

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах

А.Н. Волобуев, доктор биологических наук, профессор,
П.И. Романчук, кандидат медицинских наук,
Н.П. Романчук, кандидат медицинских наук,
С.В. Краснов, доктор биологических наук, профессор,
И.Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор
 Самарский государственный медицинский университет
 E-mail: volobuev47@yandex.ru

Рассмотрены молекулярные механизмы возникновения кратковременной и долговременной памяти в коре головного мозга человека. Показано, что кратковременная память обусловлена усилением функции синаптических связей в коре головного мозга, а долговременная память – возникновением дополнительных дублирующих синаптических связей. Забывание и вспоминание различных понятий происходит за счет разрыва и последующего восстановления синаптических связей в циклических нейронных цепях новой коры. Оценены принципы медикаментозного воздействия при развитии дементного состояния.

Ключевые слова: геронтология, старческая деменция, новая кора, энторинальная кора, гиппокамп, синаптическая связь, циклическая нейронная цепь.

Для цитирования: Волобуев А.Н., Романчук П.И., Романчук Н.П. и др. Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах. Врач. 2022; 33 (4): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

Старческая деменция представляет собой важную социально-экономическую проблему, связанную как с ухудшением качества жизни людей старших возрастных групп, так и с экономическими потерями в народном хозяйстве, обусловленными потерей накопленного опыта квалифицированной части человечества.

Заболевание начинается примерно за 15 лет до клинической манифестации и протекает в продромальной форме (умеренное когнитивное снижение). В первую очередь поражается энторинальная кора головного мозга, что проявляется снижением эпизодической памяти [1]. По мере прогрессирования заболевания и вовлечения в процесс остальных зон коры появляются другие формы когнитивного дефицита, что в конечном итоге ведет к развитию тяжелой формы деменции.

У здоровых людей старше 70 лет примерно в 40% случаев память не ухудшается и сопоставима с таковой у людей 35 лет. Однако в 60% случаев память в той или иной степени слабеет, из которых у 50% наблюдается легкое нарушение памяти – доброкачественная старческая забывчивость, у остальных развивается прогрессирующее дегенеративное заболевание, зачастую переходящее в болезнь Альцгеймера.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ

Для понимания роли первичного поражения энторинальной коры в развитии старческой деменции, рассмотрим молекулярные механизмы памяти, открытые Э. Канделем, за что он был удостоен Нобелевской премии в 2000 г. [2].

Э. Кандель изучал в основном имплицитную или бессознательную память, которая лежит в основе выработки условных рефлексов. Например, навыки восприятия, моторные навыки типа езды на велосипеде, подачи мяча в теннисе и т.д. В отличие от имплицитной памяти, эксплицитная память – это способность сознательно вспоминать людей, предметы, факты и события.

Согласно Э. Канделю необходимо отдельно рассматривать молекулярные механизмы кратковременной (несколько секунд – несколько десятков секунд) и долговременной памяти.

Кратковременная память возникает за счет так называемого усиления функции синаптических связей. На рис. 1 показана отдельная циклическая нейронная цепь (ЦНЦ) неокортекса, состоящая из трех нейронов (1, 2, 3). Показан также электроимпульсный информационный путь из гиппокампа через энторинальную кору в ЦНЦ новой коры. Переход из энторинальной коры в новую кору содержит структуры, активизирующие кратковременную или долговременную память в ЦНЦ. Активирующий память путь исходит из гиппокампа (6) через нейроны энторинальной коры (4, 7) в ЦНЦ новой коры. Показано два нейрона из трех, которые составляют нейронные слои энторинальной коры. Будем подробно рассматривать только связь нейронов (1) и (2) в ЦНЦ. Остальные связи (2, 3) и (3, 1) функционируют аналогично. ЦНЦ может состоять из ≥ 3 нейронов.

Нейромедиатором синаптической связи (5) нейронов (1) и (2) может служить, например, глутамат (глутаминовая аминокислота). В качестве медиаторов могут выступать также дофамин, норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и др. [3].

