

Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы

А.Г. Полунина, Е.А. Брюн

Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти, а также причин ухудшения памяти в пожилом возрасте. Функционирование системы эпизодической памяти требует значительных энергетических и материальных (нейромедиаторных, протеиновых) ресурсов, т.е. чрезвычайно затратно для организма. Существуют физиологические механизмы, блокирующие активность данной системы в целях перераспределения ресурсов для других функций мозга. Первоначальная энграмма формируется в структурах гиппокампа, поддерживающих реципрокную связь с синхронно активирующимися зонами неокортекса. Холинергическая иннервация гиппокампа и первичных зон неокортекса стабилизирует процесс формирования первоначальной энграммы с сопутствующей трансформацией синапсов в структурах гиппокампа. На следующем этапе гиппокамп осуществляет функцию передачи информации в структуры неокортекса, где она ассоциируется с предыдущими знаниями и фиксируется на основе медленно протекающих процессов синаптогенеза и аксонального роста. Нейропластические процессы осуществляются при участии восходящей норадренергической системы. Возможными причинами дисфункции системы эпизодической памяти в пожилом возрасте являются: мощность влияний зрелой префронтальной коры, блокирующей активность гиппокампа; недостаточность стимуляции гиппокампальной системы памяти, приводящая к угасанию нейрогенеза и нейропластичности; нарушения механизмов фазического выброса нейромедиаторов и их последующего клиренса.

Ключевые слова: ацетилхолин, гиппокамп, норадреналин, префронтальная кора, синаптогенез

Введение

Нарушения памяти являются ведущей жалобой у многих пожилых пациентов, обращающихся к неврологам. По сути, наибольшие неудобства таким больным доставляют расстройства так называемой «эпизодической» памяти, т.е. способности к запоминанию детальной информации об окружающих предметах и событиях. Пожилые люди отмечают неспособность удерживать в памяти актуальную повседневную информацию, частые потери нужных вещей, неспособность запомнить содержание только что прочитанной страницы и т.д. Снижение эпизодической памяти в пожилом возрасте происходит столь закономерно, что может рассматриваться как физиологический феномен. В то же время выраженность возрастных изменений памяти варьирует у разных людей, и данное обстоятельство представляет значительный научный и практический интерес.

В течение последнего десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти. В действительности данные современных нейровизуализационных исследований показывают, что принятое в психологии выделение различных видов памяти (эпизодической, семантической, процедуральной и т.д.) в определенной мере условно и имеет, скорее, количественные, а не качественные неврологические основания [7, 38]. Так, дети склонны любую информацию запоминать как «эпизодическую», в то время как взрослые люди часто регистрируют аналогичную информацию в системе «семантической» памяти. Более того, по мере увеличения периода хранения «эпизодической» информации в «долговременной» памяти, она все в большей и большей степени трансформируется в «семантическую». Наконец, для адекватной регистрации инфор-

мации в системе «двигательной» памяти необходимо правильно зарегистрировать и проанализировать «зрительно-пространственный» контекст тренируемых движений, и данная функция осуществляется гиппокампом и другими структурами медиальных отделов височной доли, традиционно связываемыми с системой «эпизодической» памяти [38]. Таким образом, система «эпизодической» памяти участвует в регистрации практически любого вида информации, поступающей из внешнего мира. Однако полный цикл консолидации информации в памяти проходит только ее часть.

Следует отметить также неоднозначность терминов «кратковременная» и «долговременная» память, поскольку разные исследователи по-разному понимают интервал времени, определяющий эти понятия [3]. Понимание неврологических механизмов формирования следов памяти дает объективные основания для определения данных терминов. В настоящей работе под термином «кратковременная память» мы понимаем период, в течение которого информация хранится преимущественно в структурах гиппокампа. Термин «долговременная память» в настоящей работе подразумевает завершающую стадию процесса консолидации следа памяти в неокортексе. Соответственно, «кратковременная» память подразумевает обратимость и возможное нивелирование зарегистрированных данных, в то время как регистрация информации в системе «долговременной» памяти характеризуется стабильностью и необратимостью.

В настоящей работе предпринята попытка суммировать данные современных исследований неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти как способности к запоминанию новых объектов, событий и контекстов. Мы сознательно ограничились исследованиями механизмов

запоминания эмоционально нейтральной информации, поскольку пласт исследований эмоциональной памяти огромен и требует отдельного рассмотрения. Тем не менее отдельные данные исследований с использованием условно-рефлекторных парадигм также включены в настоящий обзор, поскольку их результаты проливают свет на механизмы функционирования системы эпизодической памяти. Особое внимание в рамках настоящей работы было уделено возможным причинам ухудшения памяти при старении.

Неврологические механизмы формирования энграммы

Оценка новизны информации

После первичной обработки информации об объекте/событии в анализаторах неокортекса с формированием его внутренней репрезентации и выделением значимых признаков информация направляется к структурам парагиппокампальной и периринальной коры [14, 28, 29]. Периринальная кора анализирует «непространственные» признаки (что?) объекта, в то время как парагиппокампальная кора анализирует пространственную (где?) информацию [14]. Показано, что парагиппокампальные структуры коры мозга производят оценку новизны информации [14]. Предполагается, что при установлении «знакомости» анализируемого объекта и его локализации, обработка информации в парагиппокампальном регионе ингибируется, и дальнейший процессинг в анализируемом контексте продолжается в структурах неокортекса без участия гиппокампа. Соответственно, по данным нейровизуализационных исследований, парагиппокампальные отделы коры активируются в наибольшей степени при контакте субъекта со знакомыми объектами или контекстом.

