

УДК 591.481:599.323.4

С.С.Ткачук,

О.В.Ткачук,

В.Ф.Мислицький

МЕХАНІЗМИ СТАРІННЯ МОЗКУ ЯК
ОСНОВА ВІКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: головний мозок,
старіння, нейродегенеративні
процеси.

Резюме. Проаналізовано сучасні погляди на механізми старіння мозку та їх взаємозв'язок із віковою дисфункцією центральної нервової системи.

Старіння супроводжується прогресуючими змінами ефективності фізіологічних функцій та підвищенням чутливості до дії несприятливих чинників [1, 2]. Однією з найбільш драматичних ланок у ланцюзі морфофункціональних змін, якими супроводжується старіння організму, є старіння мозку, яке часто випереджає соматичні прояви цього процесу [3, 4]. Першими ознаками старіння мозку, які можуть виникати вже після 30 років, є зниження кількості нервових клітин, мозкового кровотоку, маси мозку, зростання величини вільного простору між кістками черепа і мозком [5]. Однак це ще не є визначальним у дисфункції ЦНС. Більш загрозливим є порушення функціональних зв'язків між нейронами через зміни вмісту нейротрансмітерів та чутливості до них рецепторів, що роз'єднує регуляторні системи нейронів, порушує інтегративні функції мозку, знижує пам'ять, толерантність до раніше звичних навантажень, швидкість реакцій [6-8]. Ці розлади розпочинаються зі змін сигнальних каскадів ядер нейронів із подальшими структурно-функціональними порушеннями в синаптичних мембранах, їх деградацією і когнітивними змінами, що призводить до розвитку сенільної деменції, провідною причиною якої є хвороба Альцгеймера. Другою за частотою причиною виникнення деменції стають повторні інфаркти мозку [3, 9, 10].

Важлива роль у вікових порушеннях пам'яті та інтегративної діяльності ЦНС належить гліальним клітинам, завдяки їх здатності контролювати вміст медіаторів і нейромодуляторів і, тим самим, впливати на синаптичну передачу [11,12]. Порушення нормальних взаємовідносин нейронів і глії супроводжуються зниженням пам'яті, здатності до навантажень, концентрації уваги та швидкості обробки інформації [13]. У свою чергу, функціональний стан гліальних клітин значною мірою визначається кальцієвим гомеостазом нейронів, від якого залежить реакція на нейротрансмітери [14].

Минуло близько двох десятиліть із того часу, коли вперше була запропонована "кальцієва гіпотеза старіння". Вона виникла у зв'язку з тим, що клітинні механізми, які беруть участь у кальцієвому гомеостазі, відіграють також важливу роль у процесах старіння і нейродегенерації. В основу кальцієвої гіпотези старіння покладено два основних моменти. Перший - це те, що різниця між старінням і нейродегенеративними захворюваннями є суто кількісною; другий - те, що внутрішньоклітинні Ca^{2+} -опосередковані сигнали є одними з найбільш важливих у широкому діапазоні клітинних процесів трансдукції [15]. Прикладом стала концепція участі Ca^{2+} в механізмах загибелі нейронів у процесі ексайтотоксичності [16, 17]. Безперечно, що внутрішньоклітинні Ca^{2+} -опосередковані сигнали та механізми, що їх регулюють, відіграють центральну роль у фізіології нейронів, здійсненні зв'язків із низкою інших процесів. Відкриття цих механізмів тривалий час було основним аргументом прибічників даної теорії старіння.

Дослідження на тваринах показали, що вікові зміни функціональних і біохімічних характеристик кіркових процесів, які можуть лежати в основі помірних когнітивних порушень, пов'язані не з масовою загибеллю нейронів, а зі значною кількісною реструктуризацією синапсів [3, 4, 18], порушенням регуляції функціонування каналів Ca^{2+} через такі активатори, як циклічні нуклеотиди або арахідонати. Вікові зміни кальцієвих каналів є неоднорідними і залежать від їх типу. Вплив старіння на потенціалзалежні Ca^{2+} -канали детально вивчено в гіпокампі, зокрема пірамідних нейронах поля CA1, і кіркових нейронах базального відділу переднього мозку. Встановлено, що з віком тут зростає тривалість слідової гіперполяризації Ca^{2+} -залежних каналів, збільшується число їх L-типу [19, 20].

Глутамат-керовані канали надходження Ca^{2+} активуються через NMDA і AMPA типи рецеп-

торів [21, 22]. Існує значна кількість доказів причетності NMDA-рецепторів до двох функцій, які страждають під час процесу старіння. Перша - це синаптична пластичність і пам'ять, особливо в гіпокампі, друга - ексайтотоксичність у ЦНС. Встановлено, що старіння знижує ефективність NMDA-опосередкованої сигналізації [23] через зменшення числа сайтів NMDA-рецепторів без зміни спорідненості рецептора до глутамату. Із віком відбувається зниження експресії субодиниці мРНК NR2B білка, у той час як експресія субодиниці NR2A не змінюється [24]. Існують також електрофізіологічні підтвердження вікового зниження реагування NMDA в мозку старих щурів та кішок [21]. Є й інша точка зору, яка стверджує, що вікове зниження загальної NMDA-опосередкованої реакції в полі CA1 гіпокампа щурів пов'язане зі зменшенням потужності вхідних сигналів до цих рецепторів, а не з їх властивостями [22].