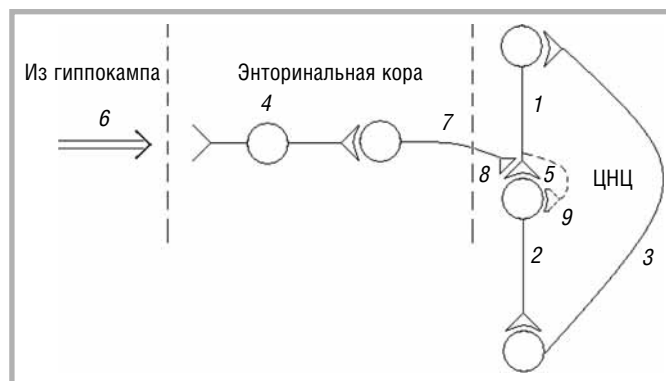


Рис. 1. Схема возникновения кратковременной и долговременной памяти в нейронах новой коры (описание в тексте)
Fig. 1. Scheme of the emergence of short-term and long-term memory in neocortical neurons (description in text)

Медиаторы оказывают либо возбуждающее (например, глутамат, дофамин, норадреналин) либо тормозное (например, ГАМК) действие.

Для активизации памяти вследствие периодической подачи импульсов (потенциалов действия) по пути, активирующему память, служит нейрон (7) энторинальной коры, который выделяет нейромедиатор серотонин в синаптическую щель (8). Серотонин, связываясь с метаболитными рецепторами синаптического окончания нейрона (1), запускает синтез из аденозинтрифосфата (АТФ) в синапсе (5) этого нейрона циклического аденозинмонофосфата (АМФ) (рис. 2). Циклический АМФ вызывает активацию протеинкиназы А, что ведет к усиленному выделению в синаптическую щель (5) нейромедиатора глутамата. Такое усиленное выделение нейромедиатора может продолжаться несколько минут, обеспечивая кратковременную память на импульсы из гиппокампа (6).

Переход кратковременной памяти в долговременную память, которая может сохраняться очень долго, часто в течение всей жизни, связан с отращиванием дополнительных синаптических окончаний (9) у нейрона (1) (см. рис. 1).

Молекулярный механизм появления дополнительной синаптической связи довольно сложен. В синапсе (5) при подаче на него серотонина от синапса (8) нейрона (7) происходит не только активация протеинкиназы А, но и MAP-киназы. Обе эти киназы поступают к ядру нейрона (1), взаимодействуя с регуляторными белками CREB-1 и CREB-2 (*cyclic AMP response element-binding protein* – белок, связывающий элемент, реагирующий на циклический АМФ). Причем белок CREB-1

активируется протеинкиназой А, а белок CREB-2 инактивируется MAP-киназой. Регуляторные белки CREB-1 активируют экспрессию генов, а CREB-2 – подавляют экспрессию генов. Гены, кодирующие CREB-2, задают довольно высокий порог для преобразования кратковременной памяти в долговременную. Именно поэтому мы долго помним только некоторые события, большинство событий забываются. Для возникновения новых синаптических связей требуется не только включение одних генов, но и выключение других генов. Активация генов создает условия для наработки белкового материала для возникновения рядом с синаптической связью (5) нейрона (1) дополнительной синаптической связи (9) (на рис. 1 показано пунктиром).

У одного нейрона может быть примерно 1300 синаптических связей, соединяющих его примерно с 25 клетками-мишенями, например, другими нейронами. Необходимость отращивать дополнительные синапсы около каждой синаптической связи этого нейрона отсутствует. Только на некоторые синапсы идет воздействие для активации долговременной памяти.

При активации генов в ядре синтезируется молекула иРНК, на базе которой могут образовываться новые белки. Молекулы иРНК поступают из ядра во все синапсы нейрона. В синапсах присутствует белок CREB, который активируется серотонином от нейрона (7). Белок CREB является прионом. Прион может сворачивать свою пептидную цепь двояко, образуя 2 функционально различные формы: доминантную и рецессивную. Обычно белок CREB находится в рецессивной форме. Под действием серотонина белок CREB переходит из рецессивной формы в доминантную, которая активирует иРНК (см. рис. 2). На базе активной иРНК в синапсе нейрона (5) синтезируются белки, необходимые для отрастания дополнительных синапсов (9). В других синапсах, на которые не воздействовал серотонин, превращения белка CREB в доминантную форму не происходит, иРНК остается в неактивном состоянии, поэтому около этих синапсов не возникает дополнительных синаптических связей.

Доминантная форма белка CREB способна к самоподдерживанию. Это позволяет объяснить, как долговременная память может неограниченно долго поддерживаться в синапсах, несмотря на постоянный распад и обновление белков. Белки CREB могут сохраняться в синапсах неограниченно долго, поддерживая новообразованные синаптические окончания (9) и обеспечивая хранение памяти. Данная функция белка CREB является физиологически полезной. Однако самоподдерживание доминантной формы CREB часто может быть опасным для организма, вызывая различные виды нейродегенеративных заболеваний (например, у животных – коровье бешенство, у людей – болезнь Кройцфельда–Якоба, вызывающая прогрессирующее слабоумие), и даже приводить к возникновению злокачественных новообразований.

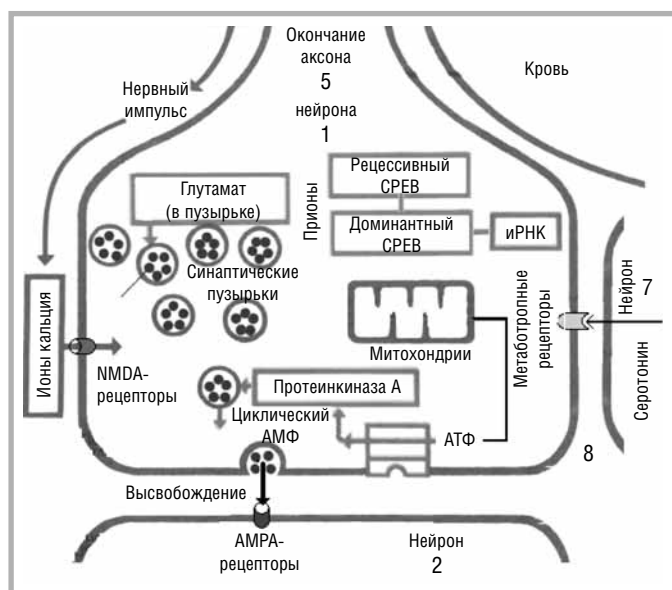


Рис. 2. Схема некоторых процессов в синапсе нейрона при формировании памяти (описание в тексте). **Примечание.** CREB – белок, связывающий элемент цитоплазматического полиаденилирования (*cyclic AMP response element binding protein*); иРНК – информационная РНК.
Fig. 2. Diagram of some processes in the neuronal synapse in the development of memory (description in text)

ПРОЦЕССЫ ЗАБЫВАНИЯ И ВСПОМИНАНИЯ

На основе рассмотренного молекулярного механизма памяти более подробно разберем процесс забывания какого-либо понятия/слова. Зачастую мы мучительно пытаемся его вспомнить, но ничего не получается. Однако оно неожиданно всплывает в памяти через какое-то время.

В чем же суть этих процессов?

Допустим некоторое понятие/слово хранится в ячейке памяти — ЦНЦ. Использование этого понятия в процессе размышления или разговора происходит в результате возбуждения данной ЦНЦ. Возбуждение ЦНЦ определяется обращением мозга к «адресу» в гиппокампе, который соответствует данной ЦНЦ и кодирует ее [4]. Гиппокамп через энторинальную кору посылает сигнал на возбуждение ЦНЦ (см. рис. 1). Этот сигнал гиппокампа ощущается нами как необходимость вспомнить определенное понятие/слово.

Однако возможна ситуация, когда синаптическая связь терминали нейрона, который формирует (совместно с другими нейронами) ЦНЦ, расстыковывается. В этом случае, несмотря на сигнал с гиппокампа, ЦНЦ не возбуждается, и мы не можем вспомнить слово/понятие. Чаще это происходит с кратковременной памятью, при формировании которой у синапсов нет дублирующих синаптических связей. При этом гиппокамп обычно предоставляет мозгу другой «адрес», связанный с долговременной памятью и ведущий к ЦНЦ, в которой хранится, например, аналог данного понятия, синоним слова. Однако это создает дискомфорт в нашей когнитивной деятельности. Мы все равно стараемся вспомнить нужное слово, так как оно нам кажется более подходящим, ценным, хотя часто это не соответствует действительности.

Через какое-то время, обычно после ночного отдыха, мы вспоминаем нужное понятие/слово. Это связано с тем, что синаптическая связь восстановилась. Основная практическая рекомендация при забывании понятия/слова — не пытаться его вспомнить сразу. За редким исключением ничего не получится, так как синаптическая связь сразу не восстановится. Лучше всего, если кто-нибудь или что-нибудь поможет вам вспомнить слово/понятие, подскажет его. В данном случае прежний «адрес» в гиппокампе получит другая ЦНЦ, не поврежденная разрывом синаптической связи, где обосновывается подказанное понятие.