Из структур парагиппокампальной и периринальной коры обработанная информация передается в медиальные и латеральные отделы энторинальной коры соответственно [14, 28, 29]. Точные функции энторинальной коры остаются неясными, однако известно, что вся информация от неокортекса поступает в гиппокамп только через данную структуру.

Данные целого ряда нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований свидетельствуют, что префронтальная кора также активно участвует в процессах идентификации и запоминания новых событий [26, 36]. Однако точная роль префронтальной коры в процессах запоминания остается неясной. В исследовании J. Lian и соавт. [26] было показано, что после предъявления каждого из 15 слов взрослым испытуемым вероятность воспроизведения была более высокой для слов, вызвавших более выраженную активацию левой префронтальной коры. Интересно, что активация левой префронтальной коры предшествовала активации левой височной и левой теменной зон коры в данном исследовании.

В исследовании P. Samro и соавт. [8] также было показано, что у взрослых испытуемых в пробе с запоминанием слов активация лобных долей предшествует активации релевантных отделов левой и правой височной и теменной коры. Важно, что в более сложной пробе активация лобной коры была более выраженной по сравнению с простой пробой. Кроме того, активация лобных долей мозга в более сложной пробе продолжалась и после регистрации информации в модально-специфических областях мозга.

Можно предположить, что у взрослых людей именно в структурах префронтальной коры формируется решение о необходимости регистрации информации в памяти или ее игнорировании. Развитость структур префронтальной коры и мощностные ее связи с «библиотечными» (височно-теменно-затылочными) отделами коры головного мозга гипотетически может блокировать запоминание значительной части информации. Так, снижение объема памяти с возрастом является физиологическим феноменом и происходит у здоровых людей задолго до наступления старости. В исследовании D.P. Waber и соавт. [49] было показано, что у здоровых подростков-девочек объем вербальной памяти снижается после 12 лет. Важно, что именно в данный возрастной период у девочек начинается бурное развитие структур префронтальной коры мозга [25, 52]. В исследовании V.J. Casey и соавт. [10] было показано, что при заучивании и переучивании меняющихся паттернов информации только взрослые (20–30 лет) демонстрируют активацию лобной коры в отличие от детей 7–11 лет. Авторы сделали вывод, что функцией развитой лобной коры является предотвращение интерферирующих влияний сходных информационных паттернов и, соответственно, повышение качества воспроизведения. В то же время дети запоминают информацию более пассивно и менее эффективно ее воспроизводят.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что взаимоотношения префронтальной коры и гиппокампальной системы памяти (см. ниже) антагонистичны, т.е. активация префронтальной коры подавляет активность гиппокампальной системы [20]. По данным T.L. Ivancic и R.J. Racine [21], префронтальная кора регулирует мнемонические процессы в тесном взаимодействии с парагиппокампальными структурами и «фильтрует» информационные паттерны до момента их поступления в гиппокамп.

Известно, что пожилые люди испытывают наибольшие трудности при запоминании повседневной, рутинной информации. Можно предположить, что максимально развитые и мощные влияния префронтальной коры на парагиппокампальные структуры блокируют регистрацию повседневной информации у пожилых людей в связи с отсутствием в ней новизны для субъекта.

Формирование энграммы

Гиппокамп получает обработанную в парагиппокампальном регионе информацию через структуры энторинальной коры. Информация от медиальных (пространственных) и латеральных (идентифицирующих объект) отделов энторинальной коры поступает в одни и те же нейронные сети в зубчатой извилине (dentate gyrus) и области CA3 гиппокампа, но проецируется в разные нейросети области CA1 и subiculum [14]. Подобная нейроморфологическая организация энторинально-гиппокампальных связей обеспечивает ассоциирование событий и контекстов в одних структурах и их сепаратный процессинг в других структурах гиппокампа. В целом, важнейшей характеристикой функционирования системы памяти млекопитающих и, возможно, других животных является облигатная регистрация событий и объектов в комплексе с визуально-пространственным контекстом, т.е. на первичном этапе любая информация регистрируется как «эпизодическая» [14].

Известно, что гиппокамп формирует первоначальную энграмму, однако механизмы данного процесса продолжают активно изучаться. Гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных [44, 51]. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способные к надежному и долговременному хранению структурированных знаний. Так, в исследовании А. Takashima и соавт. [44] через несколько минут после предъявления теста с запоминанием лиц воспроизведение заданий теста сопровождалось активацией гиппокампа, в то время как через 24 часа после пробы воспроизведение заданий теста сопровождалось преимущественно активацией затылочно-височной коры больших полушарий; при этом имело место значительное увеличение координированной активности между различными корковыми структурами. Предполагается, что передача и консолидация информации в соответствующие зоны неокортекса осуществляется структурами в задних отделах гиппокампа [33].