Глутаматні рецептори AMPA-типу можуть бути гомо- або гетеромерними. В останньому випадку вони складаються з субодиниць GluR1-GluR4. Більшість глутаматних рецепторів AMPA-типу в центральній нервовій системі мають хорошу проникність для одновалентних іонів - Na та K, однак AMPA-рецептори, які складаються з комбінації GluR1, GluR2, та/або GluR4, проникні для Ca²⁺ і Zn²⁺ та є потенціалзалежними [25]. Особливо важливу роль у проникності для Ca²⁺ відіграє GluR2-субодиниця. Незважаючи на низьку проникність для Ca²⁺, опосередковану AMPA-типом рецепторів, у більшості відділів ЦНС, у гіпокампі і корі головного мозку [26] виявлена значна кількість нейронів з високою проникністю для Ca²⁺. Вікові зміни функціонування цього типу рецепторів менш суттєві, однак є кілька ділянок мозку, для яких існує тісна кореляція між змінами з віком когнітивних тестів і щільністю AMPA-рецепторів [22]. Існують експериментальні підтвердження, що старіння мозку супроводжується помітним зниженням експресії саме GluR2-субодиниці AMPA-рецепторів, а також субодиниці NMDA-R1 [25].

Важливими аспектами кальцієвого гомеостазу клітини, що зазнають вікових змін, є механізми екструзії кальцію в позаклітинний простір. В основному, цей процес забезпечує Ca²⁺-АТФаза к активність, так й експресія в препаратах синапсом істотно знижуються при старінні в щурів ліній зі звичайною та подовженою тривалістю життя (Фішер-344 та Fisher344/BNF1) [24]. Функціональні зниження її активності пояснюють гальмівною дією вільних радикалів на Ca²⁺-АТФазу [27] або на кальмодулін, який активує, у Ca²⁺-зв'язаній

формі, даний фермент [26]. В адренергічних нейронах у процесі старіння порушується також діяльність ендоплазматичної Ca²⁺-АТФази яка опосередковує повторне поглинання іону в ендоплазматичний ретикулум [28].

Важливу роль у клітинному гомеостазі Ca²⁺ відіграють зв'язуючі білки. Їх розчинність створює для них високий ступінь мобільності й дозволяє взаємодіяти з Ca²⁺ в різних місцях, і, отже, формувати кальцієві сигнали. Кальційзв'язуючі білки розділені на функціональні групи. Перша, представлена головним чином кальмодуліном, діє як - чутливий механізм, що переводить градуальні коливання після стимуляції клітин в градуальні реакції, ініційовані зв'язуванням цих білків із різними кальційчутливими ферментами-мішенями [29]. Один із цих білків, кальсенілін, може мати тісне відношення до нейродегенеративних процесів, тому що поряд з іншими ефектами, він може впливати на процесинг пресинапсів і регулювати процесинг білка-попередника амілоїду, беручи участь у патолофізіології хвороби Альцгеймера [30, 31].

Інші функціональні категорії, представлені такими білками, як парвальбумін, кальбіндин і кальретинін, є буферами. Ці білки досить поширені в ЦНС, більше в гальмівних ГАМК-ергічних інтернейронах, кожен тип яких характеризується переважанням певної форми кальційзв'язуючого білка, і пов'язані з конкретною сукупністю нейротрансмітерів, маркерів клітинної поверхні і рецепторів [32]. Вони можуть суттєво впливати на активність нейронів, починаючи від формування сигналу Ca²⁺ в пресинаптичних локусах або на постсинаптичному рівні, тим самим ініціюючи передачу інформації в нейронних мережах і модулюючи вразливість нейронів [29]. Показані нейропротекторні ефекти кальційзв'язуючих білків. Наприклад, у первинній культурі гіпокампа, у нейронах, здатних експресувати кальбіндин, більш ефективно відновлюється рівень Ca²⁺ після стимуляції [33], тоді як для нейронів кори цю захисну роль відіграє кальретинін [34]. Кальбіндин може захистити нейрони від окисного стресу й апоптозу, парвальбумін підвищує виживання нейронів після травми. Імуноцитохімічні визначення кальбіндину і парвальбуміну показали, що при старінні в гіпокампі кролів зменшується число кальбіндинпозитивних нейронів та змінюється субклітинний розподіл парвальбуміну [32]. У корі великого мозку людини також виявлено суттєве зменшення з віком кальбіндин- та кальретинінпозитивних нейронів [33]. У той же час, існують дослідження, які свідчать, що кількість кальбіндинпозитивних ней-

ронів у корі скроневої частки з віком збільшується [35].

