

УДК 577.3

Болезнь Альцгеймера – заболевание коры головного мозга

А.Н. Волобуев¹, П.И. Романчук², С.В. Булгакова¹

Аннотация

Цель — исследование структурно-функциональной локализации болезни Альцгеймера и особенностей нарушения интеллекта при этом заболевании.

Материал и методы. Использование анатомических данных строения головного мозга в человеческой популяции.

Результаты. Исследованы принципы формирования памяти в коре головного мозга. Показано, что кора головного мозга представляет собой своеобразный синцитий, состоящий из элементарных нейронных структур — циклических нейронных цепей — ячеек памяти. Все циклические нейронные цепи в коре головного мозга функционально связаны между собой. Связи циклических нейронных цепей могут быть детерминированными (следовыми) и стохастическими (случайными). Интенсивность стохастических связей определяет творческие возможности человека. Нарушение связей циклических нейронных цепей приводит либо к болезни Альцгеймера, либо к сенильной деменции альцгеймеровского типа.

Заключение. На основе представления о коре больших полушарий головного мозга как синцитии — хранителе памяти обоснованы причины творческой деятельности человека. Показано, что нарушение передачи информации в синцитии коры либо гибель нейронов циклических нейронных цепей приводят к болезни Альцгеймера или сенильной деменции альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: циклическая нейронная цепь, синцитий коры головного мозга, болезнь Альцгеймера.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Волобуев А.Н., Романчук П.И., Булгакова С.В. **Болезнь Альцгеймера – заболевание коры головного мозга.** Наука и инновации в медицине. 2019;4(2):16-20. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-16-20

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ СО «Самарская клиническая гериатрическая больница» (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Волобуев А.Н. — д.т.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской физики, математики и информатики.

ORCID: 0000-0001-8624-6981

Романчук П.И. — к.м.н., заместитель главного врача Самарской клинической гериатрической больницы.

ORCID: 0000-0002-0603-1014

Булгакова С.В. — д.м.н., заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии. ORCID: 0000-0003-0027-1786

Автор для переписки

Волобуев Андрей Николаевич

Адрес: а/я 1423, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Тел. + 7 (927) 016 46 95.

ЦНЦ — циклическая нейронная цепь; ЭЭГ — электроэнцефалография; ЭКГ — электрокардиография; APP — amyloid precursor protein.

Рукопись получена: 28.05.2019

Рецензия получена: 15.06.2019

Решение о публикации принято: 20.06.2019

Alzheimer's disease as the cerebral cortex disorder

Andrei N. Volobuev¹, Petr I. Romanchuk², Svetlana V. Bulgakova¹

Abstract

Objectives — to highlight the structure, function and localization of Alzheimer's disease and to specify cognitive impairments related to it.

Material and methods. The anatomic data of human brain structure were used.

Results. The patterns of memory formation in the brain cortex are investigated. The brain cortex is presented as a type of syncytium consisting of elementary neural structures — cyclic neuronal circuits — memory elements. All cyclic neuronal circuits in a brain cortex are functionally interconnected. The connections between the neuronal circuits can be determined (imprinted) and stochastic (random). The intensity of stochastic communications defines the person's potential for creativity. The impairment of cyclic neuronal circuit connections results in either Alzheimer's disease or in senile dementia of Alzheimer's type.

Conclusion. In case the cortex is considered as the syncytium, the memory storage element, it can be the reason of the human creativity. It is shown that the failure of the information transfer in the cortex syncytium or neurons destruction in the neuronal network results in Alzheimer's disease or in senile dementia of Alzheimer's type.

Keywords: cyclic neuronal circuit, cortex syncytium, Alzheimer's disease.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Volobuev AN, Romanchuk PI, Bulgakova SV. **Alzheimer's disease as the cerebral cortex disorder.** Science & Innovations in Medicine. 2019;4(2):16-20. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-16-20

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Clinical Geriatric Hospital (Samara, Russia)

Information about authors

Andrei N. Volobuev — PhD, Professor, Head of the Department of medical physics, mathematics and informatics.

ORCID: 0000-0001-8624-6981

Petr I. Romanchuk — PhD, Deputy Chief Physician in Samara Geriatric Clinical Hospital.

