

УДК 616.899-053.9

СЕНИЛЬНАЯ ДЕМЕНЦИЯ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- ©**Пятин В. Ф.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, Pyatin_yf@list.ru
- ©**Волобуев А. Н.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru
- ©**Романчук Н. П.**, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Щукин Ю. В.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, info@samsmu.ru
- ©**Булгакова С. В.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, Osteoporosis63@gmail.com
- ©**Никитин О. Л.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, Nikitin-ol-63@yandex.ru

SENILE DEMENTIA OF ALZHEIMER'S TYPE: NEUROPHYSIOLOGICAL AND GERIATRIC ASPECTS

- ©**Pyatin V.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_yf@list.ru
- ©**Volobuev A.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia,
volobuev47@yandex.ru
- ©**Romanchuk N.**, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Shchukin Yu.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, info@samsmu.ru
- ©**Bulgakova S.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia,
Osteoporosis63@gmail.com
- ©**Nikitin O.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia,
Nikitin-ol-63@yandex.ru

Аннотация. Установлено, что болезнь Альцгеймера и senile dementia являются следствием одной и той же причины — нарушения нейронной структуры головного мозга, чаще всего в заключительный период жизни человека. Различие только в глубине и характере нарушений.

Комбинированные методы управления «когнитивным мозгом», нейрореабилитация, IT-технологии и автоматический анализ полногеномного секвенирования повышают качество оказания медицинской помощи.

Abstract. It was found that Alzheimer's disease and senile dementia are the result of the same cause — a violation of the neuronal structure of the brain, most often in the final period of human life. The difference is only in the depth and nature of violations.

Combined methods of control "cognitive brain", neurorehabilitation, IT-technologies and automatic analysis of the whole genome sequencing improve the quality of medical care.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивная нейрофизиология, нейровизуализация, нейропластичность, нейрореабилитация, хрономедицина.

Keywords: Alzheimer’s disease, cognitive neuroscience, neurovisualization, neuroplasticity, neurorehabilitation, chronomedicine.

Введение

В настоящее время в России и во многих других странах мира наблюдается процесс старения населения [9, 13]. В 2015 году ожидаемая продолжительность жизни в России при рождении достигла для женщин 76,71 года, а для мужчин 65,92 года. При этом, доля населения старше 60 лет составила 19,87% (Рисунок 1).

Старение организма — многофакторный процесс. Каждый орган или система стареют со своей скоростью.

Например, кости опорно–двигательного аппарата с возрастом подвергаются остеопорозу. В возрасте 25÷35 лет, предел упругости компактного вещества бедренной кости $\sigma_n \approx 3,8 \cdot 10^7 \text{ Н/м}^2$. К 80 годам он уменьшается и становится более чем в три раза меньше $\sigma_n \approx 1,1 \cdot 10^7 \text{ Н/м}^2$. Поэтому у пожилых людей резко возрастает возможность получения травмы опорно–двигательного аппарата, например, при падении.

В процессе репродуктивной замены клеточного материала организма накапливаются вредные мутации в молекулах ДНК, что повышает частоту возникновения новообразований и т. д.

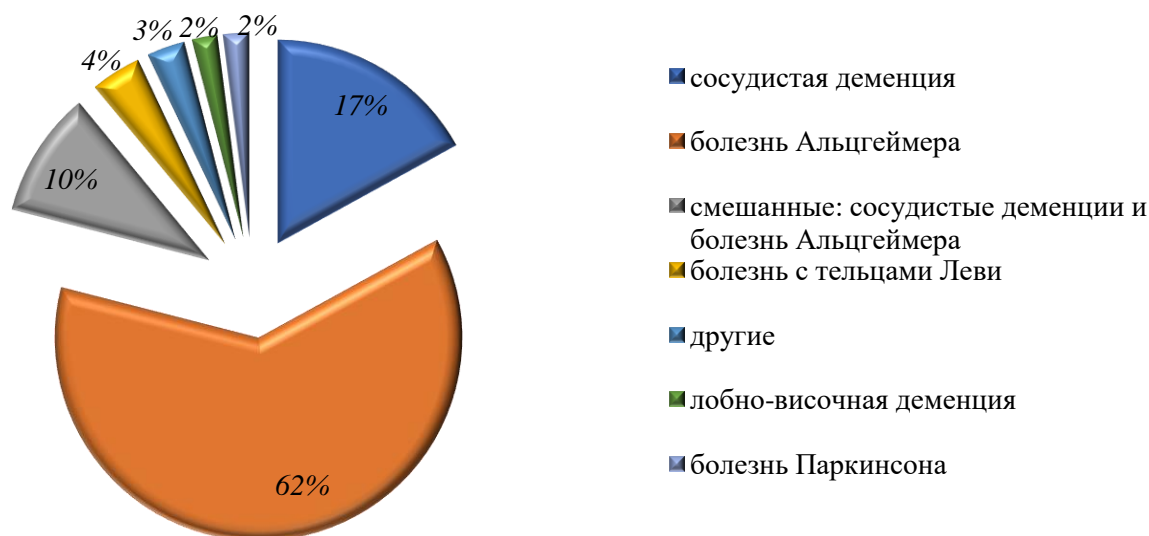


Рисунок 1. Типичные заболевания в старшем трудоспособном возрасте.

Но, по-видимому, самые необратимые процессы происходят в мозге человека. Для людей пожилого и старческого возрастов характерны заболевания, ведущие к различным когнитивным нарушениям. Среди этих заболеваний выделяются болезнь Альцгеймера и сенильные дементные состояния. До настоящего времени полное излечение от этих заболеваний не наблюдалось. При этом болезнь Альцгеймера приводит к летальному исходу примерно через 5–8 лет.

Болезнь Альцгеймера как отдельная нозологическая форма берет свое начало с 1906 года, когда немецкий психиатр Алоис Альцгеймер представил на конференции пациентку с характерным набором симптомов.

Возникновение определенных элементов деменции альцгеймеровского типа различной степени тяжести довольно обычный итог терминального периода развития организма.

В Самарском регионе с 2018 года начата междисциплинарная и межведомственная работа по ведению регистра с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера.

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

По современным представлениям болезнь Альцгеймера может возникать в результате различных нарушений в функционировании головного мозга, в частности:

1. Дефицит медиатора ацетилхолина — т. н. холинергическая гипотеза. Ацетилхолин является одним из медиаторов, участвующих в передаче сигналов между нейронами головного мозга.

