

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>

Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга

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

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ). При дефиците секреции γ -аминомасляной кислоты в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную дисфункцию. Это является одной из причин нарушения памяти при болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: неврология, геронтология, болезнь Альцгеймера, сенильная деменция, синаптические связи, γ -аминомасляная кислота, циклическая нейронная цепь, гиппокамп.

Для цитирования: Волобуев А., Пятин В., Романчук Н. и др. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // Врач. – 2018; 29 (9): 17–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>

В настоящее время в России, как и во многих других странах мира, наблюдается процесс старения населения. В 2015 г. ожидаемая продолжительность жизни в России при рождении достигла для женщин 76,7 года, для мужчин – 65,9 года. При этом доля населения старше 60 лет составила 19,8%.

Для людей пожилого и старческого возраста характерны заболевания, ведущие к различным когнитивным нарушениям. Среди этих заболеваний выделяются болезнь Альцгеймера и сенильные дементные состояния. До настоящего времени полного излечения от этих заболеваний не наблюдалось. При этом болезнь Альцгеймера приводит к летальному исходу примерно через 5–8 лет.

Впервые болезнь Альцгеймера как отдельная нозологическая форма рассматривается с 1906 г., когда немецкий психиатр А. Альцгеймер представил на конференции пациентку с характерным набором симптомов.

Установлено, что болезнь Альцгеймера и сенильные дементные состояния являются следствием одной и той же причины – нарушения нейронной структуры головного мозга, чаще всего в заключительном периоде жизни человека. Различие состоит только в глубине и характере нарушений.

Согласно современным представлениям, болезнь Альцгеймера может возникать в результате различных нарушений в функционировании головного мозга.

Так, согласно холинергической гипотезе, такой причиной может быть дефицит медиатора ацетилхолина, участвующего в передаче сигналов между нейронами головного мозга. Другая возможная причина – возникновение амилоидных бляшек, которые состоят из β -амилоидного пептида, образующегося в результате расщепления белка APP (*amyloid precursor protein*). Предполагается, что β -амилоидные бляшки механически разрывают синаптические связи между нейронами.

Еще одной причиной болезни Альцгеймера считают накопление модификации τ -белка. В норме этот белок участвует в образовании микротрубочек – важного элемента цитоплазматической структуры нейронов. Однако одна из модификаций этого белка с большим количеством фосфатных групп накапливается в виде фибриллярных клубочков, прикрепляющихся к структурам нейронов и способствующих нарушению работы мозга. К сожалению, до сих пор четкого последовательного объяснения механизма развития болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа нет.

Болезнь Альцгеймера обычно возникает после 65 лет, однако известны случаи этого заболевания и в более раннем возрасте. Возникновение определенных элементов деменции альцгеймеровского типа различной степени тяжести – довольно обычный итог позднего периода развития организма. Считается, что после 65 лет это заболевание поражает до 5% людей, а после 80 лет – до 20%. По экспертным оценкам, в России проживают не менее 2,4 млн человек старше 65 лет со старческим слабоумием (сенильной деменцией). Болезнью Альцгеймера страдают 1,8 млн человек.

Клиническая картина болезни Альцгеймера характеризуется триадой симптомов: нарушения памяти, ориентировки в пространстве, а также речи. По мере развития заболевания эти симптомы углубляются, становятся все более выраженными вплоть до невозможности самостоятельной жизнедеятельности пациента.

Старение организма – многофакторный процесс. Каждый орган или система стареют со своей скоростью. Но, по-видимому, самые необратимые процессы, часто приводящие к сенильной деменции альцгеймеровского типа, происходят в мозге человека. Чтобы выяснить основные причины этого заболевания, рассмотрим элементы морфологической структуры головного мозга.

Известно, что в мозге имеется примерно 10^{11} нейронов [1]. На 1 нейрон приходится от 10^3 до 10^4 синапсов [1], т.е. контактов с другими нейронами. Для расчета будем полагать, что на 1 нейрон приходится $5 \cdot 10^3$ синапсов.

Если аксон нейрона, имеющий 1 терминальное волокно, связывается только с 1 нейроном, то количество нейронов с $5 \cdot 10^3$ контактами составит:

$$\frac{10^{11}}{5 \cdot 10^3} = 2 \cdot 10^7.$$

Однако это – очень малая величина, а остальные нейроны (фактически те же 10^{11} нейронов – $10^{11} - 2 \cdot 10^7$) не образуют контактов с другими нейронами. Такой вывод, очевидно, не соответствует действительности.

Следовательно, терминальные волокна аксона нейрона должны быть очень разветвлены и связаны с множеством других нейронов. Указывается [1], что нейрон может получать информацию примерно от 10^3 других нейронов. Чтобы на нейроне было $5 \cdot 10^3$ синаптических связей, у аксона также должно быть $5 \cdot 10^3$ терминальных волокон. Эта цифра представляется слишком большой.