ORCID: 0000-0002-0603-1014

Svetlana V. Bulgakova — PhD, Head of the Department of geriatrics and geriatric endocrinology.

ORCID: 0000-0003-0027-1786

Corresponding Author

Andrei N. Volobuev

Address: P.O. Box 1423, Samara, Russia, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Phone: +7 (927) 016 46 95.

Received: 28.05.2019

Revision Received: 15.06.2019

Accepted: 20.06.2019

ВВЕДЕНИЕ

Головной мозг представляет собой самый сложный для понимания объект исследования. Мы до сих пор не знаем доподлинно, как работает головной мозг. Однако развитие биологии позволило прояснить многие аспекты его функционирования. Наука хорошо представляет, как работает главная составляющая структуры головного мозга — отдельный нейрон. Оказалось, что его функционирование хорошо поддается математическому описанию. Выяснено, каким образом через синаптические окончания нейроны передают информацию друг другу.

Характерной особенностью функционирования нейрона головного мозга является огромное количество поступающих на нейрон сигналов от других нейронов и крайне незначительная выходная информация, передаваемая по аксону. При поступлении на нейрон информации через синаптические связи в виде импульсов нейрон может перейти всего в два состояния — сохранить покой или перейти в возбуждение.

Актуальность исследования головного мозга исключительно высока вследствие распространенности различных заболеваний, связанных с мозгом. Среди этих заболеваний выделяются заболевания, приводящие к нарушению памяти, а именно болезнь Альцгеймера и сенильные деменции альцгеймеровского типа. Для анализа причин этих заболеваний и эффективной борьбы с ними необходимо понимание принципов и особенностей работы головного мозга, в частности функционирования памяти.

АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПАМЯТИ

Анатомические структуры памяти концентрируются в головном мозге. По-видимому, основу этих структур составляют практически все области коры больших полушарий головного мозга и большой круг Пейпеца (J. Papez) лимбической системы: гиппокамп, свод, мамиллярные тела, передние ядра таламуса, поясная извилина, парагиппокампальная извилина, гиппокамп (рисунок 1).

На рисунке 2 показаны некоторые элементы анатомии круга Пейпеца.

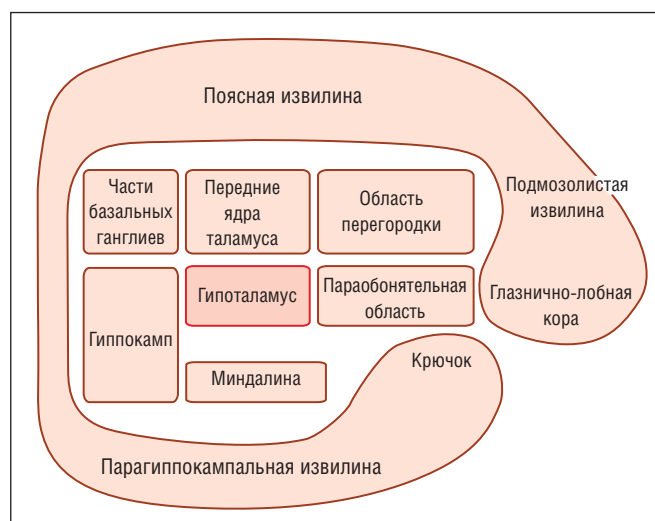


Рисунок 1. Лимбическая система [1].

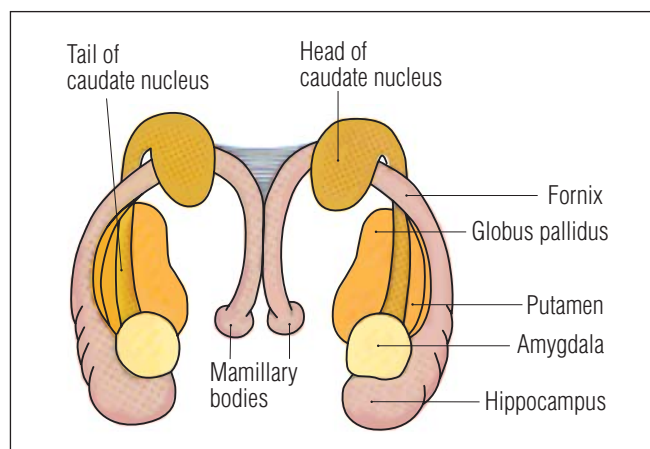


Рисунок 2. Элементы анатомии круга Пейпеца [2].

