної стінки внаслідок розростання сполучної тканини через відкладання жовтої жирової речовини на внутрішній поверхні стінок артерій, утворенням «атеросклеротичних бляшок». Потік крові зменшується і збільшується кров'яний тиск, що може призвести до інфаркту міокарда, інсульту та деяких інших захворювань у середньому та літньому віці.

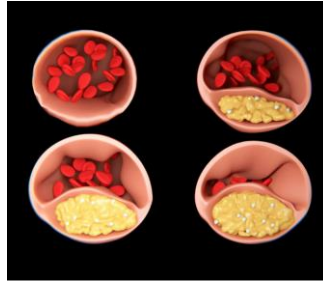


Розвиток атеросклерозу пов'язаний із загальними порушеннями обміну ліпідів; при цьому в крові протягом тривалого часу (або періодично) збільшується вміст холестеролу, особливо фракцій ліпопротеїнів низької щільності та дуже низької щільності. Це спричиняє відкладання холестерину та інших ліпідів у внутрішню оболонку стінок артерій з подальшою глибокою зміною їхньої будови.

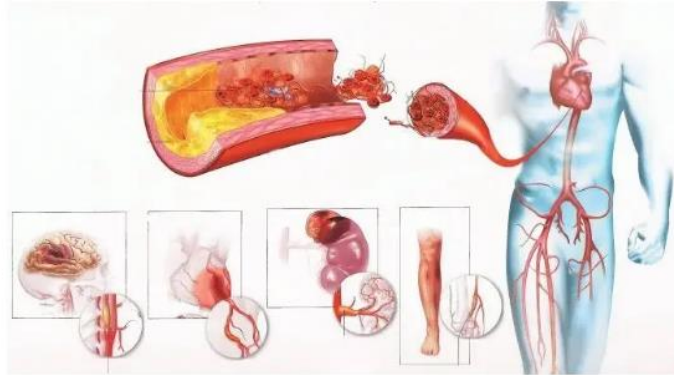


Внаслідок відкладання холестеролу у внутрішній шар артеріальної стінки на поверхні цієї кулі спочатку виникають поодинокі жовтуваті плями — атеросклеротичні бляшки. Кількість і розміри їх поступово збільшуються, одночасно в них відбувається розростання сполучної тканини, що призводить до ущільнення бляшок. В атеросклеротичних бляшках, що

довго існують, відбуваються процеси кальцифікації: відкладання солей кальцію, або «зwapнення» бляшок.



Особливо небезпечним такий процес є при атеросклеротичному ураженні клапанів серця. На пізніх стадіях атеросклерозу бляшки зливаються; потім вони розпадаються з утворенням кашкоподібної маси, яка надходить до просвіту артерії. На місці розпалися бляшок виникають атероматозні язви; на поверхні язв нерідко утворюються тромби (згустки крові).



Зміни стінок артерій нерідко призводять до звуження їхнього просвіту, а іноді до повної закупорки. Це відповідно позначається на кровообігу та спричинює недостатність кровопостачання аж до змертвіння певної ділянки тіла.

До найтяжчих наслідків призводить атеросклероз артерій головного мозку, коли кровоток значно зменшується. Нейрони надзвичайно чутливі до кисневого дефіциту, через це втрата активності нейронів є значною мірою результатом зменшення кровотоку.

З віком маса головного мозку людини знижується, відбувається зменшення кількості нейронів у корі мозку, підкіркових ядерних структурах та мозочку при одночасному збільшенні кількості гліальних клітин. Найбільш виражені атрофічні процеси в нейронах торкаються **лобової і нижньої скроневої ділянки кори** головного мозку. Насамперед гинуть нейрони, які займають полярне становище щодо функціональної активності, тобто. активно функціонуючі клітини та нейроцити, що не мають функціонального навантаження (прискорене зношування та атрофія спокою). Змінюється біохімія діяльності нейронів: знижується синтез та обмін нейромедіаторів, накопичуються проміжні метаболіти, токсини, що викликають множинні пошкодження ДНК, що призводить до накопичення мутацій та уповільнює перебіг репаративних процесів.