Передача информации в долговременную память неокортекса обеспечивается повторными «проигрываниями» (replays) гиппокампом значимых информационных паттернов с объединением в общую нейросеть релевантных зон неокортекса [23, 38]. Повторные «проигрывания» информационных паттернов гиппокампом с сопутствующей активацией структур неокортекса происходят как в состоянии бодрствования, так и во сне [23, 50]. В бодрствовании активация нейронов гиппокампа часто происходит в покое или может запускаться внешним стимулом, имеющим аналогичную с информационным паттерном в гиппокампе. Во сне «проигрывания» информационных паттернов происходят спонтанно, однако их также можно стимулировать запахами, ассоциированными с событиями. Важно, что в гиппокампе может храниться и «проигрываться» не один, а несколько информационных паттернов, при этом «проигрывание» последних происходит независимо друг от друга [23].

У людей функции гиппокампов латерализованы, т.е. в запоминании вербальной информации преимущественно участвует левый гиппокамп, а невербальной – правый [12]. Тем не менее в патологических условиях взаимная компенсация функций, по-видимому, возможна [18, 24]. При интенсивной эксплуатации системы памяти (например, в процессе подготовки к экзаменам) объем коры гиппокампов увеличивается, и данный эффект может усиливаться в течение нескольких последующих месяцев [15]. В подростковом возрасте объем серого вещества гиппокампа также увеличивается [43]. Продемонстрирован больший объем передних отделов гиппокампа у детей с задержкой развития (синдром дефицита внимания с гиперактивностью) по сравнению с возрастной нормой [33]. Можно предположить, что задержка в развитии ингибирующих функций префронтальной коры обуславливает чрезмерную активность и гипертрофию коры в гиппокампальной системе памяти у таких детей.

В пожилом возрасте гиппокампы уменьшаются в объеме, и эта тенденция максимально выражена у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполиipoproteина E [13]. Аллель $\epsilon 4$ ассоциирован

также с более выраженным снижением памяти в пожилом возрасте. По данным исследования T. Den Heijer и соавт. [13] выраженность снижения памяти у здоровых пожилых людей коррелировала со степенью атрофии гиппокампа. Сходная корреляция была выявлена в исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера [12].

Предполагается, что возрастные изменения в объеме коры гиппокампов связаны со снижением нейрогенеза в данной структуре мозга. Действительно, зубчатая извилина гиппокампа является одной из двух областей в головном мозге человека и других млекопитающих, где в течение всей жизни происходит деление стволовых клеток с последующим формированием нейронов (постнатальный нейрогенез) [1, 11]. У взрослых крыс в гиппокампе образуется около 250 000 нейронов в месяц, замещая 3% всех нейронов данной структуры [1]. Ранее считалось, что генерируемые в гиппокампе нейроны мигрируют не более чем на несколько сантиметров от места генерации. В последнее время появились данные, что гиппокампальные пронеурональные клетки способны мигрировать вдоль волокон белого вещества в отдаленные структуры мозга [11].

В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что обучение (образование) и пребывание в новых условиях стимулируют нейрогенез и улучшают кратковременную память [11, 19, 46]. Предполагается, что низкий уровень активности, низкий уровень образования и, соответственно, недостаточная стимуляция гиппокампальной системы памяти являются ведущими факторами, приводящими к угасанию нейрогенеза и нейропластичности в пожилом возрасте [19].

Сон и консолидация информации в неокортексе

Следы памяти консолидируются в неокортексе значительно медленнее по сравнению с гиппокампом, и формирование энграммы в системе долговременной памяти требует от нескольких дней до нескольких недель [21]. В настоящее время общепризнано, что в процессе сна гиппокамп продолжает реактивировать релевантные зоны неокортекса, что приводит к дальнейшей консолидации памяти, в частности, к укреплению межкорковых связей в «консолидируемой» нейросети [38, 50]. В итоге индуцируемых гиппокампом нейропластических процессов, в течение многих дней и ночей формируется стабильная нейросеть, которая активируется за счет межкорковых взаимодействий и без дальнейшего участия гиппокампа. Так, были продемонстрированы позитивные корреляции между длительностью сна и вероятностью правильного воспроизведения выученной перед засыпанием информации [50]. В то же время продолжающаяся активация гиппокампа при воспроизведении отрицательно коррелировала с качеством выполнения пробы в данном исследовании. Напротив, депривация сна негативно сказывается на воспроизведении информации, запоминавшейся до бессонной ночи. Следует отметить, что уровень интеллекта среди млекопитающих коррелирует с длительностью сна [9].

В настоящее время широко признано, что медленно-волновая активность мозга в процессе «медленно-волнового» сна (МВС) отражает процессы консолидации информации в отдаленных друг от друга структурах мозга, например, в нейросетях, объединяющих префронтальную и париетальную кору больших полушарий [38, 50]. По данным исследования С. Andrson и J.A. Horne [5], мощность дельта-

активности, регистрируемой в процессе МВС, позитивно коррелирует с уровнем интеллекта. У генетической линии мышей, гиперпродуцирующих протеинкиназу СаMKIV, следы памяти консолидируются особенно эффективно, при этом мощность дельта-активности в процессе МВС выражена у таких животных максимально [41]. По данным исследований с использованием транскраниальной магнитной стимуляции, некоторые области мозга становятся функционально изолированными в процессе медленно-волнового сна вследствие снижения связей между ними и другими структурами мозга, в то время как другие области мозга остаются столь же функционально связанными, как и в состоянии бодрствования [38].