Інформація про вікові зміни функції та діяльність депо Ca^{2+} в ендоплазматичному ретикулумі досить обмежена, однак є публікації, де вказується на зменшення при старінні мозку запасів кальцію в ендоплазматичному ретикулумі нейронів мозочка, базальних нейронів переднього мозку, але не в культурі нейронів гіпокампа [26]. Є кілька механізмів, які можуть пояснити зменшення розміру кофеїн-чутливих депо Ca^{2+} , у тому числі зниження ефективності механізмів зворотного захоплення іону за допомогою насосів Ca^{2+} -АТФази або збільшення витоку Ca^{2+} . Встановлено, що при старінні базальних нейронів переднього мозку швидкість спонтанного виснаження (наприклад, витоку) не змінюється, але знижується ефективність завантаження ендоплазматичного ретикулуму [36]. У культурі нейронів гіпокампа, навпаки, глутамат-опосередкована стимуляція відповіді Ca^{2+} свідчить про підвищення його витоку [19]. Цей факт щодо регуляції запасів Ca^{2+} в ендоплазматичному ретикулумі є дуже важливим для оцінки функціональних відмінностей між нормальним фізіологічним старінням і нейродегенеративними процесами, зокрема, хворобою Альцгеймера, для якої характерні значні зміни Ca^{2+} в ендоплазматичному ретикулумі [17]. Обидві патогенетичні ознаки хвороби Альцгеймера (тобто, фрагменти білка β -амілоїда, пресенілінів) пов'язані зі змінами в гомеостазі Ca^{2+} [17, 30, 37], що демонструє відмінності між нормальним старінням і хворобою Альцгеймера. У першому випадку гомеостаз іонів кальцію ендоплазматичного ретикулуму має тенденцію до зменшення їх запасів у депо, а в моделі хвороби Альцгеймера ендоплазматичний ретикулум переповнений і утворення основних характерних для даної хвороби білків супроводжуються порушенням гомеостазу Ca^{2+} .

У числі важливих механізмів, які лежать в основі нормального старіння мозку та пов'язаних зі старінням нейродегенеративних процесів, є зміни в мітохондріях [38, 39]. Мітохондріальна дисфункція при старінні мозку дала початок "мітохондріальній" теорії старіння. Показана роль мітохондрій в якості регуляторів режимів загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу [40], але при нормальному старінні нейронів клітинна смерть і роль апоптозу в мозку відносно невелика, на відміну від такої при нейродегенеративних захворюваннях [4, 20, 41]. Набагато важливішим для процесу клітинного старіння є роль мітохондрій в якості основного місця продукції енергії в нейронах і джерела АФК та азоту, зв'язаного з метабо-

лізмом клітини [39]. Крім того, мітохондрії, завдяки здатності депонувати або виділяти Ca^{2+} , можуть мати значний вплив на сигнали, опосередковані цими іонами [42].

Головна причина здатності мітохондрій до поглинання Ca^{2+} - високий рівень мітохондріального мембранного потенціалу (-180 мВ), породжений діяльністю електронних транспортерів у дихальному ланцюзі [37]. Транспорт Ca^{2+} здійснюється уніпортером - білковим каналом [43], що має високу спорідненість до іонів кальцію і є непроникним для K^+ і Mg^{2+} . Однією з дуже важливих особливостей мітохондріального поглинання Ca^{2+} є величезний потенціал цього депо, завдяки спільному накопиченню фосфату з Ca^{2+} у формі осмотично неактивного сольового комплексу. У мітохондріях, інкубованих у фізіологічному розчині, концентрація Ca^{2+} може досягати близько 100 Мм (тобто, в 50 разів більше, ніж його позаклітинна концентрація), при збереженні нормальних метаболічних показників [44]. Інші дослідження показали що накопичення Ca^{2+} в мітохондріях відбувається на тлі стабільних рівнів вільного кальцію в мітохондріальному матриксі [45]. Це забезпечення жорсткого контролю мітохондріального кальцію має два аспекти: помірне його збільшення активує важливі мітохондріальні ферменти (піруват-, ізоцитрат- і 2-оксоглутарат-дегідрогенази), які беруть участь у циклі Кребсу. Подальше зростання редукції NADH/NAD системи буде посилювати транспорт електронів і збільшення запасів АТФ - "метаболічне спряження" [46]. З іншого боку, значний приріст Ca^{2+} у мітохондріях активує, поряд з іншими факторами, мітохондріальні пори, що призводить до катастрофічних наслідків для мітохондрій, раннім індикатором яких є мітохондріальний набряк [47]. Отже, модулювати нейронні функції може не тільки поглинання Ca^{2+} , але й його мітохондріальне звільнення [48].

На сьогоднішній день практично немає інформації про вплив старіння на біохімічні властивості мітохондріальних транспортерів Ca^{2+} , які забезпечують поглинання або звільнення, і це може стати перспективним напрямком майбутніх досліджень як нормального старіння, так і різних нейродегенеративних станів. Однак, добре відомі інші зміни мітохондріального статусу, які з віком впливають на мітохондріальний гомеостаз Ca^{2+} . Визнаним фактом є хронічні зміни мітохондріального мембранного потенціалу, який прогресує з віком і полягає в постійній деполяризації [37, 49, 50]. Аналіз метаболічного контролю показав, що відповідно цьому, в старому мозку має місце підвищений мітохондріальний витік протонів [49]. Ці

зміни мітохондріального потенціалу призводять до зниження потенціалзалежного мітохондріального поглинання Ca^{2+} [51].