В результаті знижується електрична активність нейронів кори та порушується ефективність передачі нервових імпульсів, знижується ефективність мозкового метаболізму, спостерігається зниження концентрації дофаміну, серотоніну. На тлі гіперперфузії мозку відмічено **накопичення в ньому прозапальних сигнальних молекул** – фактора некрозу пухлини, прозапальних інтерлейкінів, що посилює процеси старіння мозку та стимулює клінічні прояви цього старіння.

Початкові прояви старіння з'являються у четверту декаду життя, в яку починається процес зменшення кількості нейронів. Проте зменшення кількості нервових клітин немає визначального впливу на прояви старіння. Більш важливим є стан функціональних зв'язків між

нейронами, які здійснюються завдяки нейротрансмітерам, які взаємодіють із відповідними рецепторами. Доведено, що у процесі нормального природного старіння відбувається послідовне роз'єднання регуляторних систем нейронів мозку. Насамперед це проявляється зміною сигнальних каскадів лише на рівні клітинного ядра, потім спостерігаються порушення структурно-функціональних властивостей синаптичних мембран та нарешті деградація клітини.

У людей похилого віку порушується сон, часто розвивається безсоння. Зниження якості сну призводить до виникнення постійного відчуття втоми та розбитості. Захворювання серцево-судинної системи провокує ослаблення пам'яті, виникнення запаморочень, головного болю, порушення функції вестибулярного апарату.

З віковими змінами центральної нервової системи пов'язані зміни психіки, поведінкові і емоційні реакції, порушення пам'яті, зниження розумової та фізичної працездатності, рухової активності, репродуктивної здатності і ін. Незважаючи на те, що динаміка основних процесів у центральній нервовій системі змінюється, часто зберігається високий рівень інтелектуальної діяльності, здатності до спілкування, концентрації уваги. Цьому сприяє довготривала підтримка інтелектуальної діяльності, що ґрунтується на багатому життєвому досвіді і дозволяє впоратися з широким колом проблем, які виникають в похилому і старечому віці.

При старінні більш ймовірними стають патологічні ситуації, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, інсульт.

2. Клінічні прояви старіння центральної нервової системи

В даний час відомо, що є ряд захворювань, розвиток яких можливий тільки в похилому та старечому віці, так звані вік-асоційовані захворювання, до яких з патології неврологічної групи відносять, перш за все, хвороба Альцгеймера та психічні сенільні розлади.

Разом з тим, патоморфологічні явища старіння можуть виникати при станах при яких біологічний вік людини випереджає паспортний. До таких станів відносять, наприклад, **хворобу Паркінсона**.

Клінічними проявами старіння центральної нервової системи будуть хронічні когнітивні розлади, запаморочення, нестійкість при ходьбі, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, порушення сну.

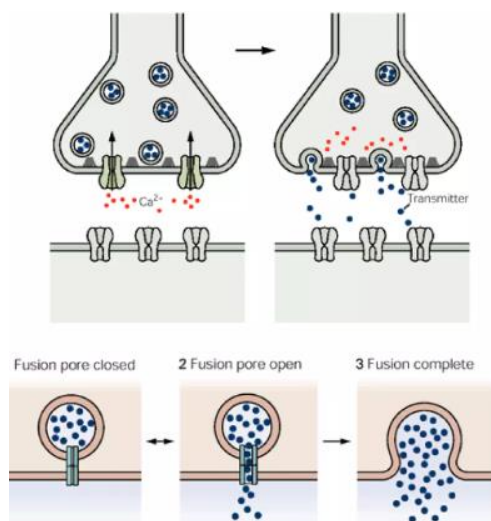
Нормальне старіння також супроводжується низкою симптомів, які дебютують, як правило, у віці 50-60 років. При цьому дещо знижується здатність до концентрації уваги та швидкість обробки інформації, розумова діяльність у похилому віці вимагає відносно більшого часу та зусиль. При нормальному старінні спостерігаються труднощі при отриманні слухомовної інформації, зорова інформація краще запам'ятовується та переробляється. Допомога при заучуванні та підказки при відтворенні суттєво збільшують обсяг запам'ятовування, що є суттєвим диференційно-діагностичним критерієм. За наявності патологічних процесів допомога при заучуванні та відтворенні, як правило, неефективна.