В коре больших полушарий головного мозга находится примерно 14% всех нейронов мозга [3]. По другим данным она содержит до 70% всех нейронов [4]. Эти нейроны, скомпонованные в циклические нейронные цепи (ЦНЦ, или «neuronal loops» [2]), представляют собой ячейки памяти мозга. Пример такой цепи показан на рисунке 3. Причем в новой коре (неокортексе) находятся ЦНЦ, в которых хранится информация, необходимая для мыслительной, творческой деятельности человека, не характерной для животных. Например, в них находится информация о названии предметов на различных языках, записи слов, физических и химических законах и формулах и т.д.

Все ЦНЦ морфологически связаны между собой за счет коллатералей аксонов (рисунок 3) и синаптических

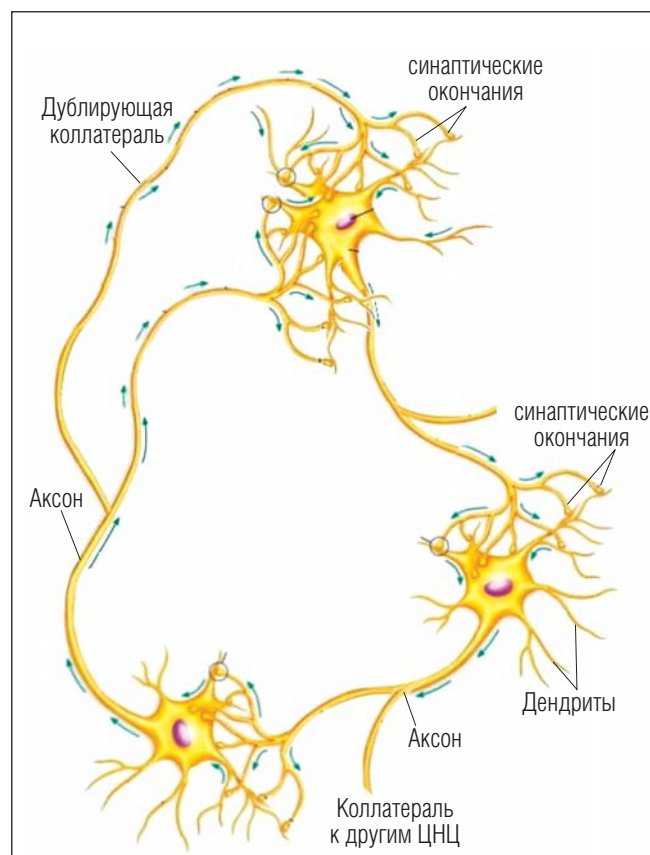


Рисунок 3. Структура циклической нейронной цепи.

окончаний этих коллатералей. Поэтому кора больших полушарий головного мозга представляет собой своеобразный мозговой синцитий.

По словам Нобелевского лауреата Д.Х. Хьюбела, получившего премию по физиологии и медицине в 1981 году за открытия, касающиеся принципов переработки информации в нейронных структурах, «в новой коре в реакцию на пришедший (из спинного мозга через таламус) сигнал уже на первом этапе вовлекаются сотни и тысячи нейронов. А действуя через синаптические связи, эти первые нейроны, возбужденные сигналом, вовлекают бесчисленное множество следующих» [4].

В состоянии покоя ЦНЦ человек не оперирует информацией, заложенной в данной ЦНЦ. Вспоминание определенной информации определяется возбуждением ЦНЦ, т.е. началом циркуляции по ЦНЦ потенциалов действия.

Причина вспоминания информации — возбуждение ЦНЦ.