Происходящий во сне процессинг «консолидируемой» информации включает процедуры категоризации и ассоциирования последней с предыдущими знаниями и впечатлениями. Механизмы таких процедур остаются неясными. Известно только, что медленно-волновый сон достоверно чаще приводит к возникновению «инсайта» при повторном выполнении заданий со скрытым подтекстом по сравнению со стадией сна с быстрыми движениями глаз [53]. По данным исследования J.D. Payne и соавт. [32], ночной сон приводит не только к более качественному воспроизведению списка слов, предъявленных перед засыпанием, но и к воспроизведению семантически близких слов по сравнению с аналогичным периодом бодрствования. Таким образом, значительная часть «эпизодической» информации обретает в процессе сна семантические взаимосвязи и переходит в ряд семантической.

Известно, что аналогично расстройствам памяти нарушения сна являются одной из ведущих жалоб у пожилых пациентов. Во многих случаях расстройства памяти и сна сопутствуют друг другу. Можно предположить, что у таких больных складывается порочный круг. С одной стороны, отсутствие новых впечатлений и слабость нейропластических процессов снижает потребности мозга во сне в пожилом возрасте. С другой стороны, недостаточность сна приводит к усугублению нарушений памяти, поскольку депривация сна не только ухудшает воспроизведение, но и нарушает запоминание нового материала, возможно, в связи с дефицитом необходимых нейромедиаторов и протеинов, синтезирующихся в процессе сна [50].

Нейромедиаторные механизмы формирования энграммы

Выброс пула нейромедиатора и трансформация синапсов гиппокампа как основа кратковременной памяти

Е. Taghawa [45] показал, что существует линейная зависимость между интервалом времени после однократного предъявления слова и вероятностью его правильного воспроизведения. По данным автора, 100%-ная вероятность воспроизведения слова у здоровых людей регистрируется в среднем через 1 сек после его предъявления. Однако через 14 сек после предъявления слова вероятность его воспроизведения становится 50%, снижаясь до 20% через 220 сек. Автор проанализировал целый ряд экспериментальных исследований и выяснил, что аналогичные временные интервалы характеризуют время высвобождения полного пула нейромедиатора (приблизительно 1 сек) и время, требующееся для возвращения нейромедиатора в пресинаптическую терминаль (в тканевых срезах — 3–57 сек). При недавнем предъявлении стимула испытуемые быстро идентифицируют правильное слово, но по

мере увеличения периода времени после предъявления стимула его воспроизведение требует определенного времени в связи со снижением концентрации нейромедиатора-«маркера» в соответствующей «ячейке» долговременной памяти. Основываясь на процитированных данных, исследователь предположил, что длительность удержания паттерна информации в системе «кратковременной» памяти определяется длительностью пребывания пула нейромедиатора в синаптической щели, поступившего туда после предъявления стимула. Можно предположить, что «маркирование» происходит не одним нейромедиатором, а сочетанным поступлением нескольких нейромедиаторов в релевантные нейрональные популяции в коре головного мозга.

Более длительное удержание информации в памяти (по меньшей мере, на несколько часов) требует увеличения количества активных синапсов на поверхности «обученных» нейронов гиппокампа [17]. По данным Yu. Geinisman, в коре гиппокампа общее количество синапсов при обучении не увеличивается, а происходит трансформация «молчаливых» синапсов в активированные. Исследователь указывает на значительные морфологические различия активированных и «молчаливых» синапсов. Активированные синапсы имеют большие размеры и для их размещения формируются ответвления дендритных отростков (dendrite spines). Увеличение количества дендритных отростков у пирамидных нейронов гиппокампа можно выявить уже через 30 мин после обучения. Возможно, что нейроны гиппокампа способны деактивировать синапсы, и таким образом становится возможным новый цикл обучения.

В математической модели J.X. Wang и соавт. [51] было показано, что спонтанные активации нейрональных популяций гиппокампа, содержащих вновь зарегистрированную информацию, обусловлены неомогенностью микроструктуры данной динамической подсистемы. Под неомогенностью микроструктуры авторы понимают локальную вариабельность плотности синапсов. По мнению J.X. Wang и соавт. [51], включение в систему всего лишь 1–2% от общего количества синапсов оказывает драматическое воздействие на способность данной системы активироваться в ответ на слабые внешние воздействия и приводит к персистированию активности в данной системе под воздействием сильных раздражителей. При этом в состоянии сильного возбуждения неомогенные нейрональные популяции гиппокампа способны спонтанно активироваться. В то же время гиппокамп способен взаимодействовать только с «омогенными» зонами коры больших полушарий. После увеличения плотности синапсов в соответствующей зоне коры, т.е. формирования ее «неомогенности», возбуждающие эффекты гиппокампа приводят к реципрокному торможению со стороны активированных нейронов коры посредством возбуждения ингибиторных (ГАМКергических) нейронов гиппокампа. Таким образом, по мере консолидации информации в коре ее возбудимость повышается, а гиппокампальная активность возобновляется только при контакте с новым раздражителем или новым контекстом.

Синаптогенез и аксональный рост в неокортексе как основа долговременной памяти

В настоящее время общепризнано, что увеличение количества синапсов на поверхности «обученных» нейронов неокортекса и аксональный рост являются морфологиче-

ским субстратом хранения информации в долговременной памяти [17, 22, 27, 34]. Известно, что синаптогенез в коре головного мозга млекопитающих происходит медленно и только лишь после повторных контактов и «комплиментарности» нейрхимических взаимодействий между соответствующими аксонами и дендритами. В целом лишь малая часть потенциальных аксонально-дендритных взаимодействий приводит к формированию стабильных синапсов на глутаматергических аксонах. Остаются неясными механизмы, с помощью которых устанавливаются синаптические связи между отдаленными нейрональными популяциями. Известно, что процессы синаптогенеза и аксонального роста регулируются несколькими проинапрогенными и антисинаптогенными протенинами [27, 34, 42]. Предполагается, что важнейшее значение в формировании долговременных межнейрональных связей имеет способность нейронов осциллировать синхронно.

Ацетилхолин как «стабилизатор» мнемонического процессинга

Проекции базальных ацетилхолиновых ядер иннервируют практически все отделы неокортекса, однако наиболее мощные ацетилхолиновые проекции модулируют активность медиальных отделов височной доли (включая периринальную и энторинальную кору) и орбито-фронтальную кору [36]. Связи базальных ацетилхолиновых ядер с медиальными отделами височной доли и орбито-фронтальной корой являются реципрокными, в отличие от остальных отделов неокортекса. Таким образом, по мнению С. Ranganath и К.А. Paller [35], структуры префронтальной и медиально-височной коры способны модулировать мнемонические процессы во многих регионах мозга, взаимодействуя с ними через ацетилхолинергическую иннервацию. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована активация ацетилхолиновых нейронов в базальном ядре Мейнерта при контакте животного с новыми стимулами и ее угасание при повторной стимуляции. Исследование животным нового помещения также сопровождается мощными выбросами ацетилхолина в коре головного мозга [36].

О.С. Vinogradova и соавт. [47, 48] показали, что поступление в гиппокамп нового или значимого сенсорного стимула сопровождается кратковременным ингибированием нейрональной активности в данной структуре с последующей ее перестройкой, в результате которой возникает тета-ритм, синхронизированный с активностью в нейрональных популяциях неокортекса. В нормальных условиях индуцированный значимым стимулом гиппокампальный тета-ритм проходит стабильный цикл, в течение которого нейрональные популяции гиппокампа остаются рефрактерными к интерферирующим сенсорным стимулам. При блокировании холинергической иннервации гиппокампа, исходящей из медиального септального ядра, стабильность гиппокампальной тета-активности нарушается, а нейрональные популяции гиппокампа становятся чрезмерно реактивными и отвечают на любые интерферирующие стимулы.

В последующих исследованиях было показано, что холинергическая иннервация оказывает сходное «стабилизирующее» влияние на функционирование первичной коры больших полушарий, усиливает поток сигналов из таламических структур и блокирует поступление в первичную кору сигналов из ассоциативной коры [39, 40]. Таким образом, нейромедиаторной функцией ацетилхолина

является стабилизация обработки сигналов, поступающих из окружающей среды, и отключение «внутренней» ассоциативной активности. Блокирование холинергической иннервации холинолитиками приводит к неконтролируемому доминированию внутренней ассоциативной активности с формированием клиники острых психозов (делириев) [4].

Уровень ацетилхолина в мозге подвержен циркадианным колебаниям [2]. Наиболее низкие концентрации ацетилхолина в мозге регистрируются в стадии медленно-волнового сна, при этом низкий уровень ацетилхолина ассоциирован с высокой эффективностью консолидации следов памяти в неокортексе [16]. В то же время ацетилхолин-зависимый сон с быстрыми движениями сна [30] не влияет на консолидацию «эпизодической» информации. Более того, блокада холинергических рецепторов в процессе сна с быстрыми движениями глаз нарушает консолидацию моторных навыков, но не влияет на запоминание слов [37]. Таким образом, результаты современных исследований свидетельствуют, что ацетилхолиновая иннервация неокортекса и гиппокампа, по сути, стабилизирует внимание в процессе запоминания эпизодической информации, но не оказывает влияния на нейропластические процессы в гиппокампальной системе памяти.

Норадреналин как стимулятор нейропластичности

Аналогично ацетилхолиновой иннервации стволовые норадреналиновые нейроны проецируются практически во все отделы неокортекса. Однако, в отличие от ацетилхолиновой системы, норадренергическая иннервация максимально представлена в теменных и моторных областях коры мозга [36]. Важно, что активность норадренергической иннервации неокортекса имеет ключевое значение в поддержании бодрствования и угасает в фазе сна с быстрыми движениями глаз [30].

В целом ряде исследований было продемонстрировано участие норадренергической иннервации в процессах запоминания новой информации [31]. Так, разрушение голубого пятна в стволе головного мозга, являющегося главным источником норадреналина в центральной нервной системе, снижает обучаемость у экспериментальных животных. В исследовании D.A. Paredes и соавт. [31], обучение животных (conditioning) сопровождалось физическим выбросом норадреналина в мозжечке в течение всех 5 дней эксперимента. Концентрация норадреналина достигала максимума через 20 мин после начала тренировки и продолжала превышать базовые показатели еще в течение 50 мин после окончания сессии. Важно, что в группе, подвергавшейся аналогичной сенсорной стимуляции, фазического выброса норадреналина зарегистрировано не было. Показано также, что блокада β -адренергических рецепторов снижает (но не полностью прекращает) усвоение условных рефлексов даже при введении пропроналола через 2 час после тренировки. Исследователи сделали вывод о прямом участии норадренергической иннервации в стимулировании нейропластических процессов, лежащих в основе консолидации информации в памяти.

A. Veugas и соавт. [46] также продемонстрировали связь между увеличением концентрации норадреналина в обонятельной луковице, усвоением животным значения нового запаха и выраженностью нейрогенеза в данной структуре.

Перечисленные эффекты блокировались антагонистом адренергических рецепторов (лабеталол) в данном эксперименте.

В целом, общая концентрация катехоламинов в префронтальной коре имеет важнейшее значение в регуляции баланса между активностью префронтальной коры и активностью системы консолидации памяти [20]. В нормальных условиях в префронтальной коре высвобождается умеренное количество моноаминов, которые усиливают активность префронтальной коры и ингибируют активность гиппокампа. Напротив, в условиях стресса концентрация катехоламинов резко увеличивается, что приводит к торможению функций префронтальной коры и активизации гиппокампа.

Таким образом, норадренергическая система играет ключевую роль в реализации связанных с памятью нейропластических изменений и, соответственно, в формировании долговременных следов памяти. Важно, что в исследовании D.A. Paredes и соавт. [31] было показано, что в процессе запоминания новой информации у пожилых животных выброс норадреналина имеет меньшую амплитуду и более пологую кривую по сравнению с молодой контрольной группой. Исследователи сделали вывод, что не только дефицит нейромедиатора, но и нарушения фазности его выброса и, самое главное, последующего клиренса, лежат в основе нарушений памяти в пожилом возрасте.

Универсальные медиаторы «межнейронального общения»

По сути, ацетилхолинергическая и норадренергическая иннервации осуществляют модуляцию активности нейронных популяций, т.е. определяют режим функционирования последних в зависимости от актуальных потребностей индивида. В то же время взаимодействие корковых нейронов между собой осуществляется с помощью возбуждающей глутаматергической и тормозящей ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) нейромедиации [6]. При этом пирамидные нейроны взаимодействуют преимущественно с помощью глутаматергической кислоты. ГАМК является ведущим нейромедиатором, продуцируемым вставочными интернейронами.

В процессе экспериментального обучения происходит фазический выброс как глутаматергической кислоты, так и ГАМК [31]. При этом любая «незакономерная» сенсорная стимуляция индуцирует формирование преимущественно «возбуждаемых» (глутаматных) стимулов, в то время как формирование условно-рефлекторных взаимосвязей требует увеличения количества ингибиторных синапсов с сопутствующим увеличением содержания ГАМК в пресинаптической терминали [22, 31]. Вмешательство в баланс глутаматергической и ГАМК иннервации (например, блокада глутаматных рецепторов или гиперстимуляция ГАМК-ергической системы) приводят к нарушениям формирования межнейронных связей и снижают эффективность усвоения информации [31]. По данным исследования D.A. Paredes, у пожилых животных фазность выброса и клиренс ГАМК в процессе обучения нарушены аналогично норадренергической иннервации. Таким образом, нормальное функционирование глутаматергической и ГАМК-ергической иннервации являются необходимым условием функционирования системы эпизодической памяти.

Если сопоставить обсуждавшиеся выше функции нейромедиаторных систем с фиксированием информации с помощью письменности, то можно подобрать следующие аналогии. Так, значение глутаматергической и ГАМК-ергической иннерваций в осуществлении мнемонических процессов можно сравнить со значением орфографии. Значение ацетилхолиновой иннервации можно сравнить со значением правил синтаксиса. В то же время значимость норадреналина можно сравнить со значением стойкости чернил или краски, используемых для фиксации информации на бумаге.

Закключение

Неврологические и нейромедиаторные механизмы функционирования системы эпизодической памяти суммированы в табл. 1. Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют, что функционирование системы эпизодической памяти требует значительных энергетических и материальных (например, нейромедиаторных и протеиновых) ресурсов, т.е. чрезвычайно затратны для организма. Неудивительно, что существуют физиологические механизмы, блокирующие активность данной системы в целях перераспределения ресурсов для других функций мозга. Первоначальная энграмма формируется в структурах гип-

таблица 1: Этапы формирования энграммы.

Этап	Структуры мозга и нейромедиаторы	Процесс и результат
I. Первичная обработка информации	Анализаторные зоны в коре головного мозга	Формируется внутренняя репрезентация объекта с сопутствующим выделением значимых признаков, далее информация передается в структуры парагиппокампального комплекса
II. Оценка новизны информации и селекция материала для запоминания	Парагиппокампальная, периринальная и энторинальная кора совместно с префронтальной корой	Сопоставляются данные об объекте или событии, поступающие из различных отделов неокортекса. При выявлении признаков новизны информация передается в гиппокамп
III. Формирование первоначальной энграммы (кратковременная память)	Гиппокамп, неокортекс и холинергическая иннервация	Гиппокамп «маркирует» релевантные нейронные популяции в коре головного мозга с помощью выброса нейромедиатора. Повторные синхронизированные выбросы медиатора приводят к трансформации синапсов в гиппокампе. Холинергическая иннервация стабилизирует процесс «маркирования» и блокирует interfering потоки информации
IV. Консолидация информации с формированием ее структурированной репрезентации	Гиппокамп, неокортекс и норадренергическая иннервация	Значимая для организма информация встраивается в «библиотечную» систему памяти неокортекса. Повторные «проигрывания» гиппокампом значимой информации являются механизмом, обеспечивающим ее передачу в неокортекс. По меньшей мере на начальном этапе данного процесса норадренергическая иннервация индуцирует синаптогенез и, возможно, аксональный рост, являющиеся морфологическим субстратом формирования новых нейросетей в неокортексе

покампа, поддерживающих реципрокную связь с синхронно активирующимися (в связи с поступлением стимула) зонами неокортекса. Холинергическая иннервация гиппокампа и первичных зон неокортекса стабилизирует процесс формирования первоначальной энграммы с последующей активацией/трансформацией релевантных синапсов. На следующем этапе гиппокамп осуществляет функцию передачи информации в структуры неокортекса, где она фиксируется на основе медленно протекающих процессов синаптогенеза и аксонального роста. Консолидируемая в неокортексе информация подвергается категоризации и ассоциированию и, таким образом, не всегда полностью соответствует первоначальной энграмме.

