

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение. Психиатрия как клиническая нейронаука	7
Глава 1. Когнитивная нейронаука и психиатрия. Механизмы развития когнитивных нарушений	9
Глава 2. Понятие когнитивных функций. Методы, применяемые в исследованиях, посвященных когнитивным функциям (нейропсихологические, нейровизуализационные)	25
2.1. Понятие когнитивных функций	25
2.2. Диагностика когнитивных дисфункций	26
2.2.1. Нейропсихологические методы	26
2.2.2. Нейровизуализационные методы	33
2.2.3. Нейромаркеры в диагностике психических расстройств	46
Глава 3. Когнитивные нарушения при психических расстройствах	56
3.1. Расстройства группы шизофрений	56
3.1.1. Общая характеристика нейрокогнитивного дефицита при шизофрении	56
3.1.2. Взаимосвязи когнитивных нарушений при шизофрении	59
3.1.3. Факторы и механизмы развития когнитивных нарушений при шизофрении	62
3.1.4. Сравнение когнитивного функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством	65
3.1.5. Коррекция когнитивных нарушений при шизофрении	67
3.2. Аффективные расстройства	80
3.2.1. Когнитивные расстройства при депрессии	80
3.2.2. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве	88
3.3. Деменция	115
3.3.1. Диагностика	120
3.3.2. Характеристика различных деменций	123
3.3.3. Принципы терапии деменций	127
3.4. Другие психические расстройства	134

Глава 4. Экспериментальные модели когнитивных нарушений	142
4.1. Модели болезни Альцгеймера	143
4.1.1. Спонтанные модели	143
4.1.2. Фармакологические модели	144
4.1.3. Трансгенные модели болезни Альцгеймера	148
4.1.4. Нокаутные животные	150
4.1.5. Другие трансгенные животные	150
4.1.6. Деменция, индуцированная диетой с высоким содержанием жиров	151
4.2. Моделирование когнитивных нарушений при сосудистом органическом заболевании головного мозга и деменции сосудистого типа	151
4.2.1. Когнитивные нарушения, вызванные травмой	156
4.2.2. Когнитивные нарушения, вызванные дефицитом тиамина (витамина В1)	156
4.2.3. Моделирование когнитивных нарушений при шизофрении	157
Приложение. Тесты	168
Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)	168
Батарея тестов на лобную дисфункцию	170
Тест рисования часов	171
Тест «5 слов»	172
Тест вербальных ассоциаций	174
Проба Шульте	174
Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR)	175
Шкала общих нарушений (Global Deterioration Scale, GDS)	177
Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15)	178
Субтест «Шифровка»	180
Краткая оценка когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS)	181
Тест «Комплексная фигура» Рея–Остеррита. Стимульный материал	184
Цифровая корректурная проба в модификации Л.И. Вассермана	186

Глава 1

Когнитивная нейронаука и психиатрия. Механизмы развития когнитивных нарушений

В настоящее время изучение когнитивных функций при психических расстройствах преимущественно сосредоточено на нейропсихологии, то есть на психических функциях, лежащих в основе целенаправленного поведения, таких как внимание, рабочая память, скорость обработки информации, обучение и память, исполнительные функции и интеллект в целом.

К когнитивным функциям относится множество процессов, включая внимание, принятие решений, исполнительные функции, проблемно-решающее поведение, язык и память. Их нарушения приводят к снижению адаптации в целом, эмоционального функционирования и социальной деятельности. Помимо того, что когнитивные нарушения сопутствуют многим психическим расстройствам, они еще и способны к ним предрасполагать, а также предсказывать тяжесть течения заболевания и степень функционального восстановления (например, при шизофрении и депрессии).

Когнитивные функции осуществляются с помощью сложных систем и сетей от клеточного до общественного уровня, и на их осуществление оказывают влияние такие нейромодуляторы, как ацетилхолин, цитокины и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Префронтальная кора (ПФК) и гиппокамп иннервированы холин-, серотонин-, дофамин-, норадреналин- и гистаминергическими нейронами, содержат множество ГАМК-эргических интернейронов и обмениваются сигналами с помощью глутаматергических проекций. Медиальная ПФК является довольно подробно изученным субстратом многочисленных когнитивных функций, в том числе внимания, тормозного контроля, рабочей и долговременной памяти, формирования привычек (Riga D.).