Серед найбільш поширених теорій старіння важливе місце належить "вільнорадикальній теорії", яка тісно пов'язана з мітохондріальною [3, 4, 18, 53]. Постійно зростає кількість робіт, які демонструють, що накопичення пошкоджених вільними радикалами ДНК, ліпідів і білків асоціюється з віковими порушеннями функціонального стану мозку [54, 55]. У процесі старіння мозку, як і при нейродегенеративних захворюваннях, зменшується потужність антиоксидантного захисту, що збільшує уразливість мозку до окисного стресу та посилює шкідливі його наслідки [4, 18, 56].

Вважається, що при старінні зростає кількість вільних радикалів мітохондріального походження, що стає основною причиною пошкодження мітохондріальної ДНК (мтДНК). Про це свідчать результати досліджень вмісту біомаркерів окисного пошкодження ДНК, зокрема, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) - його рівень у мтДНК старого мозку підвищений [57]. Високий рівень 8-OHdG виявлено в ядерній ДНК (ядДНК) і в мтДНК після смерті мозку старих суб'єктів [58]. За деякими даними, вікове збільшення окисного пошкодження мтДНК у мозку гризунів більш суттєве, ніж окисне ушкодження ядерної ДНК [59]. У головному мозку людини і в печінці щурів окисне пошкодження мітохондріальної ДНК більш, ніж у 10 разів перевищує ступінь пошкодження ядерної ДНК відповідних органів [23, 58]. Вважають, що особливо висока сприйнятливність до окисних пошкоджень саме мтДНК пояснюється відсутністю репаративних механізмів мтДНК, захисту від гістонів білків, а також близькістю розташування мтДНК до внутрішньої мембрани мітохондрій, тобто, до місця утворення АФК. Прибічники мітохондріальної вільнорадикальної теорії старіння вбачають підтвердження своїх поглядів у зворотній кореляції між рівнями окисного пошкодження мтДНК в серці і мозку та максимальною тривалістю життя [60]. Такий зв'язок відсутній для ядерної ДНК. Пошкодження мтДНК часто супроводжується частішими мутаціями і делеціями ДНК [61]. Показано, що мутації мітохондріальної ДНК окисного походження з віком накопичуються в постмітотичних тканинах, зокрема, в мозку. На користь цієї теорії свідчить і те, що високий рівень мутацій мтДНК має місце при низці нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із віком: при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона [30, 62, 63].

Значних змін при старінні мозку зазнає склад

жирних кислот у клітинах мозку: збільшення рівня мононенасичених жирних кислот і зниження поліненасичених, таких як арахідонова, яка є дуже чутливою до атаки вільних радикалів. Як один із наслідків окиснювального виснаження вмісту арахідонової кислоти розглядають порушення когнітивних функцій, виявлене в старих щурів на підставі кореляції між її концентрацією та довготривалою потенціалізацією [64, 65].

Існує ряд експериментальних підтверджень підвищеного вмісту малонового альдегіду в старому мозку собак і гризунів [3, 4, 66, 67]. Особливо високий вміст цього високореактивного альдегіду знайдено в гіпокампі, мозочку та новій корі. Його зростання індукує пошкодження ДНК шляхом взаємодії з парними амінокислотами білків, що руйнує ДНК.

Перекисне окиснення лінолевої кислоти здійснюється 4-гідрокси-2-ноненалем, який будучи стабільною сполукою може мігрувати і реалізувати пошкоджувальний вплив на відстані від місця утворення. Ця сполука є небезпечною для білкових молекул завдяки здатності утворювати ковалентні зв'язки з гістидином, лізином і залишками цистеїну в білках, що призводить до їх окиснювальної модифікації [68]. Білки, модифіковані гідроксिनореналем, знайдено в сенильних бляшках старих собак [55]. Підвищені рівні цього продукту окиснення лінолевої кислоти виявлені у хворих на хворобу Альцгеймера та Паркінсона [69, 70]. Отже, посилення ПОЛ у даному випадку стає причиною окислативного пошкодження білків [71, 72]. Більшість дослідників стану окиснювальної модифікації білків при старінні мозку виявили їх накопичення в різних його структурах. Із віком зростає окиснювальна модифікація мітохондріальних білків, про що свідчить зростання вмісту карбонільних груп білків у мітохондріях кори головного мозку старої людини [73]. Поряд з інтенсифікацією ПОЛ, окиснювальну модифікацію білків вважають однією з причин поступового зниження рівня фізіологічного функціонування старіючого мозку. Накопичення продуктів окиснювальної модифікації білків виявлено в гіпокампі старих щурів з погіршенням пам'яті, у корі лобової та потиличної часток старої людини і щурів [71, 72, 74]. Недавнім надбанням протеоміки стало виявлення специфічних білків, які зазнають окисної модифікації у хворих на хворобу Альцгеймера [75].

Виходячи з теорії активації окислативного стресу в старіючому мозку, логічно було б очікувати, що тривалість життя може бути підвищена за рахунок збільшення антиоксидантного захисту. Однак спроби піти по такому шляху дали супе-

речливі результати. По-перше, існують дослідження, які свідчать, що рівень ендогенних антиоксидантних ферментів у мозку та інших тканинах не завжди зменшується в процесі старіння [76, 77]. При експериментальному збільшенні рівня антиоксидантів також отримані неоднозначні результати.