Сопутствующая активация норадренергической восходящей системы индуцирует формирование долговременных нейропластических изменений во вновь сформированной нейросети.

Возможными причинами дисфункции системы эпизодической памяти в пожилом возрасте являются: мощность влияния зрелой префронтальной коры, блокирующей активность гиппокампа; недостаточность стимуляции гиппокампальной системы памяти, приводящая к угасанию нейрогенеза и нейропластичности; нарушения фазности выброса и клиренса нейромедиаторов.

Список литературы

1. *Гриневич В.* Нервные клетки не восстанавливаются. Наука и техника 2009; 38 (7): 75–78.
2. *Литвиненко И.В., Леонова Е.В.* Терапевтические аспекты нарушений циркадианного ритма высвобождения ацетилхолина при деменции. Пожилой Пациент 2009; 1: 31–35.
3. *Сидоров П.И., Парняков А.В.* Клиническая психология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 109–138.
4. *Alagiakrishnan K., Wiens C.A.* An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 388–393.
5. *Anderson C., Horne J.A.* Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. Psychophysiology 2003; 40: 349–357.
6. *Bradshaw C.M.* Neuropsychopharmacology. In: Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.). Handbook of Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, 2003: 445–469.
7. *Burianova H., McIntosh A.R., Grady C.L.* A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. NeuroImage 2010; 49: 865–874.
8. *Campo P., Maestu F., Ortiz T. et al.* Time modulated prefrontal and parietal activity during the maintenance of integrated information as revealed by magnetoencephalography. Cerebral Cortex 2005; 15: 123–130.
9. *Capellini I., McNamara P., Preston B.T. et al.* Does sleep play a role in memory consolidation? A comparative test. PLoS ONE 2009; 4 (2): e4609.
10. *Casey B.J., Thomas K.M., Davidson M.C. et al.* Dissociating striatal and hippocampal function developmentally with a stimulus-response compatibility task. J. Neurosci. 2002; 22 (19): 8647–8652.
11. *Cayre M., Canoll P., Goldman J.E.* Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. Prog. Neurobiol. 2009; 88 (1): 41–63.
12. *De Toledo-Morrell L., Dickerson B., Sullivan M.P. et al.* Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. Hippocampus 2000; 10: 136–142.
13. *Den Heijer T., Oudkerk M., Launer L.J. et al.* Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. Neurology 2002; 59: 746–748.
14. *Dickerson B.C., Eichenbaum H.* The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. Neuropsychopharmacology Reviews 2010; 35: 86–104.
15. *Draganski B., Gaser C., Kempermann G. et al.* Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. The Journal of Neuroscience 2006; 26(23): 6314–6317.
16. *Gais S., Born J.* Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2004; 101: 2140–2144.
17. *Geinisman Yu.* Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. Cerebral Cortex 2000; 10: 952–962.
18. *Goldstein F.C., Mao H., Wang L. et al.* White matter integrity and episodic memory performance in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. Brain Imaging and Behavior 2009; 3 (2): 132–141.
19. *Greenwood P.M., Parasuraman R.* Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. Frontiers in Aging Neuroscience 2010; 2: 150.
20. *Hains A.B., Arnsten A.F.T.* Molecular mechanisms of stress-induced prefrontal cortical impairment: implications for mental illness. Learning and Memory 2008; 15 (8): 551–64.
21. *Ivanco T.L., Racine R.J.* Long-term potentiation in the reciprocal corticohippocampal and corticocortical pathways in the chronically implanted, freely moving rat. Hippocampus 2000; 10: 143–152.
22. *Jasinska M., Siucinska E., Cybulska-Klosowicz A. et al.* Rapid, learning-induced inhibitory synaptogenesis in murine barrel field. J. Neurosci. 2010; 30 (3): 1176–1184.
23. *Karlsson M.P., Frank L.M.* Awake replay of remote experiences in the hippocampus. Nat. Neurosci. 2009; 12 (7): 913–918.
24. *Lee G.P., Loring D.W., Flanigin H.F. et al.* Electrical stimulation of the human hippocampus produces verbal intrusions during memory testing. Neuropsychologia 1988; 26 (4): 623–627.
25. *Lenroot R.K., Giedd J.N.* Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neurosci. Biobehav. Rev. 2006; 30 (6): 718–29.
26. *Lian J., Goldstein A., Donchin E., He B.* Cortical potential imaging of episodic memory encoding. Brain Topography 2002; 15 (1): 29–36.
27. *Lu B., Wang K.H., Nose A.* Molecular mechanisms underlying neural circuit formation. Curr. Opin. Neurobiol. 2009; 19 (2): 162–167.
28. *Markowitsch H.J.* Functional neuroanatomy of learning and memory. In: Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.). Handbook of Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, 2003: 724–730.
29. *Nadel L.* The parahippocampal region: basic and clinical implications. Hippocampus 2000; 10: 133–135.
30. *Pal D., Mallick B.N.* Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. Indian J. Med. Res. 2007; 125: 721–739.
31. *Paredes D.A., Cartford M.C., Catlow B.J. et al.* Neurotransmitter release during delay eyeblink classical conditioning: role of neorepinephrine in consolidation and effect of age. Neurobiol. Learn. Mem. 2009; 92 (3): 267–282.
32. *Payne J.D., Schacter D.L., Propper R. et al.* The role of sleep in false memory formation. Neurobiol. Learn. Mem. 2009; 92 (3): 327–334.