Всего в головном мозге примерно 10^{11} (сто миллиардов) нейронов [4]. Примем, что в коре больших полушарий $0.14 \cdot 10^{11}$ нейронов. ЦНЦ состоит из 2-3 нейронов. Поэтому в головном мозге может быть до $5 \cdot 10^9$ ЦНЦ. Образованный человек может оперировать (помнить) примерно 10^5 понятий (слов). Для каждого понятия, по-видимому, необходимо более 10 ЦНЦ: само понятие, его запись, принципы связи с другими понятиями и т.д. Поэтому для работы с понятиями нужно примерно 10^6 ЦНЦ. Если человек знает два языка, то необходимо еще 10^6 - 10^7 ЦНЦ. Нужно не только помнить слова другого языка, но и отождествить слова в двух языках.

Оставшиеся ЦНЦ, фактически те же $5 \cdot 10^9$, служат для запоминания других фактов, необходимых для жизнедеятельности: партнеров, окружающей среды, стандартных наборов поведения, рабочих навыков и т.д.

Таким образом, мозг имеет практически неограниченные ресурсы памяти. Эти ресурсы памяти используются далеко не полностью.

Существующее строение лимбической системы функционально удобно для передачи информации от круга Пейпеца, где заложена адресация всех ЦНЦ, в необходимые ЦНЦ для их возбуждения и, соответственно, для вспоминания нужного понятия. Общее направление передачи информации для запоминания от внутренних структур лимбической системы радиально через круг Пейпеца в кору больших полушарий головного мозга (рисунок 4).

На рисунке 4 S-сенсоры представляют собой различные воспринимающие системы: зрительные и слуховые анализаторы, рецепторы органов чувств (обонятельных,

тактильных, вкусовых, вестибулярных). Огромная часть информации, в частности мышечно-двигательного характера, для запоминания в ЦНЦ приходит через спинной и более высшие отделы мозга. А-нейроны — это ассоциативные нейроны, передающие информацию R-нейронам круга Пейпеца и далее в кору больших полушарий головного мозга для запоминания.

Схема передачи информации от S-сенсоров через А-нейроны к R-нейронам американским нейрофизиологом Фрэнком Розенблаттом [5] была названа перцептроном. Он и его последователи [6, 7] рассмотрели различные вариации схемы перцептрона.

Однако человек обладает мышлением, способностью к творческой деятельности. Это указывает на то, что возбуждение ЦНЦ в коре больших полушарий может происходить самопроизвольно без внешней активации. Это возбуждение передается другим ЦНЦ, возможно ретроградно через круг Пейпеца.

Допустим, в рассуждениях участвует предмет «тарелка». Прежде всего в коре активизируются ЦНЦ, в которых находится зрительный образ этого предмета, и ЦНЦ, в которых запомнено его назначение. Эти ЦНЦ эволюционно относительно старые, т.к. зрительный образ и назначение тарелки может иметься и у домашних животных, например, кошек и собак. Но у человека должны присутствовать ЦНЦ, в которых хранится название предмета. Это эволюционно более поздние ЦНЦ (неокортекс), отсутствующие у животных. Таким образом, ЦНЦ относительно, но, по-видимому, не очень жестко специализированы. Например, ЦНЦ, в которых хранится зрительный образ, находятся в затылочной доле коры больших полушарий головного мозга. Все ЦНЦ в коре головного мозга функционально связаны, т.к. в процессе рассуждений может появиться необходимость вспомнить цвет тарелки, ее размер, рисунок на тарелке, материал, из которого она сделана, необходимость оценить площадь тарелки, т.е. вспомнить математическую формулу площади круга и многое другое.

Поэтому можно предположить, что в процессе рассуждений захватывается вся кора больших полушарий головного мозга. Но этот захват происходит не фронтально, а в виде множества центров реверберации.

Об этом свидетельствуют данные ЭЭГ. Если человек начинает решать какую-то задачу, то α -ритм сменяется на β - или γ -ритм на всей поверхности головы.

В отличие от ЭКГ, для ЭЭГ невозможно предложить универсальный эквивалентный электрический генератор (типа токового диполя). Запоминаемые понятия и образы в коре головного мозга распределяются по ЦНЦ

достаточно индивидуально, в зависимости от судьбы индивидуума и наличия на момент запоминания свободных от информации ЦНЦ. Вспоминание одинаковых понятий у различных людей, а следовательно, и возбуждение ЦНЦ происходит в разных участках коры. Поэтому также индивидуальны β - и γ -ритмы человека.