Когнитивные нарушения объясняются сбоями на различных уровнях регуляции; например, когнитивный дефицит при шизофрении связан

с дисфункцией N-метил-D-аспарататных (NMDA) рецепторов на клеточном уровне и лобно-корковых ГАМК-эргических интернейронов — на уровне нейронных сетей. Генетические особенности, факторы, связанные с развитием, факторы окружающей среды влияют на их развитие (например, риск шизофрении и когнитивных нарушений возрастает при наличии инфекций у матери и употребления марихуаны в подростковом возрасте).

Когнитивные нарушения при шизофрении связаны со сниженной активностью дорсолатеральной ПФК — «гипофронтальностью», хотя измененная активность наблюдается и во многих других корковых и подкорковых структурах, причем ее повышение часто рассматривается как компенсаторное. Данное расстройство считают «синдромом нарушенных связей»; дефицит внимания, рабочей памяти и исполнительных функций обусловлены нарушением связей между корой лобной доли, полосатого тела и таламуса, а также когнитивного контроля со стороны коры. Нарушения вербального обучения и речи связывают со снижением коннективности (силы связей) между височно-теменной (зона Вернике) и лобной долями головного мозга, а, кроме того, функциональным снижением левого полушария в зоне Брока и функционально связанных областях. Нарушение латерализации в областях, отвечающих за обработку речи, также выражено при расстройствах аутистического спектра (РАС). Нарушения внимания при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) объясняют нарушениями лобно-стриальных сетей, а также путей, связывающих кору височной и париетальной долей с мозжечком. Нарушения связей в орбитофронтальной коре и подкорковых структурах наблюдаются у лиц с плохим тормозным контролем и когнитивной гибкостью при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), хотя в разных исследованиях были получены противоречивые данные касательно повышения или снижения активности этих связей (коннективности). При посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) стрессоры нарушают связи между ПФК и миндалевидным телом (амигдалой), что приводит к нарушению их забывания (*fear extinction*).

Анализ генетических факторов риска когнитивных нарушений при психических расстройствах затруднен по многим причинам. Как известно, многие психические расстройства — например, шизофрения и биполярное аффективное расстройство (БАР), шизофрения и РАС — имеют общие генетические факторы риска. При этом гетерогенность когнитивных расстройств при одной нозологии также может быть весьма велика.

К тому же, даже если известно, что мутация в конкретном гене приводит к запуску патологического механизма, связанного с нарушением когнитивной функции, вовсе не факт, что попытка влияния на него будет иметь какой-либо эффект, поскольку патологический процесс был уже запущен. Эффекты некоторых связанных с пластичностью генов зависят от условий, в которых происходит развитие.

В качестве эндотипов рассматривают вербальное обучение и память при БАР, сенсомоторную фильтрацию (gating) и социальные когнитивные функции при шизофрении, нарушения функционирования нейронных сетей при ОКР и РАС.

Примером изученной взаимосвязи генетического риска и нарушения функционирования нейронных сетей можно считать полиморфизм Val158Met в гене, кодирующем катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), которая катаболизирует дофамин: вариант с валином связан с высокой степенью инактивации дофамина, а с метионином — низкой. У здоровых первый приводит к снижению связей между гиппокампом и ПФК во время теста на узнавание.

Еще одним примером служит полиморфизм в гене, кодирующем фактор транскрипции цинк-пальцевый белок 804А. У здоровых он определяет степень коннективности между ПФК в разных полушариях, а также дорсолатеральной ПФК и гиппокампом при проведении теста на рабочую память. При шизофрении данный полиморфизм влияет на степень когнитивных нарушений в целом и внимания, вербальной обучаемости, памяти в частности.

Редкая, но значимая микроделеция в хромосоме 22 (22q11.2) приводит к нарушениям обучаемости, когнитивных функций и повышает риск развития шизофрении в 30 раз. Мыши с аналогичной микроделецией демонстрируют нарушения рабочей памяти, связанные со снижением синхронизации гиппокампа и ПФК, что объясняется невозможностью нейронов ПФК соответствовать ритму осцилляций гиппокампа из-за нарушения функционирования ГАМК-эргических интернейронов.