2. Возникновение амилоидных бляшек. Эти бляшки состоят из бета-амилоидного пептида, который возникает в результате расщепления белка APP (amyloid precursor protein). Предполагается, что бета-амилоидные бляшки механически разрывают синаптические связи между нейронами.

3. Еще одной причиной болезни Альцгеймера считают накопление одной из модификаций тау-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.

4. Существует гипотеза генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера. Эта предрасположенность связана с геном ApoE [29]. Этот ген контролирует синтез белка аполипопротеин E, который играет важную роль в метаболизме, в частности регулирует уровень холестерина в крови, метаболизм витамина Д и т. д. Наиболее опасен аллель ApoE – $\epsilon 4$. Установлено, что риск заболевания болезнью Альцгеймера после 85 лет для гомозигот ApoE – $\epsilon 2$ /ApoE – $\epsilon 2$ составляет у мужчин 4–5%, женщин 6–8% при частоте этого генотипа у европейцев 0,4%. Для гомозигот ApoE – $\epsilon 4$ /ApoE – $\epsilon 4$ у мужчин 51–52%, женщин 60–68% при частоте этого генотипа у европейцев 2%. Генотип ApoE – $\epsilon 4$ /ApoE – $\epsilon 4$ также негативно влияет на развитие гиппокампа (см. ниже), уменьшая его размеры и ухудшая структурную организацию.

К сожалению, до сих пор четкий и последовательный механизм развития болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа не установлен.

Болезнь Альцгеймера обычно возникает после 65 лет, однако наблюдаются 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 проживает не меньше 2,4 млн человек старше 65 лет со старческим слабоумием (сенильной деменцией). Болезнью Альцгеймера страдают 1,8 млн человек.

В РФ государственного регистра болезни Альцгеймера не ведется.

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

1. Элементы строения мозга, отвечающие за механизмы памяти

Для того, чтобы выяснить основные причины этого заболевания, рассмотрим элементы морфологической структуры головного мозга.

Известно, что в мозгу имеется примерно 10^{11} нейронов. На один нейрон приходится от 10^3 до 10^4 синапсов [4–6], т. е. контактов с другими нейронами. Для расчета будем полагать, что на один нейрон приходится $5 \cdot 10^3$ синапсов.

Если аксон нейрона, имеющий одно терминальное волокно, связывается только с одним нейроном, то нейронов с $5 \cdot 10^3$ контактами будет $\frac{10^{11}}{5 \cdot 10^3} = 2 \cdot 10^7$ штук. Это очень малая величина. Остальные, фактически те же $10^{11} - 2 \cdot 10^7 \approx 10^{11}$ нейронов не образуют контакты с другими нейронами. Этот вывод, очевидно, не соответствует действительности.

Следовательно, терминальные волокна аксона нейрона должны быть очень разветвлены и они должны быть связаны с множеством других нейронов [19].

В работах Волобуева А. Н., Пятина В. Ф., Романчук Н. П. (2017) и Романчук П. И. (2015) указывается, что нейрон может получать информацию от примерно 10^3 других нейронов [1, 14]. Для того, чтобы на нейроне были $5 \cdot 10^3$ синаптических связей, у аксона должно быть также $5 \cdot 10^3$ терминальных волокон. Эта цифра представляется слишком большой. Типичные примеры пирамидальные нейроны и их дендритная морфология показаны на Рисунке 2.

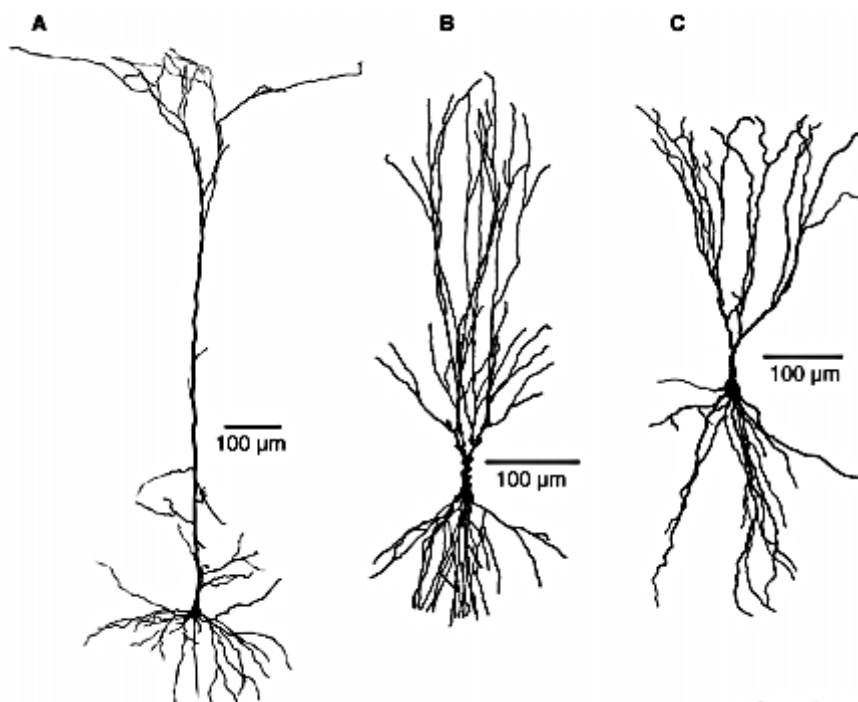


Рисунок 2. Дендритные морфологии типичных пирамидальных нейронов в различных областях мозга. (А) 5 слой сенсомоторной коры крысы. В. Пирамидальный нейрон поля СА3 гиппокампа крысы. С. Пирамидальный нейрон 2-го слоя обонятельной коры мыши [16].

Предположим, что на один нейрон приходится для надежности по 5-и терминальных волокон (образующих синаптические связи) от другого такого же нейрона. Тогда этот первый 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.

В [1] указывается, что в мозге имеется примерно 10^{14} синаптических связей. Учитывая приближенный характер расчетов, получен тот же порядок количества синаптических связей в мозге.