Поэтому предположим, что на 1 нейрон приходится для надежности по 5 терминальных волокон (образующих синаптические связи) от другого такого же нейрона. Тогда этот 1-й нейрон будет связан с

$$\frac{5 \cdot 10^3}{5} = 10^3$$

другими нейронами. В этом случае полностью обеспечены $5 \cdot 10^3$ связями будут все $2 \cdot 10^7 \cdot 5 \cdot 10^3 = 10^{11}$ нейронов. Всего в мозге при таких условиях будет $10^{11} \cdot 5 \cdot 10^3 = 5 \cdot 10^{14}$ синаптических связей.

Согласно [1], в мозге имеется примерно 10^{14} синаптических связей. С учетом приближенного характера расчетов можно говорить о том же порядке количества синаптических связей в мозге.

Основная симптоматика болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа связана, прежде всего, с забыванием некоторых слов и понятий. Поэтому для дальнейшего анализа необходима некоторая примерная структура памяти.

Предположим, что запоминание слов и понятий, а также составление фраз связаны с возникновением и существованием циклических нейронных цепей (ЦНЦ, или neuronal loops [2]) в головном мозге (см. рисунок). Построение фразы, даже мысленное, приводит к возникновению потока нервных импульсов по тем ЦНЦ, которые обеспечивают хранение в памяти необходимых для построения фразы слов. Один нейрон мозга входит примерно в 10^3 ЦНЦ.

На рисунке представлена принципиальная модель возникновения памяти за счет ЦНЦ. Вследствие наличия ЦНЦ весь мозг представляет собой единую нейронную структуру, способную запоминать различные понятия. При расстыковке всех синаптических связей, соединяющих данный нейрон с соседним (около 5 связей), разрушается одна ЦНЦ. Эта ЦНЦ может быть единственной, которая обеспечивает запоминание относительно редко употребляемого слова или по-

нения, например, фамилию не очень близко знакомого человека. В этом случае пациент забывает данную фамилию.

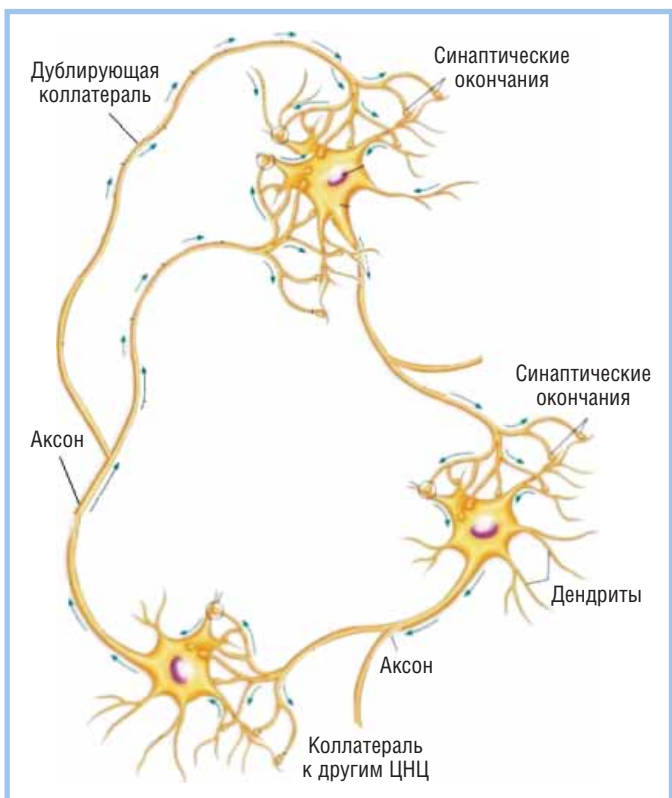
При попытке (иногда успешной) вспомнить фамилию может задействоваться, например, параллельная линия ЦНЦ через дублирующую коллатераль аксона (см. рисунок).

Если фамилия человека часто фигурирует в построении фраз (например, если это приятель), ее запоминание обеспечивается несколькими ЦНЦ. В этом случае фамилия человека забывается реже.

Иная ситуация складывается, когда гибнет нейрон мозга, при этом разрушаются все 10^3 связанных с ним ЦНЦ. Пациент может забыть очень часто используемое понятие, например слово «тарелка»; это — симптом болезни Альцгеймера. Последняя определяется гибелью нейронов мозга, отвечающих за механизм памяти; происходит разрушение клеточного материала мозга. Объем серого вещества в мозге при болезни Альцгеймера снижается на 5–20%.

С одной стороны, контактирующие через коллатерали аксонов ЦНЦ обеспечивают образование единой структуры памяти в головном мозге, но с другой — при начале развития болезни Альцгеймера, т.е. возникновении предпосылок гибели нейронов, ускоряется процесс ухудшения памяти.

Возникает вопрос: что же активизирует ту или иную ЦНЦ при вспоминании слов и ситуаций? Эту роль играет гиппокамп, находящийся в обеих височных до-



Принципиальная модель возникновения памяти за счет ЦНЦ

лях головного мозга. Так, при лечении эпилепсии у некоторых больных были удалены оба гиппокампа [3], что не влияло серьезно на промежуточную и долговременную память человека, однако люди теряли способность к накоплению новой вербальной и символической информации.

В гиппокампе представлена адресация всех ЦНЦ головного мозга. Если необходимо вспомнить какую-либо информацию, определяется адрес соответствующей ЦНЦ в гиппокампе, который, в свою очередь, активизирует нужную ЦНЦ.

Вероятно, гиппокамп служит также для физиологического (не патофизиологического) забывания информации. Адрес ненужной информации стирается из гиппокампа и далее используется для новой, нужной информации. В этом случае ЦНЦ не изменяется, но используется для записи новой информации.

В настоящее время предпринимаются попытки моделировать гиппокамп [4] с использованием идеи о кодировании в нем информации для сохранения в других отделах головного мозга, играющих роль долговременной памяти. К сожалению, метод кодирования пока не найден.

Одна из важнейших проблем при функционировании ЦНЦ состоит в следующем. Распространение нервных импульсов по ЦНЦ, т.е. ее активирование, вызывается гиппокампом. По-видимому, гиппокамп посылает сигнал и на прекращение активного состояния ЦНЦ. В этом случае в синаптические щели из терминалей аксонов начинает выбрасываться тормозящий нейромедиатор — γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Этот нейромедиатор прекращает распространение нервных импульсов по ЦНЦ. Возможно самовозбуждение ЦНЦ, что также сопровождается выбросом ГАМК.

По ряду причин может наблюдаться дефицит ГАМК в головном мозге. В этом случае возникает неконтролируемое продолжительное активное состояние ЦНЦ. Это состояние фактически исключает данную ЦНЦ из механизма памяти, в частности использование ее для запоминания новой информации, так как контакт с гиппокампом нарушается. Становится невозможным включить информацию, хранящуюся в ЦНЦ, в общую картину памяти, что, по-видимому, также обеспечивается гиппокампом. При неуправляемой активации многих ЦНЦ возникает перевозбуждение нейронных

структур, что ведет к когнитивной дисфункции головного мозга.

Дефицит ГАМК в головном мозге может быть восполнен лекарственными препаратами, содержащими ГАМК или ее соединения. Эти лекарственные препараты могут быть показаны как при болезни Альцгеймера, так и при сенильной деменции альцгеймеровского типа.

Таким образом, механизм памяти головного мозга представляет собой сеть ЦНЦ, охватывающую весь мозг. Команда на активацию отдельных ЦНЦ исходит из гиппокампов, где содержатся адреса всех ЦНЦ. Для выключения из активированного состояния гиппокамп дает соответствующую команду в ЦНЦ. Это приводит к выбросу ГАМК в синаптическую щель и подавлению активности ЦНЦ. При дефиците ГАМК в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную дисфункцию, часто проявляющуюся в виде симптомов болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Хьюбел Д., Стивенс Ч., Кэндел Э. и др. Мозг. Пер. с англ. / М.: Мир, 1987; 280 с.
2. Carola R., Harley J., Nobac C. Human Anatomy and Physiology / New York, London, Paris, McGraw-Hill Publishing Company, 1990; p. 387.
3. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. / М.: Логосфера, 2008; с. 811.
4. Sandler R., Dong Song, Hampson R. et al. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design // J. Neural Engineering. – 2015; 12 (5): 056016.

COGNITIVE DYSFUNCTION IN THE OVEREXCITATION OF BRAIN STRUCTURES

*Professor A. Volobuev, Biol. Dr; Professor V. Pyatin, MD; N. Romanchuk; S. Bulgakova, MD; Professor I. Davydkin, MD
Samara State Medical University*

The brain memory mechanism is a network of cyclic neural circuits (CNCs). When there is insufficient γ -aminobutyric acid secretion in the brain, many CNCs are switched off from the memory mechanism, which causes cognitive dysfunction. This is one of the causes of memory impairment in Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type.

Key words: *neurology, gerontology, Alzheimer's disease, senile dementia, synaptic connections, γ -aminobutyric acid, cyclic neural circuit, hippocampus.*

For citation: *Volobuev A., Pyatin V., Romanchuk N. et al. Cognitive dysfunction in the overexcitation of brain structures // Vrach. – 2018; 29 (9): 17–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>*