

експозицією тварин в двох різних термічних режимах по 4 години в день 5 разів на тиждень. Тварини були розподілені на 4 групи по 6 у кожній. Тваринам 1-ї групи було введено НБ і МТБЕ у сполученні зі зниженою температурою ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$). Тварини 2-ї групи піддавалися ізольованій дії тільки зниженої температури $4\pm 2^{\circ}\text{C}$, тобто були контролем по відношенню до тварин 1-ї групи. Тваринам 3-ї вводили НБ та МТБЕ при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$. Тварини 4-ї групи служили контролем при температурі повітря $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

З метою вирішення завдань дослідження оцінка функціонального стану центральної нервової системи проводилася по критерію величини сумаційно-порогового показника (СПП).

Основні результати роботи. Аналіз результатів дослідження дозволив визначити, що дія НБ в обох серіях досліду (в умовах сполученої дії зі зниженою температурою та в умовах температурного комфорту) призводить до зміни функціонального стану ЦНС. Зменшення здатності до сумації підпорогових імпульсів встановлено за критерієм збільшення величини СПП як в умовах холодного стресу, так і в термонеутральной зоні, що відображає переважання в ЦНС процесів гальмування. При порівнянні двох дослідних груп показник СПП статистично достовірно вище був у тварин, що піддавалися дії НБ в умовах холодного стресу порівняно з тваринами, що піддавалися дії НБ в умовах температурного комфорту, ($P < 0,05$). Для обох серій досліду дія МТБЕ призводить до змін функціонального стану ЦНС. В умовах холодного стресу МТБЕ призводить, перш за все, до зменшення сумаційної здатності ЦНС, про що свідчить збільшення величини сумаційно-порогового показника (СПП), що відображає процеси гальмування в ЦНС. В умовах же температурного комфорту стан ЦНС характеризується, навпаки, збільшенням її сумаційної здібності, про що свідчить зменшення величини СПП, відображуючи процеси збудження в ЦНС.

Висновки. Отримані результати ілюструють те, що в умовах сполученої дії зі зниженою температурою НБ та МТБЕ призводять до більш значних зрушень функціонального стану ЦНС (за критерієм СПП). Беручи до уваги першочергову роль нервової системи в організмі, розробка заходів профілактики токсичної дії НБ та МТБЕ є необхідною.

МИЕЛИН

Черемская Д.Я., Ткаченко А.С., ХНМУ, кафедра биохимия

Мозг содержит уникальные мембранные структуры – миелиновые оболочки, которые имеют самое высокое содержание липидов, по сравнению с другими тканями или субклеточными структурами.

Миелин — вещество, образующее миелиновую оболочку нервных волокон.

Миелиновая оболочка — электроизолирующая оболочка, покрывающая аксоны многих нейронов. Миелиновую оболочку образуют глиальные клетки: в периферической нервной системе — Шванновские клетки, в центральной нервной системе — олигодендроциты. Миелиновая оболочка формируется из плоского выроста тела глиальной клетки, многократно оборачивающего аксон подобно изоляционной ленте. Цитоплазма в выросте практически отсутствует, в результате чего миелиновая оболочка представляет собой, по сути, множество слоёв клеточной мембраны.

Химический состав миелина

Миелин довольно дегидратированная структура, в нем около 40% воды (немиелиновая часть белого вещества содержит 80% воды). Твердый остаток миелина в среднем содержит 70—80% липидов и 20—30% белка. Липиды миелина ЦНС содержат 25—28% холестерина, 27—30% галактосфинголипидов, 40—45% фосфолипидов.

Специфическими компонентами миелина являются цереброзиды, сульфатиды и протеолипидный белок, сфингомиелин и плазмалогены — преимущественные компоненты миелина; холестерин и фосфатидилсерин являются, основными миелиновыми липидами; фосфатидилхолин — немиелиновый липид.

Для миелина характерен очень низкий уровень ганглиозидов, они составляют 40—50 мкг N-ацетилнейраминовой кислоты на 100 мг миелина (около 0,15% от общих липидов). Из-за незначительных количеств ганглиозидов в миелине их используют как индикатор чистоты миелина. Качественный состав ганглиозидов миелина отличен от ганглиозидов целого мозга.

В миелине ЦНС человека обнаружен другой ганглиозид — G7-сиалилгалактозилцерамид, который также специфичен миелину. Жирокислотный состав этого ганглиозида подобен галактозилцерамиду миелина, содержащему преимущественно длинноцепочечные нормальные и оксикислоты.

В миелине сосредоточено 94% плазмалогенов от общего количества их в целом мозгу, в результате чего длинноцепочечные жирные кислоты миелина характеризуются очень высокой пропорцией альдегидов, они составляют около 1/6 от общих жирных кислот миелина.

В составе миелина мыши был обнаружен новый класс нейролипидов — алканы, содержащие от 21 до 35 углеродных атомов, с приблизительно равным количеством гомологов с четным и нечетным числом углеродных атомов. В очищенном миелине их содержание составляет 7 мг/г сухого веса, а в миелине мутантных мышей *quakiug* с дефектом образования миелина — только 2 мг/г сухого веса. Эти же мутанты имеют очень низкий уровень длинноцепочечных жирных кислот. Предполагают, что алканы — абсолютно гидрофобные вещества — могут играть большую роль в определении физико-химических свойств миелина.

Ионов Na^+ в миелине столько, что он может связать 4% липидного фосфора, а ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} достаточно, чтобы связать соответственно 2 и 12% липидного фосфора. Установлено, что примерно 25% кальция связано с липидными компонентами миелина, а 75% — с нелипидной частью миелина. Точно определить содержание ионов в миелине трудно, поскольку при выделении миелина происходит потеря ионов, поэтому приведенные выше значения несколько занижены.

Белки миелина нерастворимы в воде, за исключением «основного» белка, но они растворимы в феноле, уксусной кислоте, в буферах, содержащих додецилсульфат натрия. В миелине обнаружено три класса белков: классический протеолипид Фолча, который составляет 30-50%; кислоторастворимый белок — протеолипид составляющий 20%; «основной» белок, проявляющий энцефалитогенные свойства и составляющий 30—35%. В составе миелина был обнаружен еще один протеолипид, который Агравалом был обозначен ДМ-20, и, кроме того, миелин содержит 15—20 различных высокомолекулярных белков. Как

правило, миелин периферической нервной системы имеет более высокое отношение липид/белок, чем миелин центральной нервной системы, и содержит мало протеолипидного белка.

Существование химической гетерогенности как липидного, так и белкового состава миелина позволяет предположить, что олигодендроциты и шванновские клетки в разных отделах центральной и периферической нервной системы способны формировать различные молекулярные типы миелина, отличающиеся не только молекулярной архитектурой, но и функциональными и иммунохимическими свойствами.

Для миелина характерна крайне малая ферментативная активность, за исключением нескольких ферментов. Например, в миелине присутствует аденозин-2,3-циклическая нуклеотид-3-фосфогидролаза которая считается маркерным ферментом миелина. Увеличение активности этого фермента происходит параллельно процессу миелинизации, низкий уровень его активности обнаружен у двух мутантных линий мышей *quaking* и *jumpy*, характеризующихся нарушением процесса миелинизации.

Белки миелина обладают низкой скоростью обмена. Так, период полураспада общих белков мозга 6 дней, а период полураспада белков миелина 14 дней, но, несмотря на это, около 50% белков миелина имеют значительную метаболическую активность. О металлопротеинах миелина известно немного. Установлено, например, что при дефиците меди в мозгу наблюдается острая недостаточность миелина.

Структура мембраны миелина

Финеан предложил модель строения холестерии-фосфолипидного комплекса, согласно которой полярный конец молекулы фосфолипида загибается на конце в виде трости, к крючку которой (азотистому основанию) присоединяется за счет водородной связи ОН-группы молекула холестерина, заполняющая собой вторую ветвь структуры. В двойном липидном слое миелина эти холестерин-фосфолипидные комплексы чередуются с радиально расположенными молекулами цереброзидов. Эта модель, объясняя присутствие больших количеств холестерина в миелине, позволила выдвинуть концепцию упорядоченного расположения липидов.

Ванденхейвел предложил стереомодель липидного слоя миелина, которая объясняет расположение в миелине цереброзидов и сульфатидов, содержащих длинноцепочечные жирные кислоты. В этом случае два противоположно ориентированных сфинголипид-холестериновых комплекса располагаются таким образом, что длинноцепочечные углеводородные хвосты как бы проникают между молекулами липидов противоположного слоя, напоминая переплетенные пальцы. При этом хвостовой конец C24 насыщенной жирной кислоты располагается под углеводородным хвостом холестерина противоположного слоя. Если кислота C24 ненасыщенная, то конец ее цепи изогнут и не лежит под холестерином, а упирается в него своей изогнутой частью.

Таким образом, присутствие в миелине цереброзидов и сульфатидов придает более высокую степень стабильности всей мембранной структуре как и в направлении по окружности за счет взаимодействия длинных цепей жирных кислот между собой, так и в радиальном направлении при их Вандерваальсовом взаимодействии с холестерином противоположного слоя.

Структурная стабильность миелина зависит не только от прочности связей между молекулами липидов, но и от силы взаимодействия их с белками. Главная роль принадлежит ионному взаимодействию между фосфорильными или основными группами фосфолипидов с катионными или анионными группами белка. Поскольку при физиологических значениях рН все фосфолипиды либо находятся в состоянии цвиттерионов, либо несут больший или меньший отрицательный заряд (например, полифосфоинозитиды), то образуются прочные солеобразные соединения, преимущественно с основными белками миелина, поддерживающие прочность миелина в радиальном направлении. Силы, фиксирующие структуру миелина по окружности, зависят не только от межмолекулярного взаимодействия параллельных углеводородных цепей липидов, но и от свойств белков, степени их гидратации и способности к гидрофобному взаимодействию с липидными слоями. Присутствие небольших количеств воды в миелине обеспечивает наличие водородных связей. Упрочению структуры всей мембранной единицы миелина способствует также электростатическое взаимодействие между отрицательно заряженными группами двух различных молекул липидов или белков с двухвалентными катионами (например, с ионами Ca^{2+}), которые образуют мосты между анионными группами фосфолипидов и белков путем образования тройных комплексов.