У цілому при природному старінні когнітивні функції істотно не страждають, а швидке прогресування когнітивних розладів є ознакою органічного ураження мозку.

3. Нейродегенеративні захворювання

У формуванні патологій ЦНС встановлено роль **збуджуючих** (глутамінова кислота) та **гальмівних амінокислот** (ГАМК, гліцин, таурин, β-аланін).

Збуджуючі амінокислоти знаходяться у всіх відділах ЦНС і взаємодіють з деякими рецепторами, внаслідок чого клітини деполяризуються і в них проникає Ca^{2+} .

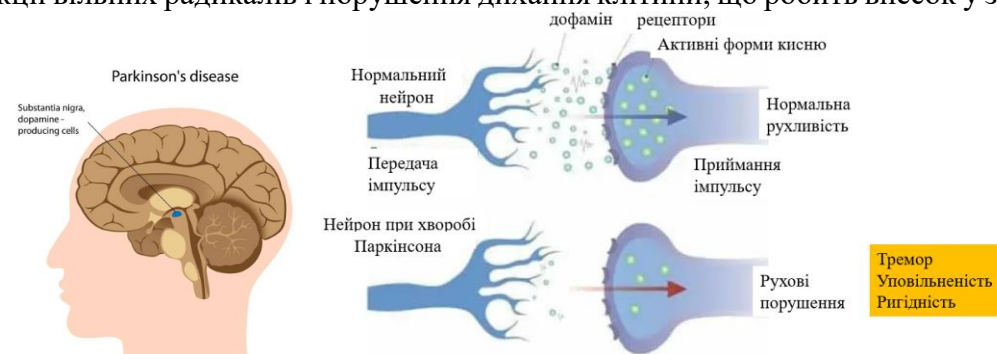


Зростання концентрації кальцію стимулює екзоцитоз – вивільнення в синаптичну щілину вмісту пресинаптичних пухирців. В результаті медіатор опиняється у синаптичній щілині

Інтенсивне надходження Ca^{2+} у клітину може бути причиною неконтрольованої продукції вільних радикалів та загибелі клітин. Такі події спостерігаються при різних неврологічних захворюваннях: інсульті, черепно-мозкових травмах, епілепсії, хвороби Альцгеймера, склерозу.

Токсична дія надлишку збуджуючих амінокислот зростає при порушенні енергетики нейронів і також залежить від ефективності функціонування механізмів зворотного захоплення нейромедіаторів і стану рецепторів збуджуючих амінокислот.

Наприклад, при хворобі Паркінсона відзначається недостатність активності комплексу I мітохондріального дихального ланцюга в чорній субстанції, що призводить до надлишкової продукції вільних радикалів і порушення дихання клітини, що робить внесок у загибель клітин.



Гальмівні амінокислоти

Постійність рівня ГАМК у тканині мозку істотна для діяльності ЦНС. У разі нормального функціонування в організмі вміст ГАМК у головному мозку стабільний. Підвищення чи зниження рівня цієї амінокислоти у мозку має компенсаторно-приспосувальний характер при кризових станах організму. Порушення балансу між системою ГАМК та іншими системами нейромедіаторів може стати причиною психічних розладів, що мають в основі порушення мембранного потенціалу нервових клітин, регуляції активності синапсів.

Амінокислоти можуть бути джерелом значного збудження кори великих півкуль, оскільки їх дисбаланс провокує зміни обміну в головному мозку. Показано, що зміна вмісту таурину в плазмі індукує дисбаланс пулу нейроактивних амінокислот та біогенних амінів у відділах головного мозку. Високі концентрації β -аланіну призводять до зниження виживання олігодендроцитів. Доведено роль гомоцистеїну в ініціації нейродегенеративних процесів.

Існують загальні патобіохімічні механізми порушення обміну гомоцистеїну, холестерину та мієліну. Неврологічні прояви гіпергомоцистеїнемії пов'язані з процесами демієлінізації ЦНС та периферичної нервової системи.

Типовим прикладом вибіркової загибелі нейронів головного мозку є генетично детерміноване порушення обміну дофаміну в стріатумі, хвостатому ядрі і особливо в чорній субстанції, що призводить до хвороби Паркінсона. Загибель фамінергічних нейронів здійснюється за механізмом апоптозу, стимульованого активними формами кисню. Показано, що у таких хворих має місце підвищення вмісту аргініну та оксиду азоту у плазмі крові. Вважають, що високий рівень аргініну та оксиду азоту є однією з причин, що викликають смерть клітин при хворобі Паркінсона.

При розсіяному склерозі збільшено вміст у СМР глутамату та аспартату, у плазмі глутаміну, аспарагіну та гліцину. Показано зв'язок цих біохімічних показників з характером неврологічних симптомів, їх тяжкістю та перебігом хвороби.

Хвороба Альцгеймера супроводжується прогресуючою дегенерацією нейрональних клітин. Розвиток хвороби зачіпає М-холінергічні структури кори (їх діяльність збуджується отрутою мухомора мускарином) та гіпокампу, супроводжується зниженням активності холінацетилтрансферази. Морфологічні зміни холінергічних нейронів виражаються в накопиченні так званих сенільних бляшок та нейрофібрилярних утворень у ділянці нервових закінчень. Природа цих структур пов'язана з порушенням мембранного білка, що складається з 695-770 амінокислотних залишків і є попередником β -амілоїду (β -APP). У нормальних умовах цей білок бере участь у формуванні міжнейронних контактів і залучається до процесів консолідації пам'яті. При хворобі Альцгеймера його обмін порушується, внаслідок чого утворюється потенційно токсичний пептид, що складається з 42 залишків амінокислот – β -амілоїд (β -A). Він ініціює утворення нейрофібрилярних структур, що порушують нормальну роботу міжсинаптичних контактів.

Нестача вітамінів B12, B6 та фолієвої кислоти збільшує концентрацію в крові гомоцистеїнової амінокислоти, яка поряд з високим рівнем гомоцистеїну підвищує ризик захворювання на хворобу Альцгеймера. При даній патології вміст D-аланіну в сірій речовині головного мозку приблизно в 2,2 рази вищий, ніж у здорових людей. У СМР також відзначено підвищення вільних D-аспартату та D-серину, як і загальної кількості D-амінокислот. *Гомоцистеїн* є біогуморальним маркером деменції людей геріатричної групи.

Одним з найбільш часто зустрічаються вікових захворювань вважають **ішемічні ушкодження головного мозку**, що є результатом гострого порушення кровообігу. Вони виникають як результат нездатності судин до швидкої адаптації при підвищених фізичних навантаженнях. Психічний стрес також є фактором, що провокує.

Гострі порушення кровообігу призводять до появи трьох важливих факторів, що викликають ішемічне пошкодження тканини – гіпоксії, гіпоглікемії та ацидозу. Ці фактори є взаємопов'язаними – закупорка судин призводить до порушення постачання глюкозою та киснем, в результаті енергетичний метаболізм обмежується лише анаеробними процесами, що викликають накопичення кислих продуктів, усунення яких із тканин утруднено. Порушення обміну в зоні ушкодження мають системний характер і, зберігаючись тривалий час, призводять до незворотних ушкоджень. У цих умовах в області пошкодження індукується масова загибель клітин, що протікає як шляхом апоптозу, так і шляхом некрозу. Характер функціональних порушень визначається областю, у якій виникає ушкодження.

Порушення мозкового кровообігу викликають глибокі зміни метаболізму нервових і гліальних клітин, що виражаються в порушеннях вивільнення та зворотного захоплення медіатора, некерованому зростанні концентрації іонізованого кальцію в клітинах, активації цілого ряду ферментів, що руйнують макромолекули клітин. На початку патологічного процесу має місце некротична загибель клітин, апоптоз проявляється як відстрочена загибель.

Ушкодження торкаються як нейрональних, так і гліальних клітин, в результаті нервова тканина позбавляється захисту з боку астроцитів.

З віком має місце так зване фізіологічне старіння, яке є результатом накопичення різних помилок метаболізму внаслідок посилюваного дисбалансу в обміні активних форм кисню (АФК) і все більшого ступеня окисного стресу. Окислювальний стрес є одним із факторів накопичення вікових змін метаболізму, у тому числі і в мозку.