Помимо генетической предрасположенности немаловажное влияние на тяжесть когнитивных нарушений может оказывать стресс, приводящий к нарушению регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышению уровня кортизола. Впрочем, и снижение, и повышение его уровня негативно влияет на когнитивные функции. Как люди, так и животные приобретают в результате психосоциального стресса нарушения функционирования сетей ПФК, долговременной

потенциации (необходимой для синаптической пластичности и обучения), рабочей памяти и исполнительных функций. Он связан со структурными изменениями, в том числе снижением плотности дендритных шипиков и атрофией нейронов ПФК, снижением долговременной потенциации и нейрогенеза в гиппокампе, нарушением взаимосвязи между этими структурами. Острый стресс вызывает чрезмерное кодирование негативных эмоциональных воспоминаний в нейронной сети ПФК и миндалевидного тела, а также недостаточное ослабление условного рефлекса страха (fear extinction). Пренатальные воздействия и стрессы в детстве способны вызывать долговременные изменения в подростковом и взрослом возрасте, включая не только когнитивные нарушения, но и повышенный риск депрессии и других психических расстройств, что связывают с изменениями в корково-лимбических сетях. Впрочем, в исследованиях на крысах было показано, что стресс в раннем возрасте может приводить не только к ухудшению результатов исследования когнитивных функций, но и к повышению их показателей в стрессовых условиях. Риск когнитивных нарушений, депрессии в среднем возрасте и метаболических нарушений с последующей деменцией повышается в результате связанного со стрессом повышения уровня кортизола; у пожилых он усугубляет отрицательное воздействие β -амилоида и тау-протеина, которые вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера (Millan M.J.).

Воспаление рассматривается как один из факторов развития когнитивных нарушений. Нарушения когнитивных функций при шизофрении связывают как с более высокими уровнями С-реактивного белка, так и, в меньшей степени, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), по поводу первого имеются более весомые данные. В связи с недостатком количества исследований, посвященных взаимосвязи уровня цитокинов и когнитивных нарушений при БАР, сложно пока что-либо утверждать, но есть данные о роли С-реактивного белка, антагониста рецептора интерлейкина-1, интерлейкина-6 и ФНО α с его рецептором в развитии когнитивных нарушений при БАР (Misiak B.).

В последние годы активно изучается роль микробиоты кишечника в психических заболеваниях, ведь гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), триптофан, серотонин и другие моноамины могут синтезироваться бактериями, и они являются медиаторами ЦНС, нейроэндокринной, нейроиммунной, автономной нервной систем. Кишечная микробиота необходима для функционирования и регулирования генов, отвечающих за миелинизацию в ПФК, а также нейрогенеза в гиппокампе

взрослых и серотонинергической передачи (в том числе при стрессе и употреблении антидепрессантов). Было показано, что применение пробиотиков (лактобацилл, лактококков и бифидобактерий) способно положительно влиять на когнитивную реактивность у здоровых, то есть уменьшать продолжительность руминации и агрессивных мыслей (Steenbergen L.).

Наиболее изученными из когнитивных функций можно считать исполнительные, включающие три широкие категории: тормозные функции (способность подавлять один ответ в пользу другого), рабочую память (способность одновременно оперировать несколькими фрагментами информации) и когнитивную гибкость (способность быстро переобучиваться, адаптируясь к изменяющимся условиям) (Diamond A.). Исполнительные функции более высокого порядка, такие как планирование, обычно строятся с помощью комбинации этих трех компонентов.

С точки зрения нейробиологии, можно выделить две основные сети, отвечающие за когнитивный контроль: фронтопариетальную, включающую дорсолатеральную ПФК и заднюю париетальную кору, и поясно-оперкулярную, состоящую из дорсальной передней части поясной извилины, передней части островка и передней ПФК. В осуществлении тормозных функций участвуют нижняя лобная извилина, дополнительная моторная область и субталамическое ядро.

Нейровизуализационные исследования позволили определить, что нарушения исполнительных функций связаны с недостатком активации в латеральной и медиальной областях ПФК, в частности, в дорсолатеральной и вентралатеральной ПФК (ДЛПФК и ВЛПФК), дорсальной передней области поясной извилины и таламусе. С попытками компенсации связывают повышение активации в задней части дорсальной передней области поясной извилины и части ВЛПФК. Впрочем, как гипопод, так и гиперактивация могут отражать сложности с выполнением задания: у здоровых при попытке выполнить сложное задание на рабочую память активность в ДЛПФК повышается, а при превышении возможности (объема рабочей памяти) — снижается. Помимо этого, у пациентов выявляют нарушения деактивации нейронных сетей покоя, то есть нарушения взаимодействия (реципрокного торможения) сетей покоя и когнитивного покоя. Такие нарушения могут быть связаны с функционированием NMDA-рецепторов. Их блокада у здоровых приводит к снижению активации как сетей когнитивного контроля, так и покоя, нарушению их взаимодействий и рабочей памяти. У больных БАР выявляют аналогичные нарушения в функционировании сетей, отвечающих

за исполнительные функции. При выполнении заданий на рабочую память у них регистрируется недостаток в активации ДЛПФК и подавлении активности медиальной ПФК — части нейронной сети покоя. У больных рекуррентным депрессивным расстройством определяют похожие на свойственные пациентам с шизофренией нарушения активации в префронтальных областях головного мозга, выраженные в меньшей степени (Etkin А.).

Нейрокогнитивный дефицит выявляют на всех клинических стадиях психоза (Bartholomeusz С.Ф., Allott К.), а также при стабильной эутимии при биполярном расстройстве I типа, но не ранее наступления первого эпизода мании (Вогa Е.). Существует все больше доказательств дефицита исполнительных функций (особенно когнитивной гибкости, что выявляется при проведении тестов смещения цели — «set-shifting»), скорости психомоторных реакций и речевой памяти, наиболее достоверно нарушенных на всех стадиях большого депрессивного расстройства (Austin М.Р.; Snyder Н.Р.).

Для больных шизофренией характерны когнитивные нарушения, присутствующие до наступления психоза и между его эпизодами. Многократно было показано, что таким пациентам свойственны сниженные в среднем на 0,8–1,5 стандартных отклонения результаты нейропсихологических тестов, направленных на исследование функций ПФК, в том числе вербальной памяти и беглости речи. Когнитивные нарушения при шизофрении наблюдаются у родственников больных, нарастают на продромальном этапе, стабильны на протяжении болезни и определяют функциональный исход заболевания. В настоящее время для них нет значимо влияющей терапии. Аналогичные данные появляются и в отношении других заболеваний, сопровождающихся психотической клинической картиной, например, БАР. При нем, даже в эутимии, пациенты демонстрируют когнитивные нарушения (величина эффекта — от средней до выраженной), в особенности исполнительных функций, а также, в меньшей степени, их родственники.

Ряд исследователей считают, что когнитивные нарушения при шизофрении ассоциированы с психосоциальной дисфункцией, но не связаны с психопатологическими симптомами и интеллектом. С другой стороны, по свидетельствам некоторых авторов, когнитивные нарушения, в первую очередь исполнительных функций, ассоциированы с негативной клинической картиной и симптомами дезорганизации, включая структурные расстройства мышления. Исследователями не

было выявлено влияние доз лекарств (количества хлорпромазиновых эквивалентов), позитивных и депрессивных симптомов на когнитивные функции.

Ставится вопрос о том, насколько независимы нарушения памяти и исполнительных функций. Кодирование и извлечение информации из памяти предполагает участие процессов, затрагивающих функции планирования, применения стратегий и фильтрации отвлекающих стимулов. V.C. Leeson и соавт. (2009) поддерживают точку зрения M.A. Cirillo и L.J. Seidman о том, что уже на начальных стадиях шизофрении существует небольшое, но значимое нарушение как кодирования, так и сохранения информации.

По мнению M.F. Green (2013), генерализованного дефицита при шизофрении не существует. В то же время показано, что пациенты демонстрируют значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций по сравнению со здоровыми испытуемыми, то есть когнитивная дисфункция носит генерализованный характер. Однако отмечена очень высокая гетерогенность результатов исследований относительно почти всех доменов. Это можно объяснить неравноценностью выборов по возрасту, полу, объему, типу пациентов и вариантам обследования.

Существует несколько моделей когнитивных нарушений при шизофрении, в частности, недавно предложенная модель нарушения когнитивного контроля, которая может объяснить определенную часть когнитивных расстройств. Когнитивный контроль регулирует широкий спектр различных познавательных систем и не ограничивается конкретным когнитивным доменом. В качестве патофизиологической основы нарушения когнитивного контроля рассматривают такие механизмы, как нарушение синхронности нейронов (*reduced neuronal synchrony*) из-за функциональных нарушений ГАМК-эргических интернейронов, клеток-канделябров в дорсолатеральных отделах ПФК, что приводит к префронтальной дисфункции. Нарушения функции ПФК играют определяющую роль в развитии когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией. Морфометрические исследования, применение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) свидетельствуют о вовлеченности гиппокампа, таламуса, верхней височной извилины и зрительной коры.

Было обнаружено, что все исследованные когнитивные функции, за исключением хранения вербальной информации, зависели от одного фактора, в то время как у здоровых показатели вербальной памяти

и исполнительных функций были не связаны. Это свидетельствует в пользу общего нарушения обработки информации ПФК при шизофрении, а не специфических нарушений в различных когнитивных доменах. Исключением явилось нарушение ретенции вербальной информации, патогенез которого, возможно, связан с функционированием медиальной височной доли.

Другой взгляд на когнитивные нарушения при шизофрении заключается в том, что каждое из них является независимым и связано с дисфункцией конкретной нейронной системы, а совместно они составляют синдром когнитивного дефицита. Подход «множественного эндотипа» подкрепляется данными о том, что отдельные морфометрические показатели (например, размер гиппокампа) и когнитивные функции (например, вербальная декларативная память) могут быть связаны с конкретным геном, отвечающим за предрасположенность к заболеванию. В числе предложенных когнитивных эндотипов — особенности обработки сенсорных стимулов (преимпульсное ингибирование, негативность рассогласования, фильтрация сенсорной информации), нарушение исполнительных и речевых функций. Впрочем, взаимоотношения между перцепцией и высшими когнитивными функциями остаются неизученными.

Данные эпидемиологических исследований говорят о том, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с более ранним началом заболевания и не связаны с наследственной предрасположенностью. Это позволяет предполагать, что в нарушении слухоречевой памяти играет роль некий фактор риска окружающей среды, определяющий раннюю манифестацию психоза. МРТ-исследования больных шизофренией свидетельствуют о значимом уменьшении объема левой медиальной височной доли. Это наблюдение можно связать с гипоксией плода, которая, как известно, оказывает нейротоксическое воздействие на гиппокамп и также является фактором риска более раннего развития психоза (Дорофейкова М.В.).

По данным лонгитюдного 10-летнего исследования когнитивного функционирования при расстройствах шизофренического спектра, факторами, оказывающими негативное влияние на познавательные функции, являются мужской пол, нетрудоустроенность, трудности в учебе до манифестации заболевания, более позднее начало болезни. Редукция негативной клинической картины была ассоциирована с постепенным улучшением темпа работоспособности и исполнительных функций. В целом когнитивное функционирование оставалось стабильным на

протяжении 5 лет этапа хронической шизофрении (от 5-го до 10-го года заболевания), в то время как остальные психопатологические симптомы имели тенденцию к редукции (Bergh S.).

В то время как существующая фармакотерапия не способна приводить к значимым улучшениям когнитивных функций при шизофрении, когнитивная ремедиация демонстрирует умеренные/большие размеры эффекта в отношении когнитивного функционирования вне зависимости от конкретного метода и характеристик пациентов. При этом, по результатам разных исследований, происходят изменения в функциональной активности префронтальной, височной, париетальной, затылочной и лимбической областей; наиболее непротиворечивые данные получены в отношении ПФК. Изменения в активности нейронов после тренировок, что интересно, затрагивают, в том числе, ПФК слева и таламус, которые вовлечены в реализацию рабочей памяти, исполнительных функций и распознавания эмоций, что указывает на влияние когнитивной ремедиации через нейропластичность (Kaneko K.).

Для больных рекуррентным депрессивным расстройством характерны значимые нарушения торможения, непрерывного внимания, рабочей памяти и когнитивной гибкости, причем в метаанализе не было найдено существенных различий между пациентами в обострении и вне его (Snyder H.R.). Аналогичные особенности выявляются при ПТСР, в особенности в условиях, требующих скорости выполнения задания (например, при Trail-Making Test). Впрочем, не следует забывать о значительной распространенности коморбидности данных состояний; в метаанализе (Polak A.R.) наличие сопутствующего депрессивного расстройства значимо влияло на выраженность нарушений внимания, его переключаемости и рабочей памяти, что может быть обусловлено как непосредственным влиянием депрессии, так и общим нейробиологическим субстратом связанных со стрессом расстройств. При ОКР выявляют нарушения выполнения заданий на когнитивную гибкость (переключаемость), проявляющиеся в персеверациях; в отношении других дефицитов данные чересчур разнятся (Etkin A.).

Органическое поражение головного мозга, вызванное употреблением алкоголя, связывают с его прямым нейротоксическим действием, оксидативным стрессом, эксайтотоксичностью, апоптозом, нарушением нейрогенеза и повреждением митохондрий. Предполагается, что повторные запои и синдромы отмены вызывают повреждение нейронов путем эксайтотоксичности, и в роли эксайтотоксина выступает глутамат, вызывающий сенситизацию (апрегуляцию) NMDA-рецепторов.

Повышается содержание кальция в клетках, что ведет к оксидативному стрессу, и снижается плотность мускариновых холинергических рецепторов, что повышает судорожный порог и может быть связано с симптомами отмены алкоголя. Дозозависимое повреждение наблюдается в гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке, а нарушение холинергической передачи, необходимой для осуществления функций внимания, обучения и памяти, — в базальной части переднего мозга. Абстиненция приводит к улучшению моторных и когнитивных функций и повышению объема белого вещества головного мозга, что отражает восстановление миелинизации и цельности аксонов.

В органическое поражение головного мозга, вызванное употреблением алкоголя, также вносит вклад дефицит витамина В1 (тиамина), возникающий из-за прямого действия этанола на его метаболизм, а также недостатка его в пище злоупотребляющих алкоголем. Энцефалопатия Вернике, острое неврологическое расстройство, вызванное дефицитом тиамина, проявляется офтальмоплегией, атаксией и спутанностью сознания. Данную патологию рассматривают как основу и начало корсаковского синдрома и деменции, связанной с употреблением алкоголя. За рубежом обсуждается вопрос о том, является ли последняя одним из вариантов синдрома Вернике–Корсакова или отдельной патологией, характеризующей отчасти перекрывающейся клинической картиной (Sachdeva A.). Наиболее распространено представление о том, что энцефалопатия Вернике ведет к повреждению в первую очередь таламуса и гипоталамуса, а корсаковский синдром обычно развивается после нее — и связан с повреждением зон мозга, отвечающих за память.

При нормальном старении снижаются «подвижные» показатели когнитивного функционирования, связанные со скоростью (исполнительные функции, скорость обработки информации), и в большой степени сохраняются основанные на знаниях, что связывают с нарушениями целостности белого вещества (миелинизации волокон). Их отражают снижение фракционной анизотропии и повышение средней диффузности, обнаруживаемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), причем медиатором взаимосвязи изменений белого вещества и когнитивного снижения является возраст (Bennett I.J., Madden D.J.).

В числе модифицируемых факторов риска когнитивных нарушений выделяют питание. В то время как некоторые витамины и жирные кислоты изучают многие годы, с научной точки зрения этим исследованиям не хватает доказательной базы. Более целесообразным, чем употребление большого количества отдельных компонентов, представляется

соблюдение, к примеру, средиземноморской диеты и осуществление тем самым профилактики сердечно-сосудистой патологии, которая тесно взаимосвязана с риском деменции через воздействие на факторы воспаления и оксидативного стресса (Caracciolo B.).

Некоторые части головного мозга, например, лобные и височные доли, оказываются в большей степени подвержены процессам старения (в отличие, к примеру, от ствола). Гиппокамп, располагающийся в медиальной части височной доли, особенно уязвим и вовлечен в связанное со старением когнитивное снижение, ассоциирован с риском развития таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера. Помимо процессов кратковременной памяти, он также интегрирует сенсорные и эмоциональные элементы памяти, в основе формирования которой лежит синаптическая пластичность. Ее двумя основными компонентами являются долговременная потенция (усиление синаптической передачи между нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия) и долговременная депрессия. Долговременная потенция, сопровождающаяся резким повышением уровня кальция в нейроне, ведет к возрастанию его возбудимости в результате активации внутриклеточных сигнальных каскадов, усиливающих синтез белков и количество рецепторов на мембране, а депрессия подразумевает обратную модуляцию транскрипции, трансляции и погружение рецепторов обратно в клетку, что ведет к снижению ее возбудимости. Поддержание первой в гиппокампе коррелирует с когнитивными нарушениями, выявляемыми с помощью экспериментов с использованием «неярких» стимулов у стареющих грызунов.

Помимо данных процессов, при старении снижается нейрогенез и уменьшается количество синапсов (как пре-, так и постсинаптических терминалей), что коррелирует с нарушением обучаемости. Изменением транспорта кальция через мембрану приводит к меньшей частоте потенциалов действия в ответ на долгие деполяризации; происходит снижение экспрессии и активности метаботропных глутаматных рецепторов, которые необходимы для функционирования кальциевых каналов, обеспечивающих долговременную потенцию. Среди играющих роль в синаптической пластичности и процессах памяти внутриклеточных каскадов, которые запускает поступление кальция в нейрон, выделяют осуществляемые протеинкиназой С (снижение ее активности ведет к более выраженному когнитивному снижению), внеклеточной киназой, регулируемой сигналом, PI3K-Akt-mTOR [внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты