УДК 616.83/.85:616.89 https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16

# НЕЙРОСЕТИ: НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

***©Булгакова С. В.,*** *д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет г. Самара, Россия, osteoporosis63@gmail.com*
***©Романчук П. И.,*** *акад. РАМТН, Гериатрический Центр, г. Самара, Россия, Romanchukpi@yandex.ru*
***©Волобуев А. Н.,*** *д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru*

# NEURAL NETWORKS: NEUROENDOCRINOLOGY AND ALZHEIMER'S DISEASE

***©Bulgakova S.,*** *Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com*
***©Romanchuk P.,*** *Geriatric Center, Samara, Russia, Romanchukpi@yandex.ru*
***©Volobuev A.,*** *Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru*

*Аннотация.* В настоящее время активно используются нейросети, не только для современной диагностики и профилактики заболеваний в гериатрии, психиатрии и неврологии, а главное — в применении новых методов нейромодуляции в комбинированной терапии (медикаментозные, нефармакологические, и др.) в клинической гериатрии. Нейрокогнитивные действия половых гормонов осуществляется во взаимодействии нейросетей с когнитивным и висцеральным мозгом, для нейросетевого контроля и многофункционального управления, включая баланс между их уровнями, а также возраст и пол человека. Нейрональное действие половых гормонов представляет собой один из четко определенных патогенетических факторов болезни Альцгеймера и может представлять собой надежду понять нейробиологию и нейробиофизику половой и возрастной зависимости вариабельности в предрасположенности к нейродегенеративным заболеваниям. Болезнь Альцгеймера — это гетерогенное расстройство с множеством вариантов и широким разнообразием проявлений, которое возникает в результате взаимодействия множества этиологических факторов, включая генетические, эпигенетические, экологические и жизненные факторы. Влияния эстрогена, прогестерона и андрогена важные «строительные камни» в патогенезе болезни Альцгеймера, и их влияние в результатах модуляции и развития мозга в различной подверженности пола к заболеванию. Эти половые гормоны, будь то гонадные или нейростероиды, играют важную нейропротекторную роль, влияя на уязвимость человека к развитию болезни Альцгеймера, скорости конверсии умеренных когнитивных нарушений и скорости прогрессирования данной нейродегенерации. Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *Homo sapiens*.

*Abstract.* Currently, neural networks are actively used, not only for modern diagnosis and prevention of diseases in geriatrics, psychiatry and neurology, and most importantly – in the application of new methods of neuromodulation in combination therapy (medication, non-pharmacological, etc.) in clinical geriatrics. Neurocognitive actions of sex hormones are carried out in the interaction of neural networks with the cognitive and visceral brain, for neuronet control and multifunctional management, including the balance between their levels, as well as the age and

gender of the person. The neuronal action of sex hormones is one of the well-defined pathogenetic factors of Alzheimer's disease and may represent a hope to understand the neurobiology and neurobiophysics of sexual and age-related variability in predisposition to neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease is a heterogeneous disorder with many variants and a wide variety of manifestations that results from the interaction of many etiological factors, including genetic, epigenetic, environmental and life factors. The effects of estrogen, progesterone and androgen are important 'building stones' in the pathogenesis of Alzheimer's disease, and their impact in the results of the modulation and development of the brain in the different susceptibility of the floor to the disease. These sex hormones, whether gonadal or neurosteroids, play an important neuroprotective role, affecting a person's vulnerability to Alzheimer's disease, the rate of conversion of moderate cognitive impairment and the rate of progression of this neurodegeneration. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of Alzheimer's disease is a complex and promising way to build a strategy for the development of personalized, neurocognitive control of the nervous and endocrine systems of *Homo sapiens*.

*Введение*

В предыдущих работах авторов [1–5], рассматривалось взаимодействие нейросетей с когнитивным и висцеральным мозгом для нейросетевого контроля и многофункционального управления процессами старения мозга человека. Нейрональное действие половых гормонов нами исследовалось через нейробиологию и нейробиофизику половой и возрастной зависимости/влияния циркадианных нейропроцессов.

Управление нейросетью «мозг–микробиота» в соответствии с циркадианными ритмами организма позволит получать новые фундаментальные и клинические эффекты в работе нейронных цепей с определенными входными и выходными функциями и при регулировании процессов в этих цепях соответствующими фармакологическими, генетическими и физиологическими инструментами [1].

Пожизненное приобретение знаний, информационные положительные нейрокоммуникации способствуют сохранению психического здоровья и активного долголетия человека [6–7].

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным типом деменции и ключевым фактором, определяющим расходы на здравоохранение. Это возрастное нейродегенеративное расстройство, которое из-за увеличения продолжительности жизни людей становится одной из самых тяжелых угроз для здоровья населения и грандиозных международных исследовательских задач. Это системно–специфическое заболевание мозга, поражающее дискретные нейроны в почти последовательной темпоральной схеме и характеризующееся прогрессирующим снижением памяти и стойкими когнитивными нарушениями, достаточными, чтобы препятствовать выполнению человеком обычной повседневной деятельности.

Половые гормоны, играют свою главную нейромодуляторную роль в препубертатной жизни раннего человека с последующим снижением чувствительности нейронов к их действиям с возрастом. Некоторые исследования показали, что препубертатные половые гормоны оказывают постоянное влияние на поведение и познание человека, включая пространственные способности. Подростковые стрессы подавляют активность эстрогенов и препятствуют его организационным действиям для достижения взрослого брачного поведения. Из этих результатов можно сделать вывод, что предрасположенность индивида ко многим нейродегенеративным расстройствам, включая болезнь Альцгеймера, может быть достигнута с ранних лет, и мы не сможем легко обратить ее вспять позже [8].

В многочисленных исследованиях и дискуссиях получены противоположные выводы о роли гормонотерапии при нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего при болезни Альцгеймера. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии. Две трети пациентов с болезнью Альцгеймера — это женщины. Учитывая отсутствие эффективных методов лечения этого заболевания и оценку того, что к 2050 г. распространенность увеличится в три раза, усилия в области здравоохранения сосредоточены на первичной профилактике, включая факторы риска и профилактические стратегии, которые касаются прежде всего женщин. Среди этих факторов, значительное внимание было уделено роли гормональной терапии в менопаузе, что было связано с 29% снижением при болезни Альцгеймера в мета–анализе обсервационных исследований, но с удвоением риска всех причин деменции с эстрогеном плюс прогестин в проблеме женского здоровья и сохранением памяти и других важных когнитивных функций (рандомизированное исследование в постменопаузе о роли гормональной терапии для профилактики болезни Альцгеймера) [9].

В другом когортном исследовании сообщалось, что раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Аналогичные результаты были получены в ходе полиинституционального исследования в рамках генетической эпидемиологии болезни Альцгеймера, в котором использование гормонотерапии в самых молодых возрастных категориях (50–63 года) защищало от болезни Альцгеймера, по сравнению с более старшими возрастными категориями [10].

*Трехуровневая система сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического*. Инновационные методы П4-медицины управления нейропластичностью позволяют провести своевременную профилактику факторов, снижающих нейропластичность, сохранить факторы положительного влияния на висцеральный и когнитивный мозг, а главное — своевременно применить в практическом здравоохранении комбинированные методы сохранения и развития когнитивного мозга человека, в различные возрастные периоды [3–5, 11–13].

В настоящее время активно применяются в системе медико–социального долговременного ухода нейрокогнитивные системы — нейрочаты — виртуальные помощники при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Современный нейрочат поможет пожилому человеку в очень важных для него повседневных делах:

–общаться и настраивать аудио и видеочаты с медицинскими работниками и членами семьи;

–напомнит о приеме лекарств (медикаментозных и немедикаментозных) и запланированных встречах;

–активный помощник социальному работнику в системе долговременного ухода.

Современная проблема нейродегенерации имеет нейрофизиологическую, нейроэндокринологическую, биофизическую, геронтологическую, гериатрическую и стратегическую практическую направленность, поскольку констатация причины заболевания обусловливает выбор адекватного лечения.

На первом уровне здоровья, для лиц от 35 до 59 лет, к диспансерным лечебно–профилактическим мероприятиям легких когнитивных нарушений, целесообразно включить клинический психоанализ, психотерапию и когнитивные тренинги. В геронтологии и клинической гериатрии нейросети в новых методах нейромодуляции эффективно используют комбинированную нейроэндокринологическую терапию (медикаментозные, нефармакологические, и др.). Нейрокогнитивное действие половых гормонов осуществляется

во взаимодействии нейросетей с когнитивным и висцеральным мозгом и используется для нейросетевого контроля и многофункционального управления, включая баланс между их уровнями с учетом возраста и пола человека. Нейроэндокринологическая терапия при когнитивных нарушениях проводится с учетом гормонального статуса.

На втором уровне, для граждан от 60 до 69 лет, на базе диспансерных лечебно–профилактических мероприятий легких и умеренных когнитивных нарушений, целесообразно создать платформу «взаимодействия» мультимодальной, междисциплинарной и межвузовской терапии нейродегенеративных заболеваний. Нейроэндокринологическая терапия при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера проводится с учетом гормонального статуса и полиморбидности.

На третьем уровне, для граждан от 70 лет и старше, к диспансерным лечебно–профилактическим мероприятиям умеренных и тяжелых когнитивных нарушений (расстройств) целесообразно создать «территорию заботы» мультимодальной, междисциплинарной, межвузовской и межведомственной терапии нейродегенеративных заболеваний (сосудистой деменции и болезни Альцгеймера) — системы долговременного ухода, с участием семьи и всех институтов общества. Нейроэндокринологическая терапия при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера проводится с учетом гормонального статуса и полиморбидности, а также наличия синдрома старческой астении.

Современная нейронаука — это междисциплинарные и межвузовские направления, которые фокусируются на изучении нервной системы и влияния мозга на поведение и мыслительную способность людей. Нейронаука тесно сотрудничает с такими дисциплинами как математика, лингвистика, инженерия, информатика, когнитивная нейробиология, химия, философия, психология и медицина, так как знания в этих областях могут способствовать пониманию работы головного мозга и других составляющих ЦНС.

Своевременное применение в практическом здравоохранении десяти инновационных комбинированных и/или дополнительных методов управления нейропластичностью позволяет достичь сохранения и развития нейрогенеза и нейропластичности, а также других поставленных целей [4].

Пожизненное приобретение знаний, информационные положительные нейрокоммуникации способствуют сохранению психического здоровья и активного долголетия [6–7].

Клинический психоанализ свидетельствует, что поиск смысла жизни — дело трудное: многие становятся отчужденными по отношению к себе и другим, некоторым не хватает мужества настоять на своем, иные предпочитают принять то, что говорят друзья и родители, общество в целом. Преодоление этой проблемы может побудить человека сделать что-нибудь стоящее.

Трудные ситуации, так или иначе, всегда связаны в нашей жизни с конфликтом. В трудных ситуациях разные люди ведут себя по-разному и использует разные стили поведения.

Человек всегда обладает свободой в выборе форм поведения: принимать или не принимать существующие формы и нормы поведения, ценности общества.

Подобные ситуации предъявляют повышенные требования к способностям и возможностям человека, к его личностному потенциалу и стимулируют его активность.

*Нейросети и стресс: нейрокогнитивное и нейроэндокринное управление.* Структурные и функциональные сети мозга тесно связаны между собой и имеют общие топологические особенности, такие как модули и концентраторы (Рисунок 1), хотя большинство исследований поддерживают идею о том, что структурные сети определяют некоторые аспекты функциональных сетей, особенно на низких частотах или в течение длительных

периодов времени, не ясно, как структурная топология поддерживает появление быстрых и гибко реконфигурированных функциональных сетей и сама реконструируется функциональной пластичностью в более медленном масштабе времени [14].

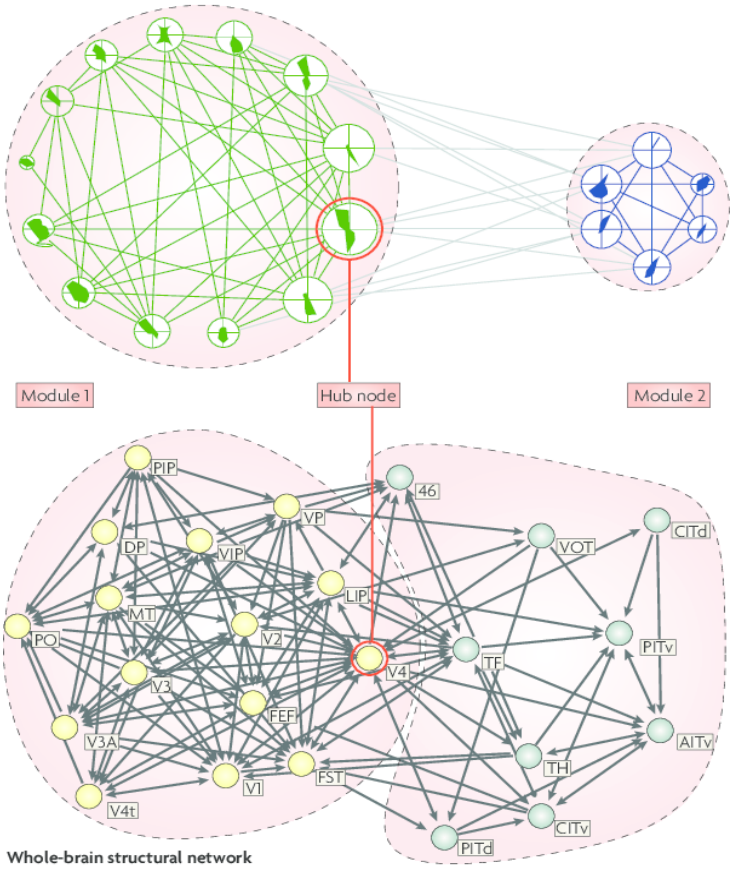


Рисунок 1. Структурные и функциональные сети мозга [14].

*Многослойный персептрон, нейронные сети прямого распространения* (Рисунки 2–4). Входной сигнал в таких сетях распространяется в прямом направлении, от слоя к слою. Многослойный персептрон состоит из следующих элементов:

–множества входных узлов, которые образуют входной слой;

–одного или нескольких скрытых слоев вычислительных нейронов;

–одного выходного слоя нейронов.

Нейроны: не делятся; много входов (до 10000); один выход.

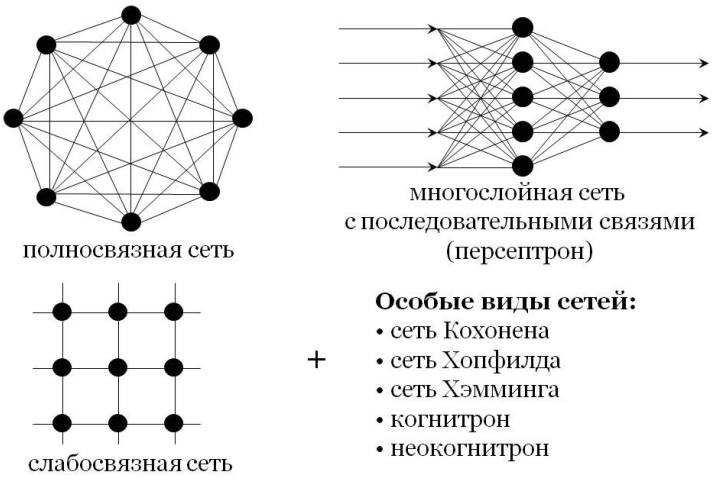


Рисунок 2. Основные виды нейронных сетей.

Т. 5. №6. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/43

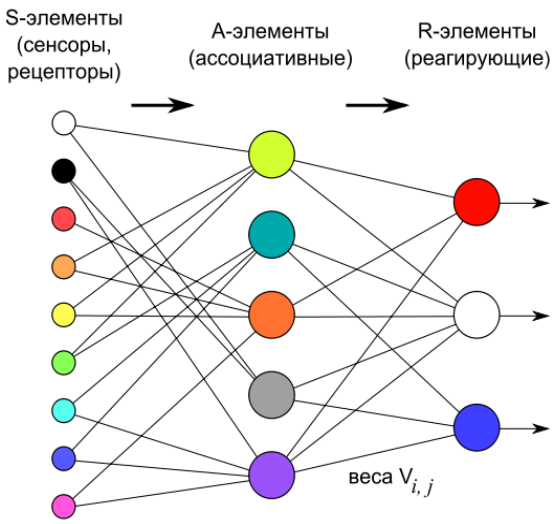


Рисунок 3. Многослойная сеть нейронных сетей.

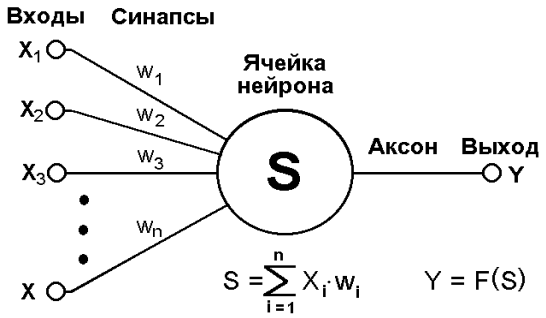


Рисунок 4. Математическая модель нейрона.

Каждый синапс характеризуется величиной синаптической связи — ее также называют весом $W_i$. По физическому смыслу, вес синаптической связи — это электрическая проводимость данного синапса. Однослойная сеть с X входными элементами и S нейронами.

Каждый элемент вектора входа соединен со всеми входами нейрона и это соединение задается матрицей весов W. Каждый i-ый нейрон включает суммирующий элемент, который формирует скалярный выход $n_{(i)}$. Совокупность скалярных функций $n_{(i)}$ объединяется в S–элементный вектор входа n функции активации слоя. Выходы слоя нейронов формируют вектор–столбец a. Количество входов X в слое может не совпадать с количеством нейронов S.

Вычисления (нейроны), память (синапсы) и сообщения (аксоны, дендриты), математически абстрагированы от биологических подробностей, для достижения максимизации функциональности (практичность, применяемость) и минимизации расходов (энергия, пространство, простой).

Нейрон соединяет в себе нанотехнологии, нейробиологию, нейробиофизику и суперкомпьютеры для создания основы новой когнитивной компьютерной архитектуры.

Т. 5. №6. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/43

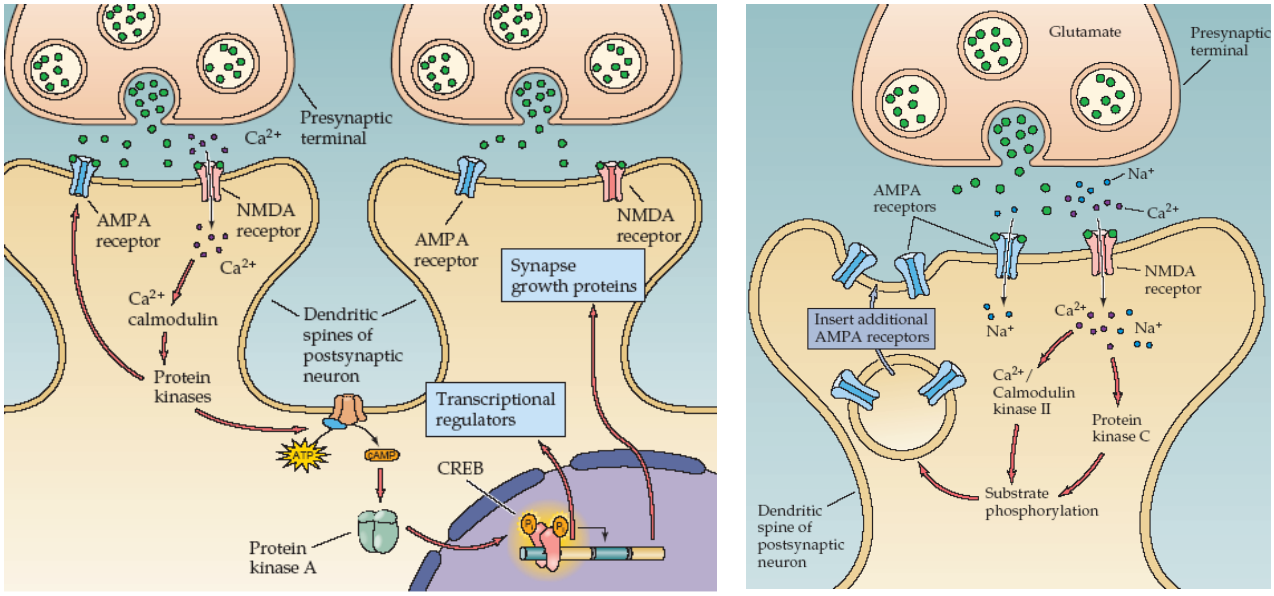


Рисунок 5. Постсинаптическая пластичность.

*Основные механизмы постсинаптической пластичности и регуляции количества синаптических рецепторов. Молекулярные механизмы долговременной потенциации (ДВП).* Многие дендритические синапсы содержат только NMDA–рецепторы. Большое число шипиков являются «молчащими», поскольку для активации NMDA–рецепторов необходима деполяризация. При тетанизации в мембрану «молчащих» шипиков встраиваются новые AMPA–рецепторы, которые приводят к увеличению постсинаптических ответов. Высокая деполяризация после тетанизации в постсинаптических нейронах приводит к увеличению внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$. $Ca^{2+}$ в комплексе с кальмодулином активирует CaMKII, которая автофосфорилируется и сохраняет активность в течение долгого времени, даже после восстановления концентрации $Ca^{2+}$ до начального уровня (Рисунок 5).

Относительно кратковременные изменения синаптической пластичности (до 3 ч) происходят за счет активации $Ca^{2+}$–зависимых киназ и протеаз, которые обеспечивают фосфорилирование мембранных канальных белков и белков цитоскелета, ответственных за рециклизацию AMPA–рецепторов из цитоплазматического пула.

Длительные эффекты (более 3 ч) происходят за счет активации белкового синтеза. $Ca^{2+}$ активирует $Ca^{2+}$–зависимую аденилатциклазу, затем активированная цАМФ протеин–киназа А фосфорилирует регуляторный элемент (CREB), который, проникая в клеточное ядро, запускает синтез новых глютаматных рецепторов.

Кроме того, поток $Ca^{2+}$ из внутриклеточных депо также может вызывать эффект ДВП. Внутриклеточный $Ca^{2+}$ в повышенной концентрации может активировать целый ряд внутриклеточных каскадов. Повышение концентрации $Ca^{2+}$ происходит в результате активации NMDA–рецепторов. Ингибирование фосфатаз устраняет долговременную депрессию и не влияет на ДВП. Предполагается, что фосфатазы обратным образом влияют на внутриклеточные каскады, которые лежат в основе ДВП.

Механизм долговременной депрессии в гиппокампе с участием NMDA–рецепторов. Незначительное повышение концентрации $Ca^{2+}$ активирует протеин фосфатазы, которые обеспечивают интернализацию AMPA–рецепторов, уменьшая чувствительность к глютамату. Возникновение ДВП связывают с дополнительным увеличением концентрации внутриклеточного $Ca^{2+}$ в постсинаптическом нейроне. Механизмом увеличения концентрации внутриклеточного $Ca^{2+}$ является активация глютаматных NMDA–рецепторов.

Основной причиной повреждения и гибели клеток мозга считается эксайтотоксичность (*англ. excitotoxicity*) — цитотоксическое действие ряда агентов, прежде всего возбуждающих аминокислот (глутамата, NMDA), а также кальция.

В норме последовательность синаптических событий приводит к генерации постсинаптическим нейроном нервного импульса. Однако в условиях патологии (при избытке основных возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и NMDA, $Ca^{2+}$ и при генетически обусловленном нарушении активности Na+/K+–АТФазы) может происходить лавинообразное увеличение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$, что ведет за собой повреждение и утрату отдельных отростков или гибель нервной клетки.

Этим деструктивным процессам в наибольшей степени способствует повышенное содержание кортикостероидов (главным образом, кортизола), характерное для состояний дистресса и депрессии.

Роль гиперактивности гипоталамо–гипофизарно–адреналовой оси в нейропластических явлениях подтверждается тем, что у лабораторных животных вызванных стрессом и сходных с депрессией состояниях в крови значительно повышено содержание кортикотропин–рилизинг–фактора (КТРФ), АКТГ и кортизола; искусственное введение кортикостероидов (в отсутствие стресса) вызывает такие же изменения нервной ткани, как и стрессогенная ситуация, а адренэктомия предотвращает влияние стрессоров.

У 33–66% больных депрессией отмечается гиперплазия надпочечников, а содержание кортизола повышено и положительно коррелирует с тяжестью состояния.

Эстрогены и прогестерон обеспечивают обратную связь, влияя на гипоталамус и тормозя выделение гонадотропных гормонов.

Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *H. sapiens*, в трехуровневой системе сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического (Таблица).

В предыдущих работах [5, 15–18] мы исследовали, что деменция по своему происхождению является смешанной и крайне сложно вычленить ее первично–дегенеративный или сосудистый компонент. Дифференцированный подход, определяется гетерогенностью патологического процесса, общим для которых является взаимосвязь поражения мозговых сосудов с развитием симптомов поражения головного мозга. Проблема нозологической самостоятельности болезни Альцгеймера является предметом дискуссий для пациентов старших возрастных групп (особенно, у лиц 65 лет и старше). Генез мнестико–интеллектуальных расстройств обусловлен не столько первично–дегенеративными, сколько сосудистыми изменениями, особенно на уровне микроциркуляторного русла.

Следует подчеркнуть, что препараты, которые улучшают мозговой кровоток и нейрональный метаболизм, более эффективны, если они назначаются на ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности, когда выраженность когнитивных нарушений еще не достигает степени деменции.

Отдельного лечения может требовать возникновение у больных депрессии, тревожности, галлюцинаций, психомоторного возбуждения. При наличии депрессии у больных с деменцией предпочтение в настоящее время отдается ингибиторам обратного захвата серотонина, поскольку в отличие от трициклических антидепрессантов они обладают меньшим антихолинергическим побочным действием, не угнетают когнитивные функции.

Т. 5. №6. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/43

Таблица.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕРВНОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ

| *Нервная регуляция — нервная система* | *Гуморальная регуляция — эндокринная система* |
|---|---|
| Регуляторное влияние посредством электрических импульсов и нейронных медиаторов | Регуляторное влияние посредством химических веществ - гормонов |
| Высвобождение нейромедиаторов в центральных и периферических синапсах | Высвобождение гормонов в кровь для общего распределения по всему телу |
| Обычно имеет относительно локальный, специфический эффект | Иногда имеет очень обширное распространенные эффекты |
| Скорость передачи возбуждения очень высокая. Быстро реагирует на раздражителя. Ответ в течение от 1 до 10 мс. | Реагирует медленнее на раздражители. Скорость кровотока в капиллярах составляет около 0,03 м/сек. Регуляция продолжается в течение нескольких секунд до нескольких дней (или даже несколько месяцев) |
| Прекращается быстро, когда раздражитель перестает действовать<br>Адаптируется довольно быстро к длительной стимуляции | Осуществляется долгое время после того, как раздражитель перестает действовать<br>Адаптируется сравнительно медленно; может продолжать отвечать на действия раздражителя в течение нескольких дней, до недель |

Адекватная терапия сопутствующих соматических заболеваний, которые существенно влияют на нервно–психическое состояние больных, должна проводиться совместно с другими специалистами. Важное значение имеет психологическая поддержка больного.

*Профилактика сосудистой деменции.* Развитие сосудистой деменции можно предотвратить, если обнаруживать факторы риска ее развития и проводить коррекцию, в первую очередь, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, заболеваний сердца и сосудов. Эти профилактические мероприятия должны проводиться врачами разного профиля [15–19].

*Нейросети: нейроэндокринологические методы нейромодуляции когнитивного и висцерального мозга.* Нейроэндокринологическое старение перекрываются во времени, переплетаясь сложными петлями обратной связи. Женский мозг генетически более подвержен страданиям в течение жизни, а перименопауза является «критическим периодом» в нейрорегуляции, когда начинаются дегенеративные процессы. Многие гипотезы о многофакторной природе старения мозга женщин разрабатываются и проверяются в высокотехнологичных исследовательских центрах. Наиболее анализируемая болезнь Альцгеймера характеризуется не только накоплением олигомеров Aβ и фибрилл, но и метаболическими и воспалительными изменениями, начинающимися в переходный период менопаузы и в ранние годы менопаузы. Глубокий анализ эндокринных, нервных и метаболических путей дает новое понимание последовательного взгляда на Aβ–centric в патогенезе, профилактике и лечении болезни Альцгеймера в перименопаузе для поддержания неврологического здоровья женщин [20].

Женская репродуктивная ось, по существу, состоит из гипоталамо–гипофизарно–яичниковой оси. Репродуктивная ось стареет до нефункционального состояния (менопаузы) гораздо раньше, чем другие системы органов, в то время как в остальном женщина здорова. Основой репродуктивного старения у женщин является истощение яйцеклеток в яичнике. Постменопауза определена менструальным циклом и инкреторными изменениями как нарушение овариально-гипофизарно-гипоталамических отношений обратной связи, снижение уровня эстрогена и уменьшение уровня прогестерона. Многие

психопатологические изменения могут иметь место, но чаще всего женщины испытывают легкие когнитивные нарушения, беспокойство, раздражительность, перепады настроения и депрессию. Эстрогены влияют на депрессию и депрессивное поведение через взаимодействие с нейротропными факторами и через влияние на серотонинэргическую систему [21].

Менопауза — это событие в жизни женщины, которое знаменует конец репродуктивной функции. Процесс репродуктивного старения является постепенным и начинается в раннем менопаузальном переходе. Снижение выработки эстрогенов в яичниках вызывает физические симптомы, метаболические изменения, а также влияет на настроение и когнитивные способности. Связь между постменопаузальным синдромом и психическими расстройствами сильна и подтверждается многими различными исследованиями. Учитывая эти результаты, в будущем стратегии восстановления/регулирования биодоступности гормонов могут предложить больший терапевтический потенциал в борьбе с возрастными заболеваниями [22].

Развитие и прогрессирование болезни Альцгеймера характеризуются значительными половыми различиями. Понимание роли половых различий в болезни Альцгеймера необходимо не только для выявления тех, кто наиболее подвержен риску, но и для разработки мероприятий по профилактике и лечению болезни. Современная роль половых стероидных гормонов в этих отношениях, подчеркивая половые различия в действиях гормонов и их важность как в процессе развития, так и в процессе старения [22].

Особенностью лимбической системы является то, что между ее структурами имеются простые двусторонние связи и сложные пути, образующие множество замкнутых кругов. Такая организация создает условия для длительного циркулирования одного и того же возбуждения в системе и тем самым для сохранения в ней единого состояния и доминирование этого состояния над другими системами мозга. Лимбическая система организует и обеспечивает протекание вегетативных, соматических и психических процессов при эмоционально-мотивационной деятельности. А также осуществляет восприятие и хранение эмоционально значимой информации, выбор и реализацию адаптивных форм эмоционального поведения. В связи с этим лимбическая система носит название «висцерального мозга».

Главной медицинской и социальной значимостью висцерального мозга является формирование эмоций. Висцеральный мозг участвует в регуляции функций внутренних органов, обоняния, автоматической регуляции, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др. Висцеральный мозг определяет выбор и реализацию адаптационных форм поведения, динамику врожденных форм поведения, поддержание гомеостаза, генеративных процессов. Он обеспечивает гормональную стимуляцию организма, создание эмоционального фона, формирование и реализацию процессов высшей нервной деятельности.

Управление нейросетью «мозг–микробиота» в соответствии с циркадианными ритмами организма позволит получать новые фундаментальные и клинические эффекты в работе нейронных цепей с определенными входными и выходными функциями и при регулировании процессов в этих цепях соответствующими фармакологическими, генетическими и физиологическими инструментами [1].

Когнитивная память — одно из самых больших и емких понятий, которое представляет основную функцию памяти вообще. Знания, которые человек получает при обучении, сначала воспринимаются как нечто внешнее, но затем постепенно они превращаются в опыт и убеждения. Когнитивная память сохраняет в себе все полученные знания, представляя

Т. 5. №6. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/43

собой своего рода «библиотеку», причем процесс усваивания и сохранения усложняется по мере усложнения получаемой информации [6–7, 15].

Анализируя передачу информации в головном мозге, можно сделать ряд выводов [1–2, 6–7, 15, 19, 23].

Во-первых, строение анатомических структур головного мозга, в частности круга Пейпеца, коры больших полушарий головного мозга и т. д. является функционально оптимальным для формирования путей передачи информации при различных режимах работы головного мозга: загрузки информацией ячеек памяти — циклических нейронных цепей, совместной работе ЦНЦ, формированию детерминированных и стохастических путей поиска информации в процессе творческо–мыслительной деятельности.

Во-вторых, кора больших полушарий головного мозга представляет собой мозговой синцитий, где все нейроны, скомпонованные в ЦНЦ, функционируют в процессе мышления как единое целое.

В-третьих, заболевания головного мозга, особенно в заключительный период жизнедеятельности, такие как болезнь Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа обусловлены либо гибелью нейронов циклических нейронных цепей, либо нарушением связи различных ЦНЦ при использовании (вспоминании) информации в процессе мыслительной деятельности.

В-четвертых, сохранение когнитивных способностей мозга возможно только при его непрерывной тренировке творческо–мыслительной работой.

В-пятых, обеспечить долговременную работу «когнитивного мозга» можно с помощью системных междисциплинарных и межведомственных мероприятий в рамках 4П-медицины.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемостью болезнью Альцгеймера. Ретроспективные исследования показали, что заместительная гормональная терапия может противодействовать этому несоответствию, снижая риск развития деменции. Заместительная гормональная терапия может снизить риск деменции. Более длительный срок жизни женщин по сравнению с мужчинами может быть самым большим фактором в преобладании женщин страдающих данной коварной болезнью. Заместительная гормональная терапия уменьшает риск слабоумия несколькими механизмами: польза ацетата и эстрона медроксипрогестерона, которые могут иметь несколько различные возможные влияния на нейрональную и цереброваскулярную функции чем прогестерон и эстрадиол; уменьшение свободного тестостерона который мог защитить от болезни Альцгеймера; доза или метод доставки, уровни лекарства которые могли лежать вне гипотетического полезного ряда; и регулировка приемных устройств эстрогена на холинергических нейронах, по возможности уменьшая холинергическую деятельность. Требуется дальнейшее исследование, чтобы определить, с помощью какого из нескольких возможных механизмов заместительная гормональная терапия уменьшает риск деменции [24].

Актуальность многочисленных исследований и многообещающая стратегия для того чтобы задержать и возможно предотвратить болезнь Альцгеймера должна определить связанные с возрастом изменения которые воздействуют на мозг. Значительное нормальное возрастное изменение, приводящее к тканеспецифической дисфункции — это истощение половых гормонов. У женщин, в результате менопаузы и относительно быстрой потере эстрадиола и прогестерона. У мужчин, в связи с сравнительно постепенным, но значительным уменьшением тестостерона. И эстрогены и андрогены прилагают широкий диапазон защитных действий которые улучшают множественные аспекты нервного здоровья, предлагая, что заместительная гормональная терапия обладает потенциалом сразить патогенез болезни Альцгеймера. Однако перевод экспериментальных данных в эффективные

методы лечения оказался сложным. Ожидается, что продолжающиеся исследования половых гормонов и их роли в старении мозга дадут ценные подходы к снижению риска развития болезни Альцгеймера [25].

Возрастное истощение эстрогенов и тестостерона может быть особенно значимым для развития болезни Альцгеймера, поскольку эти половые гормоны являются регуляторами ряда событий, связанных с заболеванием, включая накопление бета–амилоида, фосфорилирование тау, гибель нейронов и снижение плотности позвоночника.

Взаимосвязь между возрастной потерей половых гормонов и риском развития болезни Альцгеймера показана на Рисунке 6. Патогенез болезни Альцгеймера является многофакторным процессом. Пожизненное воздействие комбинации выявленных генетических и экологических факторов риска взаимодействует с многочисленными нормальными возрастными изменениями для совместного содействия развитию данной нейродегенерации. Одно важное нормальное изменение возраста, которое соединено к дисфункции и заболеванию — это снижение (потеря) половых гормонов: эстрогенов у женщина и тестостерона у мужчин [25].

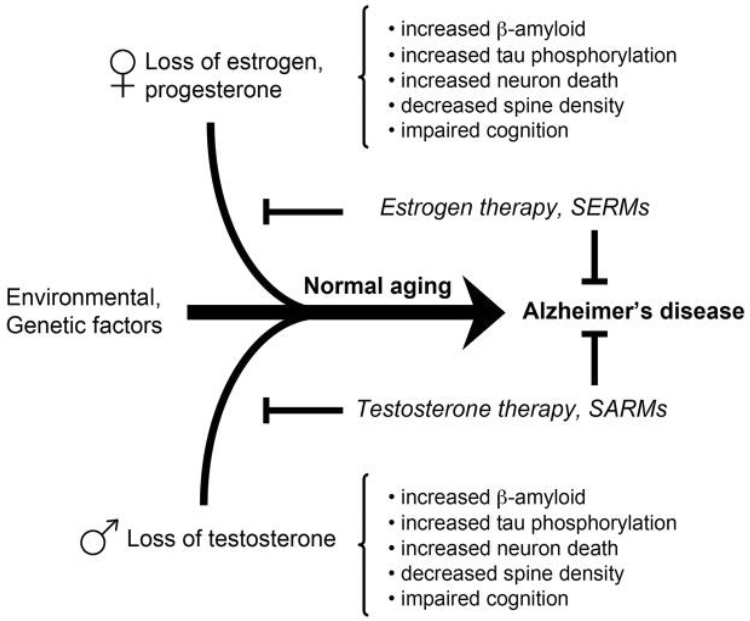


Рисунок 6. Взаимосвязь между возрастной потерей половых гормонов и риском развития болезни Альцгеймера [25].

Вариабельность реакций мозга на половые гормоны. Нейрокогнитивные действия половых гормонов не просты, но несколько факторов могут взаимодействовать, чтобы контролировать их благотворное влияние, включая баланс между их уровнями, а также возраст и пол человека. При беременности одновременное повышение прогестерона и эстрогенов приводит к нарушению настроения и снижению памяти. В то же время, половые гормоны, по-видимому, играют свою главную нейромодуляторную роль в препубертатной жизни раннего человека с последующим снижением чувствительности нейронов к их действиям с возрастом. Некоторые исследования показали, что препубертатные половые гормоны оказывают постоянное влияние на поведение и познание человека, включая пространственные способности. Подростковые стрессы подавляют активность эстрогенов и препятствуют его организационным действиям для достижения взрослого брачного поведения. Из этих результатов можно сделать вывод, что предрасположенность индивида ко

многим нейродегенеративным расстройствам, включая болезнь Альцгеймера, может быть достигнута с ранних лет, и мы не сможем легко обратить ее вспять позже [8].

Половые гормоны синтезируются из холестерина главным образом в гонадах и коре надпочечников. В мозге стероиды можно также более добавочно метаболизировать к различным нейростероидам или произвести заново в нейронах и глиальных клетках, с даже более мощным влиянием на нервную систему. Механизмы действия половых стероидных гормонов на мозг связаны как с классическими, внутриклеточно опосредованными эффектами, так и с неклассическими (негеномными) мембранными эффектами, обусловленными их связыванием с мембранными рецепторами. Некоторые стероиды способны к быстрым нейротрансмиттерным влияниям. Половые стероиды оказывают разнообразные плейотропные эффекты на нервную систему: они модулируют основные нейромедиаторные системы, способствуют жизнеспособности нейронов, играют важную роль в миелинизации и влияют на когнитивные процессы. Эстрадиол увеличивает нейрональные выживание и восстановление. Он защищает нейроны от экситотоксического повреждения, токсичности амилоида β, оксидативного стресса, и утилизации глюкозы. Защита эстрогенами регулируется сложными нейроэндокринными механизмами. Андрогены оказывают широкий диапазон нейропротективных влияний в мотонейронах, включая поддерживая выживание клетки, аксональную регенерацию, и нейропластичность [26].

Современная геронтология и клиническая гериатрия (важным составляющим, именно практического здравоохранения) определила приоритетные области (взаимосвязь нейросетей с нейроэндокринологическими методами нейромодуляции когнитивного и висцерального мозга), которые заслуживают дальнейшего изучения в диагностике, лечении и профилактике нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера [27].

*Выводы:*

Современная нейроэндокринология и клиническая гериатрия с помощью нейросетей, смогут провести своевременную нейровизуализацию, комбинированную терапию / реабилитацию и профилактику нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера.

Инновационные методы нейромодуляции в комбинированной нейроэндокринной терапии/реабилитации (медикаментозные, нефармакологические, и др.) прогнозируют защиту старения головного мозга с возрастным переходным периодом со второго уровня когнитивного здоровья на третий.

Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий мультимодальный способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *H. sapiens*, в трехуровневой возрастной системе сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического.

Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера.

Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека.

*Список литературы:*

1. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. DOI: 10.33619/2414-2948/39/05

2. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №8. С. 79-83.

3. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. 2014. 34 с.

4. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №9. С. 92-94.

5. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара. 2013. 416 с.

6. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // Врач. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. DOI: 10.29296/25877305-2018-08-08

7. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В.. Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // Врач. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. DOI: 10.29296/25877305-2018-09-04

8. Bahnasy W. S., El-Heneedy Y. A., El-Seidy E. A. Sex Hormones and Alzheimer's Disease // Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. 2018. С. 145. DOI: 10.5772/intechopen.72561

9. Maki P. M., Girard L. M., Manson J. A. E. Menopausal hormone therapy and cognition. 2019. DOI: 10.1136/bmj.l877

10. Imtiaz B., Tuppurainen M., Rikkonen T., Kivipelto M., Soininen H., Kröger H., Tolppanen A. M. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study // Neurology. 2017. V. 88. №11. P. 1062-1068. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003696

11. Романчук Н. П. Способ производства функционального пищевого продукта // Патент РФ на изобретение №2423873.

12. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №2. С. 97-101.

13. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.

14. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // Nature reviews neuroscience. 2009. V. 10. №3. P. 186. DOI: 10.1038/nrn2575

15. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С.76-102. DOI: 10.33619/2414-2948/41/08

16. Ткачева О. Н., Фролова Е. В., Яхно Н. Н. Гериатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 608 с.

17. Кузнецов С. И., Романчук П. И., Шишин Г. Г. Артериальная гипертония и артериальная гипотония: инновации комбинированной терапии. Самара, 2011. 288 с.

18. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // Бюллетень науки и практики. 2017. №9 (22). С. 51-61.

19. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В. А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертонии // Врач. 2013. №3. С. 49-51.

20. Russu M. C., Antonescu A. C. Neuroprotection in Perimenopausal Women // Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74330

21. Gersak K., Gersak Z. M., Turcin A. Reproductive Aging: Perimenopause and Psychopathological Symptoms // Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74159

22. Nebel R. A. Aggarwal N. T., Barnes L. L., Gallagher A., Goldstein J. M., Kantarci K., Maki P. M. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action // Alzheimer's & Dementia. 2018. V. 14. №9. P. 1171-1183. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.04.008

23. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К. А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №3. С. 461-470.

24. Baum L. W. Sex, hormones, and Alzheimer's disease // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2005. V. 60. №6. P. 736-743. DOI: 10.1093/gerona/60.6.736

25. Barron A. M., Pike C. J. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease // Frontiers in bioscience (Elite edition). 2012. V. 4. P. 976. PMCID: PMC3511049

26. Delchev S., Georgieva K. Cellular and Molecular Mechanisms of the Effects of Sex Hormones on the Nervous System // Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. 2018. P. 1. DOI: 10.5772/intechopen.71140

27. How does Alzheimer's affect Women and Men Differently? https://www.alzdiscovery.org/cognitive-vitality/blog/how-does-alzheimers-affect-women-and-men-differently.

*References:*

1. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice, 5*(2), 33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05. (in Russian).

2. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. *Health & education in the XXI century, 18*(8), 79-83.

3. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Early diagnosis of cognitive disorders. 34.

4. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Health & education in the XXI century, 18*(9), 92-94.

5. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., & al. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. 416.

6. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of "Information hunger" in peri-and postperinatal period. Vrach, (8), 35-36. doi:10.29296/25877305-2018-08-08

7. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V. & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *Vrach,* (9), 17-20. doi:10.29296/25877305-2018-09-04

8. Bahnasy, W. S., El-Heneedy, Y. A., & El-Seidy, E. A. (2018). Sex Hormones and Alzheimer's Disease. Sex Hormones in Neurodegenerative *Processes and Diseases*, 145. doi:10.5772/intechopen.72561

9. Maki, P. M., Girard, L. M., & Manson, J. E. (2019). Menopausal hormone therapy and cognition. doi:10.1136/bmj.l877

10. Imtiaz, B., Tuppurainen, M., Rikkonen, T., Kivipelto, M., Soininen, H., Kröger, H., & Tolppanen, A. M. (2017). Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology, 88*(11), 1062-1068. doi:10.1212/WNL.0000000000003696

11. Romanchuk, N. P. Method for the production of functional food products. Patent 2423873.

12. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Health & education in the XXI century, 19*(2), 97-101.

13. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886.

14. Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience, 10*(3), 186. doi:10.1038/nrn2575

15. Volobuev, A. N., & Romanchuk, P. I. (2019). Biophysics of Blood Circulation in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice, 5*(4), 76-102. doi:10.33619/2414-2948/41/08

16. Tkacheva, O. N., Frolova, E. V., & Yahno, N. N. (2018). Geriatrics: National leadership. M.: GEOTAR-Media, 608.

17. Kuznetsov, S. I., Romanchuk, P. I., & Shishin, G. G. (2011). Hypertension and arterial hypotension: innovation combination therapy. Samara. 288.

18. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice,* (9), 51-61.

19. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach,* (3), 49-51.

20. Russu, M. C., & Antonescu, A. C. (2018). Neuroprotection in Perimenopausal Women. *In: Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. IntechOpen.* doi:10.5772/intechopen.74330

21. Gersak, K., Gersak, Z. M., & Turcin, A. (2018). Reproductive Aging: Perimenopause and Psychopathological Symptoms. *In: Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. IntechOpen*. doi:10.5772/intechopen.74159

22. Nebel, R. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Gallagher, A., Goldstein, J. M., Kantarci, K., ... & Maki, P. M. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action. *Alzheimer's & Dementia, 14*(9), 1171-1183. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008

23. Volobuev, A. N., Zakharova, N. O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade K. A. (2016). Modern principles in analysis of geriatric medicine. *Advances in gerontology, 29*(3), 461-470.

24. Baum, L. W. (2005). Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 60*(6), 736-743. doi:10.1093/gerona/60.6.736

25. Barron, A. M., & Pike, C. J. (2012). Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition),* 4, 976–997. PMCID: PMC3511049

26. Delchev, S., & Georgieva, K. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of the Effects of Sex Hormones on the Nervous System. *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases,* 1. doi:10.5772/intechopen.71140

27. How does Alzheimer's affect Women and Men differently? https://www.alzdiscovery.org/cognitive-vitality/blog/how-does-alzheimers-affect-women-and-men-differently.

*Работа поступила в редакцию 11.05.2019 г.*

*Принята к публикации 16.05.2019 г.*

---

*Ссылка для цитирования:*

Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 112-128. https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16

*Cite as (APA):*

Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice, 5*(6), 112-128. https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16 (in Russian).