Возникает вопрос: чем доброкачественная старческая забывчивость отличается от деменции? Как при этих явлениях происходит воспоминание? Воспоминание имеет ту же генетико-молекулярную природу, аналогичную появлению дополнительных синаптических связей, рассмотренному ранее. При доброкачественной старческой забывчивости восстановление синаптической связи после ее разрыва происходит относительно быстро. Генетико-молекулярные механизмы, необходимые для такого восстановления, не повреждены.

Восстановление синаптических связей происходит относительно без проблем.

При деменции нарушаются генетико-молекулярные механизмы восстановления синаптических связей. Данные нарушения разнообразны и имеют различные причины, такие как снижение концентрации регуляторного белка CREB-1, что приводит к отсутствию активации экспрессии генов, или отсутствие активации иРНК, что ведет к недостаточному синтезу необходимого биоматериала для восстановления синаптической связи и т.д. Поэтому потеря памяти носит длительный и зачастую устойчивый характер.

Разрыв синаптической связи не является катастрофическим для когнитивной деятельности человека. Значительно более опасна ситуация, когда человек не может вспомнить сюжет какого-либо события своей биографии, жизни (свадьба, учеба, служба в армии и т.д.), особенно если это событие произошло недавно (*ретроградная амнезия*). В этом случае велика вероятность гибели нейрона или совокупности нейронов в ЦНЦ. Данная симптоматика может быть следствием начала развития болезни Альцгеймера.

Ретроградная амнезия может возникнуть при множественном разрыве синаптических связей, в том числе и дублирующих синапсов долговременной памяти в результате, например, травмы (ушиба) головы. При этом нарушается функционирование множества ЦНЦ. Информация зачастую не теряется, но не может быть использована. По мере восстановления синаптических связей пациент постепенно вспоминает события, предшествующие травме. При этом воспоминания сначала неуверенные, так как функционирует только кратковременная память. Затем, по мере создания дублирующих синапсов долговременной памяти, воспоминания закрепляются, становятся более ясными.

Возможна ситуация, когда синаптические связи разрываются в нейронах гиппокампа. В этом случае в нем теряется адресация определенного количества ЦНЦ, что приводит к невозможности размещения новой информации в данных ЦНЦ. Этот вариант потери памяти называется *антероградная амнезия*. Пациент не может запомнить вновь произошедшие с ним события. Обычно со временем, по мере восстановления синаптических связей в гиппокампе и, следовательно, восстановления его связи с ЦНЦ новой коры, ситуация с памятью улучшается.

Если разрыв синаптических связей происходит как в ЦНЦ, так и в гиппокампе, то возникает *антероретроградная амнезия*.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Практическое применение изложенного молекулярного механизма памяти, перехода его в долговременную память ставит вопрос о возможной коррекции дементного состояния у пациентов старших возрастных групп с помощью лекарственных препаратов (ЛП).

В настоящее время основным ЛП, направленным на предотвращение деменции (прежде всего альцгеймеровского типа), является акатинол мемантин (3,5-диметил-1-адамонтанамин в виде гидрохлорида). Согласно предполагаемому фармакологическому действию, он является антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат), вследствие чего уменьшает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов, уменьшая поступление Ca^{2+} в нейроны, что снижает возможность их деструкции. Предполагается, что прием акатинол мемантина улучшает память.

NMDA-рецепторы играют в нейронах роль детектора совпадений [2]. По своим каналам они пропускают в клетку кальций тогда и только тогда, когда отмечают совпадение двух нейронных событий, одного пресинаптического и одного постсинаптического. Во-первых, пресинаптический нейрон (1) должен быть активирован и выделять в синаптическую щель нейромедиатор глутамат, во-вторых, AMPA-рецепторы постсинаптической мембраны должны связывать глутамат и деполяризовать клетку – нейрон (2) (см. рис. 2). Только в этом случае активируются NMDA-рецепторы нейрона (1), которые впускают в синапс клетки кальций, вызывая ее долговременную деполяризацию. Кальций, поступающий в синапс клетки, способствует выделению из нее в синаптическую щель через пресинаптическую мембрану нейромедиатора посредством механизма экзоцитоза.

Предполагаемый механизм действия акатинол мемантина в направлении сохранения памяти вызывает некоторые вопросы. Данный механизм связан с нарушением детектора совпадений – NMDA-рецепторов. Кратковременная память обусловлена выбросом в синаптическую щель (5) нейрона (1) (см. рис. 1) повышенного количества нейромедиатора глутамата. Акатинол мемантин в целом направлен на снижения выброса глутамата, т.е. он действует в противоположном направлении, поэтому улучшение памяти при приеме акатинол мемантина, по-видимому, должно быть подтверждено более длительными клиническими наблюдениями. Мемантин способен ингибировать нейротрансмиссию, играющую ключевую роль в формировании памяти, и, таким образом, нарушить когнитивную функцию [5].