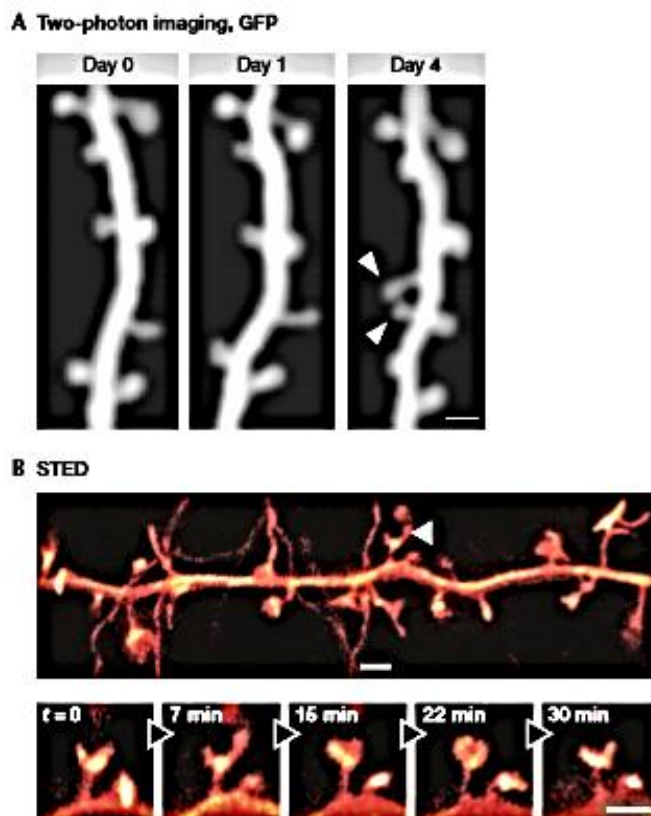


Рисунок 3. Примеры изображения шипиков дендритов. А. In vivo хроническое дву-фотонное изображение шипиковой динамики нейронов 5-го слоя двигательной коры мыши. Б. (B) In vivo STED микроскопия нейронов, меченных желтым флуоресцентным белком, в молекулярном слое соматосенсорной коры мыши [26].

На Рисунке 3 показана in vivo плотность распределения синаптических шипиков на дендритах нейронов коры головного мозга мыши [26].

Основная симптоматика болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа связана, прежде всего, с забыванием некоторых слов и понятий. Поэтому, для дальнейшего анализа необходимо предположить некоторую примерную структуру памяти.

Предположим, что запоминание слов и понятий, а также составление фраз связано с возникновением и существованием циклических нейронных цепей (ЦНЦ или “neuronal loops”) в головном мозге, Рисунок 4. Построение фразы, даже мысленное, приводит к возникновению потока нервных импульсов по тем ЦНЦ, которые обеспечивают хранение в

памяти необходимых для построения фразы слов. Можно предположить, что один нейрон мозга входит примерно в 10^3 ЦНЦ.

На Рисунке 4 показана принципиальная модель структурной энграммы памяти за счет ЦНЦ. Вследствие наличия ЦНЦ весь мозг представляет собой единую нейронную структуру, способную запоминать различные понятия.

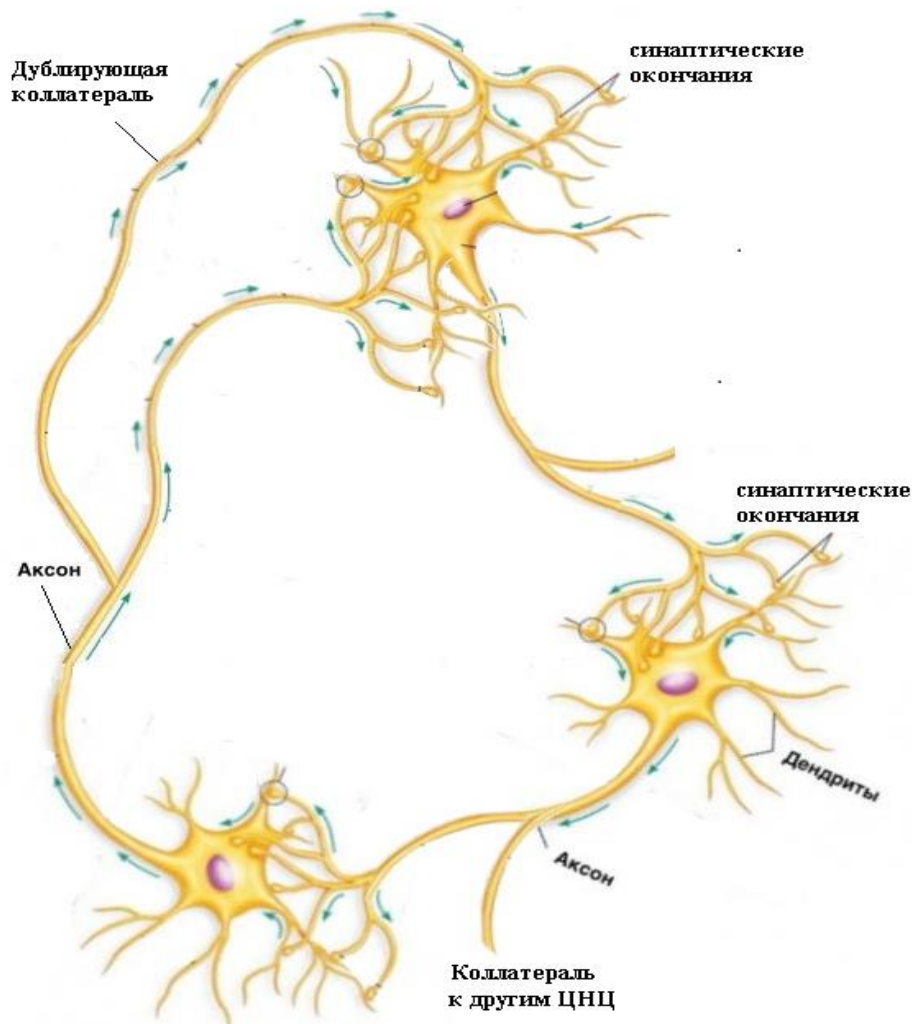


Рисунок 4. Принципиальная схема модели возникновения памяти за счет циклической нейронной цепи.

При расстыковке всех синаптических связей, соединяющих данный нейрон с соседним (~ 5 шт.) разрушается одна ЦНЦ. Эта ЦНЦ может быть единственной, которая обеспечивает запоминание относительно редко употребляемого слова или понятия, например, фамилию не очень близко знакомого человека. В этом случае пациент забывает эту фамилию.