Связи между ЦНЦ коры больших полушарий, возникающие в процессе

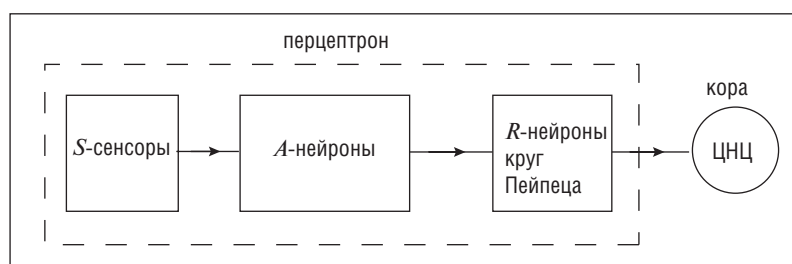


Рисунок 4. Направление передачи информации для запоминания.

мыслительной деятельности, можно разделить на следовые [1], т.е. детерминированные, и случайные, или стохастические. Чаще всего мозг использует детерминированные связи, возникающие в виде облегченных путей проведения возбуждения между нейронами вследствие наличия предыдущего опыта (обучения).

Однако очень важны стохастические связи. Они возникают в виде случайных контактов различных ЦНЦ, часто находящихся далеко друг от друга. Обычно эти контакты бессмысленны, но иногда они могут привести к какому-либо озарению, открытию. По-видимому, в этом суть того, что человек называет интуицией, особенно в творческой деятельности. Именно стохастические связи ЦНЦ обеспечивают научно-технический прогресс человечества, что предопределяет их особую важность.

Есть люди, способные перемножать в уме пятизначные числа. В этом случае задействованы только детерминированные связи между ЦНЦ. Нет никаких сведений, что эти люди совершили какое-либо открытие, т.к. у них, по-видимому, отсутствует способность к стохастическим связям ЦНЦ. В момент перемножения чисел мозг такого человека работает как компьютер.

Поэтому интересно сравнить работу компьютера и головного мозга. В их функционировании есть много общего [1]. Головной мозг, так же, как и компьютер, получает информацию, запоминает ее, обрабатывает и использует для дальнейших целей, в частности для своего функционирования.

Однако между компьютером и мозгом имеются по меньшей мере два существенных различия.

Первое различие количественное. Объем памяти головного мозга неизмеримо больше объема памяти любых запоминающих устройств компьютера. Информация в ЦНЦ полушарий головного мозга поступает и запоминается в непрерывном режиме в течение всего периода бодрствования человека, т.е. десятилетия. Ни один компьютер так работать не может. Кроме того, человек рождается уже с частично имеющейся в мозгу информацией, необходимой для его первоначальной жизнедеятельности.

Второе различие качественное, еще более существенное. Компьютер работает только по принципу детерминированных связей между ячейками памяти и центральным процессором, в котором осуществляется обработка информации. Стохастические связи в компьютере отсутствуют. Более того, возникновение случайной связи, например, обращение не к тому файлу, на который указывает курсор на дисплее, идентифицируется как сбой в работе компьютера, требующий переустановки операционной системы. Для мозга это абсолютно нормальный, очень важный стохастический режим работы. Поэтому компьютер не способен к творческой деятельности. В этом главное препятствие в создании полноценного искусственного интеллекта.

■ НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время в России и во многих других странах мира наблюдается процесс старения населения. 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%.

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 полного излечения от этих заболеваний не наблюдалось.

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.

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. К ним относятся следующие.

1. Дефицит медиатора ацетилхолина — так называемая 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.

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 настоящее время наблюдается значительный рост болезни Альцгеймера.