При дослідженні причин посилення вільнорадикальних процесів у старому мозку було виявлено, що ініціювати ранні прояви оксидантного стресу може активація мікроглії. Активована мікроглія стає джерелом таких вільних радикалів у мозку як супероксиданіон та оксид азоту [78]. Ці радикали та продукти їх реакції - пероксид водню і пероксинітрит, є дуже токсичними й можуть призвести до окисних пошкоджень і забелі нейронів [79].

Однак, клітини мікроглії запускають також антиоксидантні захисні механізми. У них виявлено високий вміст глутатіону, СОД, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіон-редуктази, а також NADPH-регенеруючих ферментів [80]. Тому наслідки активації мікроглії будуть залежати від співвідношення цих механізмів. У разі тривалого оксидантного стресу запаси антиоксидантів виснажуються і виникає пошкодження клітин.

Активація мікроглії може стати причиною ще одного важливого механізму старіння мозку. Деякі дослідники розглядають запалення як одну з причин старіння мозку і вікових нейродегенеративних процесів [81]. Сигналом початку запалення в мозку є накопичення реактивної мікроглії в ділянках із дегенеративними змінами [82]. У разі пошкодження тканини мозку клітини мікроглії, як резиденти імунної системи мозку, викликають захисну імунну реакцію, яка включає транзиторне підвищення нейротрофічних факторів і запальних молекул [83], експресію рецепторів цитокінів, рецепторів хемокінів, головного комплексу гістосумісності II та ін. [84, 85]. При хронічному запаленні має місце тривала активація мікроглії, яка стає тригером продукції спектру нейротоксичних і прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини альфа (TNF α) та ін. [86].

Цікаво, що в останні роки окиснювальна теорія старіння також почала розглядати роль запалення. Ці два процеси взаємопов'язані і мають багато петель зворотного зв'язку, тому відокремити їх важко. Є багато досліджень, присвячених вивченню ролі мітохондрій у поєднанні розвитку запальних змін і тих, що лежать в основі збільшення окиснювального стресу з віком.

Отже, огляд літератури з механізмів старіння

мозку показав, що дуже важко віднайти ту грань, де нормальне старіння ЦНС може перейти у віковий нейродегенеративний процес. Можна сказати, що старіючий мозок має як би певний ступінь готовності, схильності до ініціації механізмів пошкодження за несприятливих умов.

Література. 1. Age-related neuronal vulnerability to brain ischemia: A potential target of gene therapy / H.Ooboshi, S.Ibayashi, H.Yao [et al.] // *Age*. - 2006. - Vol.24, № 1. - P. 31-35. 2. Асанов Э. О. Возрастные особенности обмена кислорода в тканях при гипоксическом стрессе / Э.О. Асанов // *Пробл. старения и долголетия*. - 2007. - Т. 16, №2. - С. 130-136. 3. Свободнорадикальное окисление и старение / В.Х.Хавинсон, В.А.Баринов, А.В.Арутюнян, В.В.Малинин - СПб.: Наука, 2003. - 327 с. 4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. - 2-изд., перераб. И доп. - СПб.: Наука, 2008. - Т.1. - 481 с. 5. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms *Frontiers in Neuroscience* Ed. by David R. Riddle. : CRC Press, 2007.- 220 p. 6. Рейхардт Б.А. Динамика нарушений регуляторных систем нейронов мозга при возрастной амнезии у крыс / Б.А.Рейхардт, О.Г.Куликова, Н.С.Сапронов // *Психофармакол. и биол.* - 2001. - Т.1, №1. - С. 38-42. 7. Preservation of hippocampal neuron numbers in aged rhesus monkeys / J.I.Keuker, P.G.Luiten, E.Fuchs // *Neurobiol. Aging*.- 2003.- Vol.24, №1.- P.157-165. 8. Савченко М.А. Закономерности изменения физических качеств и психомоторных функций у женщин среднего и пожилого возраста / М.А.Савченко // *Успехи геронтол.* - 2008. - Т.21, №3. - С.427-430. 9. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment / R.Rao // *Eur. Neurol.* - 2001. - Vol.46. - P. 30-34. 10. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study / J.R.Romero, A.Beiser, S.Seshadri [et al.] // *Stroke*. - 2009. - Vol.40, №5. - P.1590-1596. 11. Age-dependent changes in 24-hour rhythms of catecholamine content and turnover in hypothalamus, corpus striatum and pituitary gland of rats, injected with Freund's adjuvant / P.Cano, D.P.Cardinali, F.Chacon [et al.] // *BMC Physiology*. - 2001. - Vol.1, №5. - P.1149-1156. 12. Weinert B. T. Invited review: Theories of aging / B.T.Weinert, P.S.Timiras // *J. Appl. Physiol.* - 2003. - Vol. 95. - P. 1706-1716. 13. Finch C.E. Neurons, glia, and plasticity in normal brain aging / C.E.Finch // *Успехи геронтол.* - 2002.- Т.10, №1.-С.35-39. 14. Hof P.R. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits / P.R.Hof, J.H.Morrison // *Trends Neurosci.* - 2004.- Vol. 27, №10.- P. 607-613. 15. LaFerla F.M. Calcium dyshomeostasis and intracellular signaling in Alzheimer disease / F.M.LaFerla // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2002.- Vol.3, №11.- P.862-72. 16. Clodfelter G.V. Sustained Ca²⁺-induced Ca²⁺-release underlies the post-glutamate lethal Ca²⁺ plateau in older cultured hippocampal neurons / G.V.Clodfelter // *Eur. J. Pharmacol.* - 2002. - Vol.447, № 2-3. - P. 189-200. 17. Yang Y. Presenilin-1 deficiency impairs glutamate-evoked intracellular calcium responses in neurons / Y.Yang, D.G.Cook // *Neurosci.* - 2004. - Vol.124, №3. - P. 501-505. 18. Prolla T.A. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction / T.A.Prolla, M.P.Mattson // *Trends Neurosci.* - 2001. - Vol.24, № 11. - P.21-31. 19. Catterall W.A. Compendium of voltage-gated ion channels: calcium channels / W.A.Catterall // *Pharmacol. Rev.* - 2003. - Vol. 55, №. 4. - P. 579. 20. Toescu E.C. Ca²⁺ and mitochondria as substrates for deficits in synaptic plasticity in normal brain aging / E.C.Toescu, A.Verkhatsky // *J. Cell. Mol. Med.* - 2004. - Vol.8, №2.- P.181-190. 21. Cady C. Age-related differences in NMDA responses in cultured rat hippocampal neurons / C.Cady, M.S.Evans, G.J.Brewer // *Brain Res.* - 2001.- Vol.921, № 19-21. - P. 1-11. 22. Carlson N.G. RNA editing (Q/R site) and flop/flip splicing of AMPA receptor transcripts in young and old brains / N.G.Carlson // *Neurobiol. Aging*. - 2000. - Vol.21, №4. - P.599-606. 23. Perez-Otano I. Assembly with the NR1 subunit is required for surface expression of NR3A-containing NMDA receptors / I.Perez-Otano // *J. Neurosci.* - 2001. - Vol.21, №4. - P. 1228-1237. 24. Clayton D.A. Deficits in the expression of the NR2B subunit in the hippocampus of aged Fisher 344 rats / D.A.Clayton, M.D.Browning // *Neurobiol. Aging*. - 2001.- Vol. 22, №1.- P.165-168. 25. Tanaka H. The AMPAR subunit

- GluR2: still front and center-stage / H.Tanaka // *Brain Res.* - 2000. - Vol.886, № 1-2. - P. 190-207. 26. Anderton B.H. Aging of the brain // B.H. Anderton // *Mech. Ageing Dev.* - 2002. - Vol.123, №7. - P.811-817. 27. Chern Y. Regulation of adenylyl cyclase in the central nervous system / Y.Chern // *Cell. Signal.* - 2000. - Vol.12, №4. - P. 195-204. 28. Wanaverbecq N. The plasma membrane calcium-ATPase as a major mechanism for intracellular calcium regulation in neurons from the rat superior cervical ganglion / N.Wanaverbecq // *J. Physiol.* - 2003. - Vol. 550, № 1. - P. 83-101. 29. Pottorf W.J. Aging and calcium buffering in adrenergic neurons / W.J.Pottorf, S.P. Duckles, J.N Buchholz // *Auton. Neurosci.* - 2002. - Vol.96, №1. - P. 2-7. 30. Thinakaran G. Identification of the role of presenilins beyond Alzheimer's disease / G.Thinakaran, A.T.Parent // *Pharm. Res.* - 2004. - Vol.50, №4. - P. 411-418. 31. Buxbaum J.D. A role for calsenilin and related proteins in multiple aspects of neuronal function / J.D. Buxbaum // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - Vol.322, №4. - P. 1140-1144. 32. Idrizbegovic E. The total number of neurons and calcium binding protein positive neurons during aging in the cochlear nucleus of CBA/CaJ mice: a quantitative study / E. Idrizbegovic // *Hear Res.* - 2001. - Vol.158, №1-2. - P.102-115. 33. Geula C. Loss of calbindin-D28k from aging human cholinergic basal forebrain: relation to neuronal loss / C.Geula // *J. Compar. Neurol.* - 2003. - Vol.455, № 2. - P. 249-259. 34. Bu J. Age-related changes in calbindin-D28k, calretinin, and parvalbumin-immunoreactive neurons in the human cerebral cortex / J.Bu // *Exp. Neurol.* - 2003. - Vol.182, №1. - P. 220-231. 35. Greene J.R. Accumulation of calbindin in cortical pyramidal cells with aging: a putative protective mechanism which fails in Alzheimer's disease / *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* - 2001. - Vol.27, №5. - P. 339-342. 36. Griffith W.H. Modification of ion channels and calcium homeostasis of basal forebrain neurons during aging / W.H.Griffith // *Behav. Brain Res.* - 2000. - Vol.115, №2. - P. 219-233. 37. Murchison D. Reduced mitochondrial buffering of voltage-gated calcium influx in aged rat basal forebrain neurons / D.Murchison, D.C.Zawieja, W.H.Griffith // *Cell Calcium.* - 2004. - Vol.36, № 1. - P. 61-75. 38. Melov S. Modeling mitochondrial function in aging neurons / S.Melov // *Trends Neurosci.* - 2004. - Vol.27, №10. - P. 601-606. 39. Drew B. Aging and subcellular distribution of mitochondria: role of mitochondrial DNA deletions and energy production / B.Drew, C. Leeuwenburgh // *Acta Physiol. Scand.* - 2004. - Vol.182, №4. - P. 333-341. 40. Mattson M.P. Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection / M.P. Mattson, G. Kroemer // *Trends Mol. Med.* - 2003. - Vol.9, №5. - P. 196-205. 41. Kalaria R.N. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease / R.N.Kalaria // *Neurobiol. Aging.* - 2009. - Vol.30, №9. - P. 1512-1514. 42. Kumar A. Enhanced long-term potentiation during aging is masked by processes involving intracellular calcium stores / A.Kumar, T.C.Foster // *J. Neurophysiol.* - 2004. - Vol.91, №6. - P. 2437-2444. 43. Kirichok Y. The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel / Y.Kirichok, G.Krapivinsky, D.E.Clapham // *Nature.* - 2004. - Vol.427. - P. 360-364. 44. Parekh A.B. Store-operated Ca²⁺ entry: dynamic interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria and plasma membrane / A.B.Parekh // *J. Physiol.* - 2003. - Vol.547, №2. - P. 333-348. 45. Putney J.W. Jr. Capacitative calcium entry in the nervous system / J.W.Jr. Putney // *Cell Calcium.* - 2003. - Vol. 34, № 4-5. - P. 339-344. 46. Brocard J.B. Quantitative evaluation of mitochondrial calcium content in rat cortical neurons following a glutamate stimulus / J.B.Brocard, M.Tassetto, I.J.Reynolds // *J. Physiol.* - 2001. - Vol.531, №3. - P. 793-805. 47. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurons / B.Khodorov // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* - 2004. - Vol.86, №2. - P. 279-351. 48. Yang F. Ca²⁺ influx-independent synaptic potentiation mediated by mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchanger and protein kinase C / F.Yang // *J. Cell. Biol.* - 2003. - Vol.163, №3. - P. 511-523. 49. Trimmer J.S. Localization of voltage-gated ion channels in mammalian brain / J.S.Trimmer, K.J.Rhodes // *Annu. Rev. Physiol.* - 2004. - Vol.66. - P. 477-519. 50. Xiong J. Mitochondrial polarisation status and [Ca²⁺] signaling in rat cerebellar granule neurons aged in vitro / J.Xiong // *Neurobiol. Aging.* - 2004. - Vol.25, №3. - P. 349-359. 51. Xiong J. Changes in mitochondrial status associated with altered Ca²⁺ homeostasis in aged cerebellar granule neurons in brain slices / J.Xiong, A.Verkhatsky, E.C.Toescu // *J. Neurosci.