Пациент мучительно пытается вспомнить фамилию. Иногда это приводит к успеху. При этом может задействоваться, например, параллельная линия ЦНЦ через дублирующую коллатераль аксона, Рисунок 4.

Если фамилия данного человека часто фигурирует в построении фраз, например, это приятель, то запоминание фамилии обеспечивается несколькими ЦНЦ. В этом случае фамилия человека забывается реже.

Совсем иная ситуация складывается, когда гибнет нейрон мозга. В этом случае разрушаются все 10^3 , связанных с ним ЦНЦ. Пациент может забыть очень часто

используемое понятие, например, слово «тарелка». Это является симптомом болезни Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера 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 стороны 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 играют гиппокампы, находящиеся в височных долях головного мозга. При лечении эпилепсии у некоторых больных были удалены оба гиппокампа [4]. Это не влияло серьезно на промежуточную и долговременную память человека. Однако люди теряли способность к накоплению новой вербальной и символической информации.

В гиппокампах хранятся адресация всех ЦНЦ головного мозга. При необходимости вспоминания какой-либо информации 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, затем этот адрес используется для новой нужной информации. В этом случае ЦНЦ не изменяется, но используется для записи новой информации.

В настоящее время, используя идею, что в гиппокампе кодируется информация для сохранения в других отделах головного мозга, играющих роль долговременной памяти, пытаются моделировать гиппокамп [28]. 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 гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Этот нейромедиатор прекращает распространение нервных импульсов по ЦНЦ.

Возможно самовозбуждение ЦНЦ, что также сопровождается выбросом ГАМК. Следует подчеркнуть, что в гиппокампе ГАМК-эргических локальных сетевых интернейронов только 10–15% от общего количества нейронной популяции [24]. При этом ГАМК-эргическая популяция интерферонов широко представлена на уровне коры, миндалины, стриатума, таламуса и обонятельных луковиц, включенных в коритколимбические и кортикосубкортикальные нейронные сети, которые принимают участие в познавательных и эмоциональных процессах [27].

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, т.к. 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.

2. Молекулярные причины сенильной деменции альцгеймеровского типа

Рассмотрим молекулярные причины сенильной деменции альцгеймеровского типа. В принципе они являются общими как для данного заболевания, так и для болезни Альцгеймера. Различие в интенсивности и глобализации процессов.

В организме (в том числе в головном мозге) в период его жизнедеятельности возникают активные радикальные частицы, в том числе активные формы кислорода. Это могут быть гидратированный электрон $e_{гидр}^-$, радикал водорода H^\bullet , радикал гидроксила OH^\bullet , перекись водорода H_2O_2 и другие активные частицы. Возникновение этих частиц может быть обусловлено различными причинами, в частности окружающим организм радиационным фоном.

Однако в головном мозге, в эпифизе, синтезируется очень сильный гормон — антиоксидант, ингибирующий действие активных частиц — мелатонин.

Выработка мелатонина в зависимости от возраста снижается. Этот процесс хорошо изучен.

На Рисунке 5 показан график, объединяющий множество экспериментов и отражающий суточно — возрастную секрецию мелатонина. Мелатонин синтезируется в основном в ночное время. Но для нашего исследования важно, что его секреция существенно снижается в позднем периоде существования человеческого организма [2, 3, 30].

Снижение выработки мелатонина приводит к повышению и длительному сохранению активных радикальных частиц в головном мозге.

За счет активных радикальных частиц разрушаются клеточные мембраны в нейронах мозга. Это может привести к гибели клеточных нейронов или к расстыковке отдельных синаптических связей. Первый процесс ведет к болезни Альцгеймера, а второй определяет сенильную деменцию альцгеймеровского типа.

Гибель клеточных нейронов или расстыковка отдельных синаптических связей происходит как за счет разрушения белковых молекул в клеточных мембранах, так и по механизму перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран.

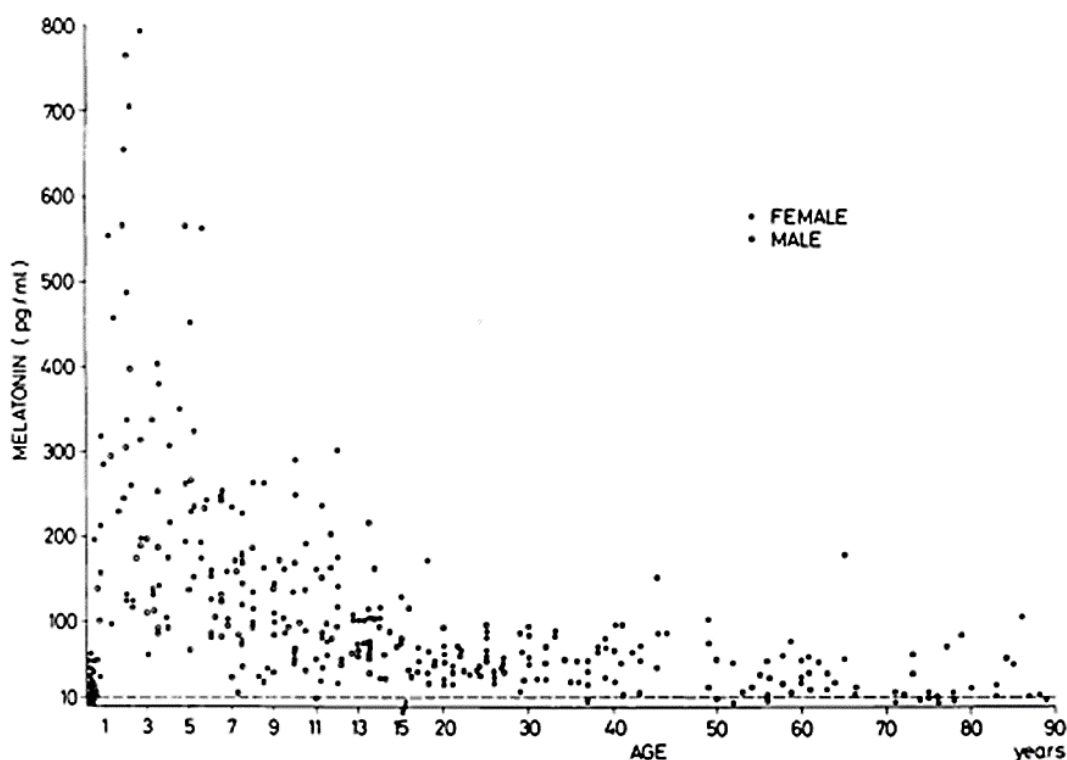
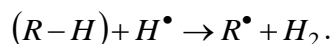
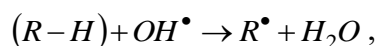


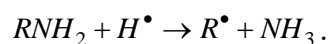
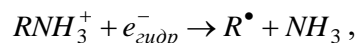
Рисунок 5. Концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время в период жизни от 3 дней до 90 лет [30].

При взаимодействии активных частиц с белками мембран могут происходить следующие молекулярные процессы (R — основная часть молекулы белка):

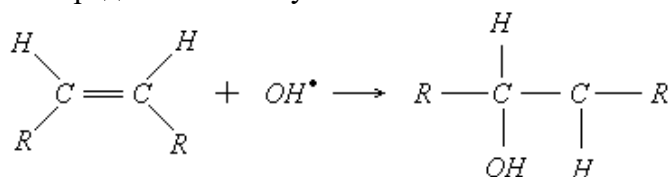
Отрыв атома водорода от белка ($R-H$) с образованием радикального белка:



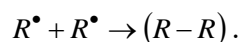
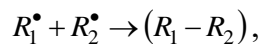
Реакции диссоциации белковой молекулы:



Реакции присоединения радикала к белку



Белковые радикалы могут вступать в реакции димеризации:



Продукты реакции — димеры молекул и агрегаты более высоких порядков обычно токсичны для нейронов.

Реакции диспропорционирования белка: $R^\bullet + R^\bullet \rightarrow RH + P$.

В результате реакции атом водорода перераспределяется между радикалами белка. Один радикал-белок может восстановиться до исходной структуры, а другой превратиться в

новое соединение *P*. Например, реакция диспропорционирования, в которую вступают два радикала глицина (входит в состав белка и является нейромедиатором головного мозга), приводит к появлению имуноуксусной кислоты и восстановлению одного из радикалов до исходной структуры.

В реакциях с радикалом HO_2^\bullet часто образуются гидроперекиси $R^\bullet + HO_2^\bullet \rightarrow ROOH$.

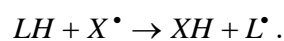
Гидроперекиси часто довольно стабильны, например, гидроперекиси лейцина и изолейцина. Нестабильные гидроперекиси распадаются с образованием стабильных продуктов, но часто вредных для функционирования нейронов.

При взаимодействии радикалов с белками может происходить расщепление пептидной связи белка и другие молекулярные процессы, нарушающие нормальное функционирование белковых молекулярных процессов в мембране.

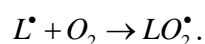
Радикальные частицы могут вызывать также поражение фосфолипидной матрицы мембран нейронов. При этом также часто возникают гидроперекиси. Это свидетельствует о цепном механизме реакции перекисного окисления липидов ПОЛ.

Стадии реакции:

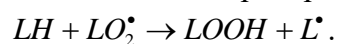
1. Взаимодействие фосфолипида *LH* со свободным радикалом X^\bullet и возникновение радикала липида L^\bullet — затравочная реакция:



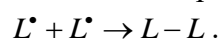
2. Реакция между радикалом липида и кислородом с образованием пероксидного радикала LO_2^\bullet :



3. Взаимодействие пероксидного радикала с фосфолипидом с образованием нового радикала липида и гидроперекиси *LOOH*.



4. Возвращение к п.2. В принципе цепная реакция может идти очень долго, разрушая матрицу мембраны. Но эта цепная реакция может обрываться (стадия обрыва цепи) с образованием димеров фосфолипидов:



Повреждения молекул и клеточных структур нейронов приводят к разнообразным функциональным нарушениям. Продукты перекисного окисления липидов обладают выраженным токсическим действием, например, акролеин и кротоновый альдегид.

Процессы взаимодействия радикалов и клеточных мембран приводят к гибели клеток.

Гибель клеток может происходить в двух формах: в форме апоптоза и в форме некроза, Рисунок 6.

Изменение структуры клеток при некрозе (разрушении клетки) и апоптозе (запрограммированной гибели) показано на Рисунок 6: 1 — нормальная клетка, 2 — некротические изменения, 3 — разрушение клетки, 4 — апоптозные изменения клетки, 5 — фрагментация клетки.

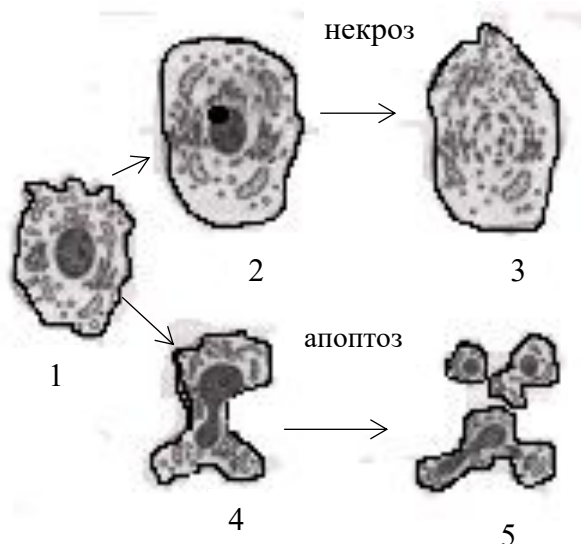


Рисунок 6. Пути гибели нейронов мозга.

Изменения при некрозе характеризуются набуханием клетки, деградацией и разрывом клеточных мембран. Происходит разрушение органоидов, высвобождение ферментов, лизосом, выравнивание клеточных градиентов, выход содержимого клетки наружу.

Изменения при апоптозе характеризуются сморщиванием цитоплазматической мембраны нейрона, фрагментацией ДНК и всего ядерного материала с последующим распадом ядра на части. Клетка внешне спокойно (без воспаления ткани, т. е. иммунного ответа) распадается на части.

При старении происходит также расстыковка синаптических связей нейронов. Функциональное значение этого процесса для возрастных проявлений когнитивных функций человека приведено в публикациях [7]. Изменения в физиологии и структуре нейронов приводят к менее эффективной передаче информации, кодируемой в виде потенциалов действия [17, 22] и нарушения вычислительной эффективности нейронной сети [25]. Поэтому более важными маркерами старения мозга являются структурные изменения в старении нейронов, такие как потеря/регрессия дендритов и потеря дендритных шипов [18]; потеря синапсов [31], изменения в рецепторах нейротрансмиттеров; и/или снижение ответа на нейротрансмиттеры [21]. В результате в поздний период жизни человека уменьшается количество синаптических связей и их физиологическая активность.

На Рисунке 7 показано, как уменьшается плотность синаптических связей в срезах коры головного мозга с возрастом [23].

В коре головного мозга человека с сенильной деменцией альцгеймеровского типа к возрасту 90 лет исчезает примерно 20% синапсов [20].

Скорость элиминации синаптических связей определяет скорость уменьшения интеллектуальных и познавательных способностей человека [10]. Наличием коморбидных и полиморбидных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [13]. Этот процесс, по-видимому, является онтогенетически необратимым, но его можно замедлить [5, 7]. Замедление этого процесса определяется функциональной активностью, востребованностью имеющихся синаптических связей [14].

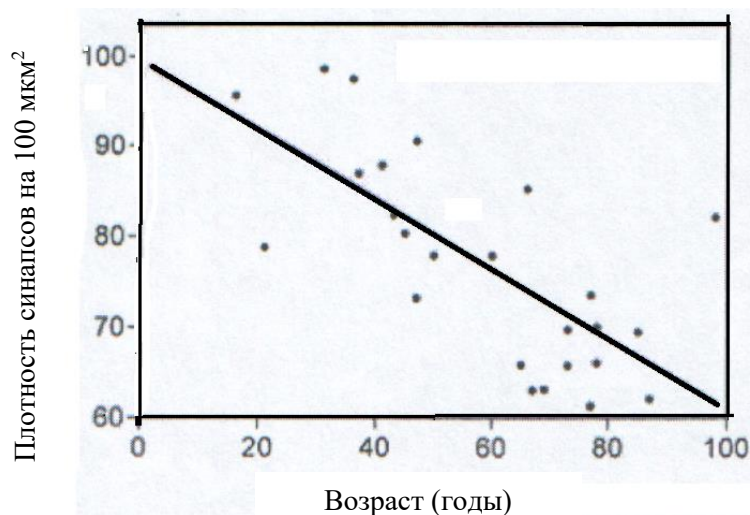


Рисунок 7. Уменьшение плотности синаптических связей с возрастом человека, измеренное с помощью конфокальной микроскопии в срезах коры головного мозга.

В свою очередь функциональная активность синаптических связей определяется интенсивностью творческого труда человека. Заметим, что сохранение синаптических связей способствует сохранению определенного уровня регуляции органов человека, а это приводит в целом к его долголетию. Давно замечено, что люди творческих профессий, в частности ученые в среднем живут дольше, чем работники не квалифицированного физического труда [13].

3. IT-технологии и комбинированные методы управления «когнитивным мозгом»

Мозг в процессе эволюции адаптировался к работе в условиях многоуровневой и полифункциональной информационной и электромагнитной «перегрузки». Гиперсеть когнитивного мозга постоянно коррелирует и работает со всеми структурами причинных связей воспринимаемых объектов и интегрированной информации [2–3].

Современная нейрореабилитация основана на принципах нейропластичности нейронных сетей. В XXI веке клиническая медицина будет развивать технологии оказания клинической помощи, основанные на пластичности головного мозга [10].

Ликворологические биомаркеры являются высокочувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений (КН) и позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы КН. Своевременная комбинированная психофармакологическая и психотерапевтическая тактика лечения позволяет проводить эффективную психотерапию психосоматических расстройств.

Успехи инновационных структурных единиц медицинских и образовательных организаций позволят своевременно проводить раннюю диагностику и профилактику КН, а также управлять алгоритмами когнитивной нейрофизиологии человека («когнитивным мозгом») [5, 7–9, 10–12].

Комбинированные методы ЭЭГ/ПЭТ и ПЭТ/фМРТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ/МРТ — это инновационная функциональная и структурная нейровизуализация [6, 12, 15].

Гибридные и комбинированные методы управления алгоритмами когнитивной нейрофизиологии человека обеспечивают не только персонализированную диагностику, но и позволяют провести эффективное и качественное восстановление «когнитивного мозга». Комбинированный анализ результатов ЭЭГ и ПЭТ улучшает диагностический и лечебный процесс [21].

Современная медицина активно развивается в направлении 4П (превентивная, предиктивная, партисипативная и персонализированная), конечными целями которых являются сокращение периода хронических заболеваний и увеличение продолжительности активной жизни человека. Главное — это смещение акцента от лечения конкретных болезней к нейромониторингу и нейроуправлению здоровьем (дополненная и виртуальная реальность активизирует мозговую деятельность человека).

Дополненная реальность (ДР) в сочетании технологиями виртуальной реальности (ВР) способна видоизменить медицину в привычном ее виде. Технологии ВР применяются в здравоохранении не только для обучения врачей. Нейрореабилитация пациентов — важный этап на пути к выздоровлению или адаптации [8, 21].

Современные нейрофизиологические и гериатрические технологии (ВР и ДР) при сенильной деменции альцгеймеровского типа позволяют радикально изменить лечение пациентов с деменцией.

Больные с умеренными и тяжелыми КН проходят через различные упражнения в форме «мягких» игр, смысл которых сводится к задействованию разных когнитивных функций вроде памяти и языка.

Кроме того, больных с деменцией заново учат планировать, организовывать и приоритезировать свои ежедневные задачи.

Например, больным с болезнью Альцгеймера помогают восстановить утраченные воспоминания посредством разблокировки тайн памяти с использованием ВР и ДР.

ВР и ДР, как инструмент психотерапии. Посттравматическое стрессовое расстройство — серьезный недуг, которым страдают люди, перенесшие сильный стресс и психологическое потрясение, нарушавшее их мировосприятие. Тахикардия, панические атаки, асоциальное поведение, тревога, синдром навязчивых состояний — лишь толика симптомов. Самостоятельно справиться с возникшими осложнениями многим не под силу, поэтому в дело вступают профессиональные психотерапевты.

Когда консервативное лечение не помогает, прибегают к использованию ВР-гарнитуры. Погружение человека в виртуальную среду, симулирующую локацию и обстоятельства, в которых он получил психологическую травму — не самый гуманный способ, но единственный действенный метод заставить пациента разобраться в себе и справиться с проблемой. Отмечено, что ВР-очки в сочетании с терапевтической беседой успешно помогают справиться с фобиями, и учат пострадавших контролировать себя.

Важным при проведении медицинской реабилитации с использованием ВР и ДР является то, что при погружении в ВР у пациента начинают активироваться «молчащие» нейронные сети мозга, которые могут вовлекаться в управление сокращением мышц в парализованных конечностях. В результате тело начинает «слушаться» и головной мозг заставляет работать парализованную конечность. Такое высокотехнологичное медицинское ЛФК активирует различные участки мозга пациента и происходит восстановление как моторных, так и речевых, поведенческих и других навыков заметно быстрее и эффективнее.

Междисциплинарное и межведомственное взаимодействие, герантоневрологическая и герантопсихиатрическая комбинированная нейровизуализация и нейрореабилитация, сочетание здорового образа жизни, физической активности, функционального питания, циркадианных ритмов и активности «когнитивного мозга» на платформе 4П медицины, создаст медико-экономический базис: индивидуального и регионального увеличения продолжительности жизни человека.

Таким образом, болезнь Альцгеймера и сенильные дементные состояния являются следствием одной и той же причины — нарушения нейронной структуры головного мозга, чаще всего в поздний период жизни человека. Различие только в глубине и характере нарушений. Комбинированные методы управления «когнитивным мозгом», нейрореабилитация, IT-технологии и автоматический анализ полногеномного секвенирования нового поколения способны существенно повысить качество оказания медицинской помощи.

Список литературы:

1. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Сохранение видов и эволюция когнитивных способностей человека // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №3. С. 112-124.
2. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Циркадианная биофизика и хрономедицина // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №5. С. 97-100.
3. 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.
4. Гайтон А. К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология / пер. с англ. М.: Логосфера, 2008. С. 811.
5. Малышев В. К., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Сиротко И. И., Никитин О. Л., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Современные аспекты сохранения когнитивного и психического здоровья, с помощью функционального питания, стабилизации микробиоты и профилактики дисбиоза // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №6. С. 42-51.
6. Никитин О. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. и др. Гибридные и комбинированные методы нейровизуализации // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №11. С. 200-208.
7. Никитин О. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. и др. Нейрофизиология старения // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №12. С. 246-251.
8. 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. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/pyatin> (дата обращения 15.09.2017).
9. Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. 2017. С. 371-385.
10. 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.
11. 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.

12. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Позитронно-эмиссионная томография и электроэнцефалография: современная диагностика и коррекция когнитивных нарушений // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. №2. С. 7-12.
13. Романчук П. И. Демографическое постарение: современные вызовы и решения // *Наука и практика: партнерство и реализации стратегии национального здравоохранения в регионе*. Самара, 2015. С. 156-162.
14. Хьюбел Д., Стивенс Ч., Кэндел Э. и др. *Мозг* / пер. с англ. М.: Мир, 1987. 280 с.
15. Volobuev A. N. et al. New Potential of the Positron-Emission Tomography // *International Journal of Modern Physics and application*. 2016. V. 3. №2. P. 39-44.
16. Bekkers J. M. Pyramidal neurons // *Current biology* 2011. V. 21. №24. pR975. DOI: 10.1016/j.cub.2011.10.037.
17. Chang Y.-M., Rosene D. L., Killiany R. J., Mangiamele L. A., Luebke, J. I. Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are significantly related to cognitive performance in aged monkeys // *Cereb. Cortex*. 2005. V. 15. №4. P. 409-418. DOI: 10.1093/cercor/ bhh144.
18. Duan H., Wearne S. L., Rocher A. B., Macedo A., Morrison J. H., Hof P. R. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys // *Cereb. Cortex*. 2003. V. 13. №9. P. 950-961. doi: 10.1093/cercor/13.9.950.
19. Ethell I. M., Pasquale E. B. Molecular mechanisms of dendritic spine development and remodeling // *Progress in Neurobiology*. 2005. V.75. №3. P. 161-205.
20. Gibson P. H. EM study of the number of cortical synapses in the brains of aging people and people with Alzheimer-type dementia // *Acta Neuropathologica*. 1983. V. 62. P. 127-133.
21. Kempf A. T., Fieber L. A. Behavioral aging is associated with reduced sensory neuron excitability in *Aplysia californica* // *Front. Aging Neurosci*. 2014. №6. P. 84. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00084.
22. Luebke J. I., Chang Y. M. Effects of aging on the electrophysiological properties of layer 5 pyramidal cells in the monkey prefrontal cortex // *Neuroscience*. 2007. V. 150. P. 556-562. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.042.
23. Masliah E., Mallory M., Hansen L. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging // *Neurology*. 1993. V. 43. P. 192-197.
24. Pelkey K. A., Chittajallu R., Craig M. T., Tricoire L., Wester J. C., McBain C. J. Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons // *Physiol Rev*. 2017. V. 97. №4. P. 1619-1747. DOI: 10.1152/physrev.00007.2017.
25. Randall A. D., Booth C., Brown J. T. Age-related changes to Na⁺ channel gating contribute to modified intrinsic neuronal excitability // *Neurobiol. Aging*. 2012. V. 33. P. 2715-2720. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.030.
26. Rochefort N. L., Konnerth A. Dendritic spines: from structure to in vivo function // *EMBO reports*. 2012. V. 13. №8. P. 699-708.
27. Rossignol E. Genetics and Function of Neocortical GABAergic Interneurons in Neurodevelopmental Disorders // *Neural Plasticity*. 2011. Article ID 649325. 25 p. DOI: 10.1155/2011/649325.
28. Sandler R. A., Dong S., Hampson R. E., Deadwyler S. A., Berger T. W., Marmarelis V. Z. Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design // *Journal of Neural Engineering*. 2015. V. 12. №5. 056016.
29. Shi Y., Yamada K., Holtzman D. M. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy // *Nature*. 2017. V. 549. P. 523-527. DOI: 10.1038/nature24016.

30. Waldhauser F., Kovacs J., Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders // *Experimental Gerontology*. 1998. V. 33. №7/8. P. 759-772.