Клиническая картина болезни Альцгеймера характеризуется наличием триады симптомов: нарушение памяти, нарушение ориентировки в пространстве,

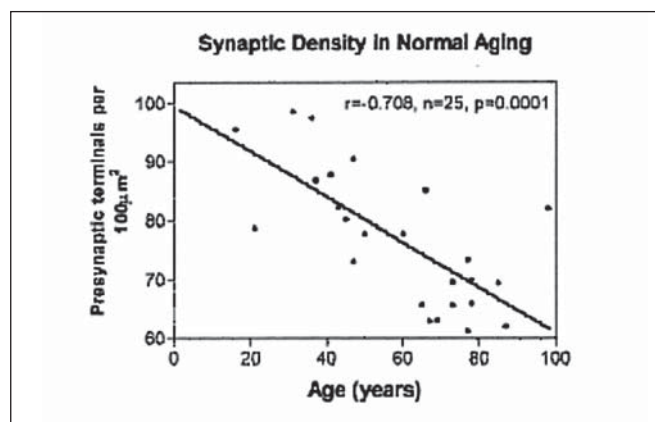


Рисунок 5. Уменьшение плотности пресинаптических терминалей с возрастом человека, измеренное с помощью конфокальной микроскопии в срезах коры головного мозга [8].

нарушение речи. По мере развития заболевания эти симптомы углубляются, становятся все более выраженными вплоть до невозможности самостоятельной жизнедеятельности пациента.

Болезнь Альцгеймера определяется либо нарушением связей между ЦНЦ, либо гибелью нейронов больших полушарий головного мозга, составляющих ЦНЦ и отвечающих за механизм памяти. Например, человек может помнить образ тарелки, ее назначение и т.д., но забыть вследствие нарушения связей между ЦНЦ само название тарелки.

При болезни Альцгеймера происходит разрушение клеточного материала мозга и ЦНЦ. Объем серого вещества в мозге при болезни Альцгеймера снижается (примерно на 5–20%).

Синильная деменция альцгеймеровского типа возникает в результате нарушения синаптических контактов между нейронами ЦНЦ.

В заключительный период жизни человека, примерно за 10 лет до его смерти, начинается процесс расстыковки синаптических связей нейронов, образующих ЦНЦ.

На **рисунке 5** показано, как уменьшается плотность пресинаптических терминалей в коре головного мозга с возрастом. По данным [9] в коре головного мозга человека к возрасту 90 лет исчезает более 25% синапсов.

Скорость элиминации синаптических связей определяет скорость уменьшения интеллектуальных и познавательных, т.е. когнитивных способностей человека.

Этот процесс, по-видимому, является онтогенетически необратимым, но его можно замедлить. Замедление этого процесса определяется функциональной активностью, востребованностью [4] имеющихся синаптических связей. В свою очередь функциональная активность синаптических связей определяется интенсивностью творческого труда человека. Заметим также, 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 неквалифицированного физического труда.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя передачу информации в головном мозге, можно сделать ряд выводов.

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: загрузке информацией ячеек памяти — циклических нейронных цепей, совместной работе ЦНЦ, формировании 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 гибелью нейронов циклических нейронных цепей и 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. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Elsevier Inc., New York, USA, 2006. [Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2008:621, 807, 817].
- Carola R, Harley JP, Nobac CR. Human Anatomy and Physiology. New York, London, Paris, McGraw-Hill Publishing Company, 1990:380, 387.
- Kositskii GI. Ed. [Human physiology]. М.: Meditsina, 1995:142. (In Russ.). Физиология человека. Под ред. Косицкого Г.И. М.: Медицина, 1995:142.
- Hubel D, Stevens C, Kandel E, et al. The Brain. *Scientific American*, September, 1979 [Хьюбел Д., Стивенс Ч., Кэндел Э. и др. Мозг. Пер. с англ. М.: Мир, 1987:93, 96, 135, 260].
- Rosenblatt F. The perceptron, a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psych Rev.* 1958;65:386–408.
- Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA.* 1982;79:2554–2558.
- Brown D, Rothery P. Models in Biology: Mathematics, Statistics, and Computing. Jon Wiley & Sons Ltd., Chichester, NY, 1994:618.
- Maslah E, Mallory M, Hansen L. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology.* 1993;43:192–197.
- Gibson PH. EM study of the number of cortical synapses in the brains of aging people and people with Alzheimer-type dementia. *Acta Neuropathologica.* 1983;62:127–133.