* - 2002. - Vol.22, №24. - P. 10761-10771. 52. Toescu E.C. Normal brain aging: models and mechanisms / E.C.Toescu // *Phil. Trans. R. Soc.* - 2005. - Vol.360. - P. 2347-2354. 53. Миронова Е.В. Типы рецепторов глутамата, определяющие концентрационную зависимость его нейротоксического действия на нейроны коры головного мозга крысы / Е.В.Миронова, А.А.Лукина, Н.Б.Бровцына // *Журн. эволюц. биохим.и физиол.* - 2006. - Vol.42, №6. - С.559-566. 54. Harman D. Free-radical theory of aging: an update: increasing the functional life span / Ann.N. Y. Acad. Sci. 2006. - Vol. 1067. - P. 10-21. 55. Rattan S.I.S. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals / *Free Radical Res.* - 2006. - Vol. 40. - P. 1230-1238. 56. Кратнов А.Е. Возрастные изменения кислородзависимого метаболизма и антиоксидантной защиты нейтрофилов у больных с ишемической болезнью сердца / А.Е. Кратнов // *Успехи геронтол.* - 2008. - Т.21, №3. - С. 414-419. 57. Изучение накопления 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК при "стационарном старении" культивируемых клеток / Д.Е.Есипов, Т.А.Горбачева, Г.А.Хайруллина [и др.] // *Успехи геронтол.* - 2008. - Т.21, №3. - С. 485-487. 58. Brookes P.S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle / P.S.Brookes // *Am.J.Physiol. Cell.Physiol.* - 2004. - Vol.287, №4. - P.817-833. 59. Crompton M. Mitochondria and aging: a role for the permeability transition? / M.Crompton // *Aging Cell.* - 2004. - Vol.3, №1. - P. 3-6. 60. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase / A.Trifunovic, A.Wredenberg, M.Falkenberg [et al.] // *Nature.* - 2004. - Vol.429. - P. 417-423. 61. Clonal expansion of mitochondrial genomes: implications for in vivo mutaton spectra / K.Khrapko, E.Nekhaeva, Y.Kraytsberg, W.Kunz // *Mutat. Res.* 2003. - Vol. 522. - P. 13-19. 62. Przedborski S. Neurodegeneration: what is it and where are we? / S.Przedborski, M.Vila, V.Jackson-Lewis // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol.111, №1. - P.3-10. 63. Вікові особливості реакції кардіореспіраторної системи на гіпоксію / О.В.Коркушко, А.В.Писарук, Лишневська В.Ю. [та ін.] // *Фізіол. журн.* - 2005. - Т.51, №6. - С.11-17. 64. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions / D.Yin, K. Chen // *Exp. Gerontol.* - 2005. - Vol. 40. - P.455-465. 65. Farooqui A.A. Brain phospholipases A2: a perspective on the history / A.A.Farooqui, L.A.Horrocks // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* - 2004. - Vol.71, №3. - P.161-169. 66. Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production - DNA damage mechanism? / G.Barja // *Biol. Rev.* - 2004. - Vol.79. - P. 235-251. 67. Barja G. Free radicals and aging / G.Barja // *Trends Neurosci.* - 2004. - Vol. 27. - P. 595-600. 68. Zarkovic K. 4-Hydroxynonenal and neurodegenerative diseases / K.Zarkovic // *Mol. Aspects Med.* - 2003. - Vol.24, № 1. - P. 293-298. 69. Butterfield D.A. Proteomics: a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer's disease brain / D.A.Butterfield // *Brain Res.* - 2004. - Vol.1000, № 1. - P. 112-119. 70. Mattson M.P. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders / M.P.Mattson, D.Liu // *Neuromolecular. Med.* - 2002. - Vol.2, №2. - P. 215-231. 71. Sohal R. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process / R.Sohal // *Free Radic. Biol. Med.* - 2002. - Vol.33, №1. - P.37-44. 72. Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract / M.Balu, S.Purushotham, G.Murali [et al.] // *Intern. J. Dev. Neurosci.* - 2005. - Vol.23, №6. - P.501-507. 73. Neuronal cell death due to glutamate excitotoxicity is mediated by P38 activation in the rat cerebral cortex / J.Segurra-Torres, V.Chaparro-Huerta, M.Rivera-Servantes // *Neurosci.Lett.* - 2006. - Vol.403, №3. - P.233-238. 74. Marnett L.J. Oxyradicals and DNA damage / L.J.Marnett // *Carcinogenesis.* - 2000. - № 21. - P.361-370. 75. Spiteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases / G.Spiteller // *Exp.Gerontol.* - 2001. - № 36. - P.1425-1457. 76. Landis G. N. Superoxide dismutase evolution and life span regulation / G.N.Landis, J.Tower // *Mech. Ageing Dev.* - 2005. - Vol.126. - P. 365-379. 77. Антиоксидантні системи в телях мишей з ускореним темпом старіння (SAM, Senescence Accelerated Mice) / А.А.Болдырев, М.О.Юнева, Е.В.Сорокіна [и др.] // *Биохимия.* - 2001. - Т.66, №10. - С.1157-1163. 78. Mechanisms of ATP- and glutamate-mediated calcium signaling in white matter astrocytes / N.Hamilton, S.Vayro, F.Kirchhoff [et al.] // *Glia.* - 2008. - Vol.56, №7. - P.734-749. 79. Quan Y. High glucose stimulates GRO secretion from rat microglia via ROS, PKC, and NF- B pathways / Y.Quan, D.Jianhai, W.Xian // *J.Neurosci.Res.* - 2007. - Vol.85, №14. -

P.3150-3159. 80. Dringen R. Oxidative and antioxidative potential of brain microglial cells / R.Dringen // *Antioxid. Redox Signal.* - 2005. - №7. - P. 1223-1230. 81. Aldred S. The use of proteomics for the assessment of clinical samples in research / S.Aldred, M.M.Grant, H.R.Griffiths // *Clin. Biochem.* - 2004. - Vol.37.- P.943- 948. 82. Troen B.R. The biology of aging / B.R.Troen // *Maunt. Sinai J. Med.* - 2003.- Vol.70. - P. 3-22. 83. Хама-Мурад А.Х. Вторичное повреждение при мозговом инсульте и возможность восстановления функций мозга (роль цитокинов, нейротрофических факторов, адгезионных молекул) / А.Х. Хама-Мурад, Л.И. Павлинова, А.А. Мокрушин // *Нейрохимия.* - 2007. - Т.24,№2. - С. 121-131. 84. Perry V.H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease / V.H.Perry // *Brain, Behav. Immun.* - 2004. - Vol.18. - P. 407-413. 85. Wen Y.D. Inflammatory mechanism in ischemic neuronal injury / Y.D. Wen, H.L. Zhang, Z.H. Qui // *Neurosci. Bull.* - 2006. - Vol.22,№3. - P. 171-182. 86. Луцик Б.Д. Запальна реакція, як механізм вторинного пошкодження головного мозку при мозкових інсультах / Б.Д.Луцик, А.С.Кость // *Лаб. діагностика.* - 2008. - Т.45,№3. - С. 72-74.

**МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ МОЗГА КАК ОСНОВА
ВОЗРАСТНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

С.С.Ткачук, А.В.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий

Резюме. Проанализированы современные взгляды на механизмы старения мозга и их взаимосвязь с возрастной дисфункцией центральной нервной системы.

Ключевые слова: головной мозг, старение, нейродегенеративны процессы.

**BRAIN AGING MECHANISMS AS BASIS OF THE AGE
DYSFUNCTION OF THE CENTRAL NERVOUS
SYSTEM**

S.S. Tkachuk, O.V. Tkachuk, V.F. Myslytskyi

Abstract. Modern views on the mechanisms of brain aging and their connection with age dysfunction of the central nervous system has been analyzed.

Key words: brain, aging, neurodegenerative processes.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.254-260.

Надійшла до редакції 15.05.2015

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© С.С.Ткачук, О.В.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, 2015