31. Wong T. P., Campbell P. M., Ribeiro-da-Silva A., Cuello A. C. Synaptic numbers across cortical laminae and cognitive performance of the rat during ageing // *Neuroscience*. 1998. V. 84. №2. P. 403-412. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00485-5.

References:

1. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Petrov, E. S. (2017). Conservation of species and the evolution of man's cognitive abilities. *Health and education in the 21st century*, 19(3). 112-124.

2. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2016). Circadian biophysics and chronomedicine. *Health and education in the 21st century*, 18(5). 97-100.

3. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian biophysics and neuroplasticity. *Health and education in the 21st century*, 18(8). 79-83.

4. Gayton, A. K., & Hall, J. E. (2008). *Medical physiology*. Transl. with English. Moscow, Logosfera, 811.

5. Malyshev, V. K., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Sirotko, I. I., Nikitin, O. L., Romanov, D. V., & Volobuev, A. N. (2017). Current aspects of the preservation of cognitive and mental health, with the help of functional nutrition, stabilization of microbiota and prevention of dysbiosis. *Health and education in the 21st century*, 19(6). 42-51.

6. Nikitin, O. L., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Volobuev, A. N. (2017). Hybrid and combined methods of neuroimaging. *Health and education in the 21st century*, 19(11). 200-208.

7. Nikitin, O. L., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Volobuev, A. N. et al. (2017). Neurophysiology of aging. *Health and education in the 21st century*, 19(12). 246-251.

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

9. Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2017). Gerontological and geriatric aspects of human brain neuroplasticity. *Clinical and fundamental aspects of gerontology*, 371-385.

10. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern management methods. *Health and education in the 21st century*, 18(9). 92-94.

11. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Health and Education in the 21st Century*, 19(2). 97-101.

12. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Positron emission tomography and electroencephalography: modern diagnostics and correction of cognitive impairment. *Health and education in the 21st century*, 18(2). 7-12.

13. Romanchuk, P. I. (2015). Demographic aging: modern challenges and solutions. *Science and practice: partnership and implementation of the national health strategy in the region*. Samara, 156-162.

14. Hubel, D., Stevens, C., & Candel, E. et al. (1987). Trans. with English. Moscow: Mir, 280.

15. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Romanchuk, P. I., & Kuznetsov, P. K. (2016). New Potential of the Positron-Emission Tomography. *International Journal of Modern Physics and application*, 3(2), 39-44.

16. Bekkers, J. M. (2011). Pyramidal neurons. *Current biology*, 21(24), pR975. doi:10.1016/j.cub.2011.10.037.

17. Chang, Y.-M., Rosene, D. L., Killiany, R. J., Mangiamele, L. A., & Luebke, J. I. (2005). Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are

significantly related to cognitive performance in aged monkeys. *Cereb. Cortex*, 15, 409-418. doi:10.1093/cercor/ bhh144.

18. Duan, H., Wearne, S. L., Rocher, A. B., Macedo, A., Morrison, J. H., & Hof, P. R. (2003). Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb. Cortex*, 13, 950-961. doi:10.1093/cercor/13.9.950.

19. Ethell, I. M., & Pasquale, E. B. (2005). Molecular mechanisms of dendritic spine development and remodeling. *Progress in Neurobiology*, 75(3), 161-205.

20. Gibson, P. H. (1983). EM study of the number of cortical synapses in the brains of aging people and people with Alzheimer-type dementia. *Acta Neuropathologica*, 62, 127-133.

21. Kempf, A. T., & Fieber, L. A. (2014). Behavioral aging is associated with reduced sensory neuron excitability in *Aplysia californica*. *Front. Aging Neurosci*, (6), 84. doi:10.3389/fnagi.2014.00084.

22. Luebke, J. I., & Chang, Y. M. (2007). Effects of aging on the electrophysiological properties of layer 5 pyramidal cells in the monkey prefrontal cortex. *Neuroscience*, 150, 556-562. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.09.042.

23. Masliah, E., Mallory, M., & Hansen, L. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43, 192-197.

24. Pelkey, K. A., Chittajallu, R., Craig, M. T., Tricoire, L., Wester, J. C., & McBain, C. J. (2017). Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons. *Physiol Rev*, 97(4), 1619-1747. doi:10.1152/physrev.00007.2017.

25. Randall, A. D., Booth, C., & Brown, J. T. (2012). Age-related changes to Na⁺ channel gating contribute to modified intrinsic neuronal excitability. *Neurobiol. Aging*, 33, 2715-2720. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.030.

26. Rochefort, N. L., & Konnerth, A. (2012). Dendritic spines: from structure to in vivo function. *EMBO reports*, 13(8), 699-708.

27. Rossignol, E. (2011). Genetics and Function of Neocortical GABAergic Interneurons in Neurodevelopmental Disorders. *Neural Plasticity*, ID 649325. doi:10.1155/2011/649325

28. Sandler, R. A., Dong, S., Hampson, R. E., Deadwyler, S. A., Berger, T. W., & Marmarelis, V. Z. (2015). Hippocampal closed-loop modeling and implications for seizure simulation design. *Journal of Neural Engineering*, 12(5), 056016.

29. Shi, Y., Yamada, K., & Holtzman, D. M. (2017). ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*, 549, 523-527. doi:10.1038/nature24016.

30. Waldhauser, F., Kovacs, J., & Reiter, E. (1998). Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Experimental Gerontology*, 33(7/8), 759-772.

31. Wong, T. P., Campbell, P. M., Ribeiro-da-Silva, A., & Cuello, A. C. (1998). Synaptic numbers across cortical laminae and cognitive performance of the rat during ageing. *Neuroscience*, 84, 403-412. doi: 10.1016/s0306-4522(97)00485-5.

Работа поступила
в редакцию 12.05.2018 г.

Принята к публикации
17.05.2018 г.

Ссылка для цитирования:

Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Шукин Ю. В., Булгакова С. В., Никитин О. Л. Сенильная деменция альцгеймеровского типа: нейрофизиологические и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №6. С. 53-70. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/pyatin-volobuev> (дата обращения 15.06.2018).

Cite as (APA):

Pyatin, V., Volobuev, A., Romanchuk, N., Shchukin, Yu., Bulgakova, S., & Nikitin, O. (2018). Senile dementia of Alzheimer's type: neurophysiological and geriatric aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 4(6), 53-70.