В исследовании [2] указывается, что усиление выброса медиатора глутамата в синаптическую щель возможно за счет трех процессов: усиления выхода серотонина в синаптическую щель (8) (см. рис. 1, 2); повышения синтеза в синапсе (5) циклического АМФ; повышения активности протеинкиназы А.

Э. Кандель предлагает обратить внимание на препарат ролипрам [2]. Болезнь Альцгеймера связывают с накоплением в головном мозге неправильно свернутых внеклеточных белков – β -амилоидов. У клеток есть белковые комплексы – протеасомы, которые разрушают поврежденные таким образом белки. При болезни Альцгеймера активность протеасом наруша-

ется. Исследования на мышах показали, что ролипрам обладает способностью повышать активность протеасом, улучшая память. К сожалению, ролипрам имеет высокую токсичность, препятствующую его широкому применению. По нашему мнению, усилия, направленные на снижение токсичности ролипрама, могут привести к созданию высокоэффективного ЛП для терапии деменции.

Относительно недавно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США впервые за последние 18 лет одобрило препарат от болезни Альцгеймера – адуканумаб (aducanumab). Новый препарат нацелен на разрушение внеклеточных β -амилоидных бляшек в коре головного мозга и неправильно свернутых τ -белков.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Касьянов Е., Филиппов Д. Вскрытие мозга: нейробиология психических расстройств. М.: АСТ, 2020; 224 с.
2. Кандель Э. В поисках памяти. Возникновение новой науки о человеческой психике. Пер. с англ. М.: АСТ; CORPUS, 2021; 736 с.
3. Хьюбел Д., Стивенс Ч., Кандель Э. и др. Мозг. Пер. с англ. М.: Мир, 1987.
4. Sandler R.A., Dong Song, Hampson R.E. et al. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design. *J Neural Eng.* 2015; 12 (5): 056017. DOI: 10.1088/1741-2560/12/5/056017
5. Бредесен Д. Нестареющий мозг. Глобальное медицинское открытие об истинных причинах снижения умственной активности, позволяющее обрести ясность ума, хорошую память и спасти мозг от болезни Альцгеймера. Пер. с англ. М.: ЭКСМО, 2019; 304 с.

References

1. Kas'yanov E., Filippov D. Vskrytie mozga: neurobiologiya psikhicheskikh rasstroystv. M.: AST, 2020; 224 s. (in Russ.).
2. Kandel ER. In Search of Memory. The Emergence of a New Science of Mind. Transl. from engl. M.: AST; CORPUS, 2021; 736 s. (in Russ.).
3. Hubel D., Stevens C., Kandel E. et al The Brain. Transl. from engl. M.: Mir, 1987 (in Russ.).
4. Sandler R.A., Dong Song, Hampson R.E. et al. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design. *J Neural Eng.* 2015; 12 (5): 056017. DOI: 10.1088/1741-2560/12/5/056017
5. Bredesen D.E. The End of Alzheimer's. The First Program to Prevent and Reverse Cognitive Decline. Transl. from engl. M.: EKSMO, 2019; 304 s. (in Russ.).

BENIGN FORGETFULNESS AND DEMENTIA IN OLD AGE GROUPS

Professor A. Volobuev, Biol.D; P. Romanchuk, Candidate of Medical Sciences; N. Romanchuk, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Krasnov, Biol. D; Professor I. Davydkin, MD
Samara State Medical University

The paper considers the molecular mechanisms of emergence of short-term and long-term memory in the human cerebral cortex. It shows that short-term memory is due to an increase in the function of synaptic connections in the cerebral cortex, while long-term memory is due to the emergence of additional duplicate synaptic connections. Forgetting and remembering various concepts occurs due to the disruption and subsequent restoration of synaptic connections in the cyclic neuronal circuits of the neocortex. The principles of drug exposure in the development of dementia are assessed.

Key words: gerontology, senile dementia, neocortex, entorhinal cortex, hippocampus, synaptic connection, cyclic neuronal circuit.

For citation: Volobuev A., Romanchuk P., Romanchuk N. et al. Benign forgetfulness and dementia in old age groups. *Vrach.* 2022; 33 (4): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>