33. Plessen K.J., Bansal R., Zhu H. et al. Hippocampus and amygdale morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 795–807.
34. Procko C., Shaham S. Synaptogenesis: new roles for an old player. Curr. Biol. 2009; 29 (24): R1114–1115.
35. Ranganath C., Paller K.A. Neural correlates of memory retrieval and evaluation. Cognitive Brain Research 2000; 9: 209–222.
36. Ranganath C., Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. Nature Review: Neuroscience 2003; 4: 193–202.
37. Rasch B., Gais S., Born J. Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep- rich sleep. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 1843–1853.
38. Robertson E.M. From creation to consolidation: a novel framework for memory processing. PLoS Biology 2009; 7: e1000019.
39. Roopun A.K., Lebeau F.E., Ramell J. et al. Cholinergic neuromodulation controls directed temporal communication in neocortex in vitro. Front. Neural Circuits 2010; 22 (4): 8.
40. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. Brain Research Reviews 2005; 48: 98–111.
41. Steenland H.W., Wu V., Fukushima H. et al. CaMKIV over-expression boosts cortical 4–7 Hz oscillations during learning and 1–4 Hz delta oscillations during sleep. Molecular Brain 2010; 3: 16.
42. Stoekli E., Zou Y. How are neurons wired to form functional and plastic circuits? EMBO reports 2009; 10(4): 326–330.
43. Suzuki M., Hagino H., Nohara S. et al. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. Cerebral Cortex 2005; 15: 187–193.
44. Takashima A., Nieuwenhuis I.L.C., Jensen O. et al. Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. J. Neurosci. 2009; 29 (32): 10087–10093.
45. Tarnow E. Short term memory may be the depletion of the readily releasable pool of presynaptic neurotransmitter vesicles of a metastable long term memory trace pattern. Cogn. Neurodyn. 2009; 3: 263–269.
46. Veyrac A., Sacquet J., Nguyen V. et al. Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 786–795.
47. Vinogradova O.S., Brazhnik E.S., Kitchigina V.F., Stafekhina V.S. Acetylcholine, theta-rhythm and activity of hippocampal neurons in the rabbit - IV. Sensory stimulation. Neuroscience 1993; 53(4): 981–91.
48. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. Prog. Neurobiol. 1995; 45 (6): 523–83.
49. Waber D.P., De Moor C., Forbes P.W. et al. The NIH MRI study of normal brain development: performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. J. Int. Neuropsycholog. Soc. 2007; 13: 1–18.
50. Walker M.P. The role of slow wave sleep in memory processing. J. Clin. Sleep Med. 2009; 5 (Sup. 2): S20–S26.
51. Wang J.X., Poe G., Zochowski M. From network heterogeneities to familiarity detection and hippocampal memory management. Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. 2008; 78 (4 Pt 1): 041905.
52. Wilke M., Holland S.K., Krägeloh-Mann I. Global, regional and local development of gray and white matter volume in normal children. Exp. Brain Res. 2002; 178 (3): 296–307.
53. Yordanova J., Kolev V., Verleger R. Awareness of knowledge or awareness of processing? Implications for sleep-related memory consolidation. Frontiers in Human Neuroscience 2009; 3: 40.

Episodic memory: neurological and neuromediator mechanisms

A.G. Polunina, E.A. Bryun

Moscow Research Practical Center of Narcology

Key words: acetylcholine, hippocampus, noradrenaline, prefrontal cortex, synaptogenesis

Significant advances in understanding of neurological and neuromediator mechanisms of memory along with the causes of memory decline in aging were achieved recently. Functioning of episodic memory system needs considerable energetic and material (neuromediator, protein) resources, and appears to be highly consuming for the body. Therefore, physiological mechanisms inhibiting episodic memory system exist in order to distribute resources for other brain functions. Primary engram is recorded by hippocampal structures, which maintain reciprocal connectivity with neocortex zones involved in synchronized activity. Cholinergic innervation of hippocampus and primary zones of neocortex stabilizes process of primary engram forma-

tion with consequent transformation of synapses in hippocampus structures. At the next stage hippocampus transfers the engram to neocortex, where the information is processed by associating with previous knowledge and is fixed by slowly developing synaptogenesis and axonal growth. Noradrenergic innervation is an essential part of neuroplastic processes. Possible causes of memory decline in aging include powerful influences of mature prefrontal cortex, inhibiting the hippocampal activity; insufficient stimulation of hippocampal memory system by novel events with consequent decline of neurogenesis and neuroplasticity; disturbances in mechanisms of phasic release and clearance of neuromediators.

Контактный адрес: Полунина Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы. 109390, Москва, Люблинская ул., д. 37/1. Тел. +7 (495) 438-76-24;

Брюн Е.А. – директор Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы.