

from:(5) (PDF) Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? (researchgate.net)

9. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 1: Nearness to death, infectious outbreaks, and Covid-19. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

10. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 2: High population density is associated with enhanced year-to-year volatility in many aspects of poor health including health care worker sickness absence. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

11. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 3: Outbreaks of a new type or kind of disease create unique risk patterns and confounds traditional trend analysis. *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

12. Jones R. Multidisciplinary insights into health care financial risk and hospital surge capacity, Part 4: What size does a health insurer or health authority need to be to minimise risk? *J Health Care Finance*. 2021;47(3):Vol. 47, No. 3, Winter 2021 (healthfinancejournal.com)

13. Jones R, Kellet J. The way healthcare is funded is wrong: it should be linked to deaths as well as age, gender and social deprivation. *Acute Medicine* 2018;17(4):189-193. See <https://acutemedjournal.co.uk/original-articles/the-way-healthcare-is-funded-is-wrong-it-should-be-linked-to-deaths-as-well-as-age-gender-and-social-deprivation/>

14. Georghiou T, Bardsley M. Exploring the cost of care at the end of life. Nuffield Trust, September 2014. Headings Arial 14pt / 17 (nuffield-trust.org.uk)

15. Klein W. The Weather and Circulation of the Winter of 1950-51, *Weatherwise*, 1951;4(2), 38-46. DOI: 10.1080/00431672.1951.9932147

16. Kalvová, J., Rein, F. The problem of temperature trends and winter seasons 1950-1977 at the observatories in Prague-Klementinum and at Milešovka. *Stud Geophys Geod* 1980; 24, 201-207. <https://doi.org/10.1007/BF01634414>

17. Jones R, Ponomarenko A. The influenza vaccination paradox: why has increased vaccination seemingly increased excess winter mortality (EWM)? *IJERPH* (submitted)

18. Jones R. Excess winter mortality (EWM) as a dynamic forensic tool: Where, when, which conditions, gender, ethnicity, and age. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):2161. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042161>

19. Jones R. Were the hospital bed reductions proposed by English Clinical Commissioning Groups (CCGs) in the Sustainability and Transformation Plans (STPs) achievable? Insights from a new model to compare international bed numbers. *Intl J Health Planning and Management* 2021;36(2):459-481. <https://doi.org/10.1002/hpm.3094>

20. NHS Digital. Hospital admitted patient care activity. Hospital Admitted Patient Care Activity — NHS Digital (accessed 16 July 2021)

21. Jones R. A reduction in acute thrombotic admissions during a period of unexplained increased deaths and medical admissions in the UK. *Eur J Internal Medicine* 2017;46:e31-e33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.007>

22. Jones R. Admissions for certain conditions show explosive growth in England following a sudden and unexpected increase in deaths. *Eur J Internal Medicine*. 2018;54:e33-e35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.03.005>

23. Monthly data on deaths by area of residence from the respective websites of Office for National Statistics, National Records of Scotland, and Northern Ireland Research Agency.

Submitted 05.10.2021

Put into print 11.10.2021

E-mail: hcaf_rod@yahoo.co.uk

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва

БІОХІМІЯ КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва

БІОХІМІЯ КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ ПАМ'ЯТІ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Пам'ять забезпечується змінами синапсів у нейронних ланцюгах: короткочасна пам'ять — функціональними змінами в окремому сенсорному нейроні й окремому мотонейроні, довготривала пам'ять — структурними змінами (відростання нових синапсів).

При формуванні короткочасної пам'яті в синапсах використовується цАМФ, протеїнкіназа А, які діють усередині клітини і передають сигнал, що викликає виділення великої кількості нейромедіатора глутамату.

© Г. Ф. Степанов, Н. Є. Ясиненко, В. Л. Давиденко, А. Г. Васильєва, 2021



У формуванні довгострокової пам'яті задіяні два незалежних механізми: один запускає довгострокове посилення синаптичних зв'язків, спрямовуючи в ядро протеїнкіназу А, яка активує CREB-білок, тим самим включаючи структурні гени, що кодуєть білки, необхідні для росту нових синаптичних зв'язків; другий закріплює сформовану пам'ять, підтримуючи новостворені синаптичні закінчення, для чого потрібний локальний синтез білків.

Ключові слова: короткочасна пам'ять, довготривала пам'ять, синаптичні зв'язки.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-10

G. F. Stepanov, N. Ye. Yasinenko, V. L. Davydenko, A. G. Vasylieva
BIOCHEMISTRY OF SHORT-TERM AND LONG-TERM MEMORY

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Memory is provided by changes in synapses in neural circuits: short-term memory — by functional changes in a separate sensory neuron and a separate motor neuron, long-term memory — by structural changes (regrowth of new synapses). During the formation of short-term memory in synapses, cAMP, protein kinase A, are used, which act inside the cell and transmit a signal that cause the release of large amounts of the neurotransmitter glutamate.

Two independent mechanisms are involved in the formation of long-term memory:

— one triggers a long-term strengthening of synaptic connections, directing protein kinase A to the nucleus, which activates the CREB protein, thereby turning on the structural genes encoding proteins necessary for the growth of new synaptic connections;

— the other reinforces the already formed memory, supporting the newly formed synaptic endings, which requires local synthesis of proteins.

Key words: short-term memory, long-term memory, synaptic connections.

Пам'ять забезпечується змінами синапсів у нейронних ланцюгах: короткочасна пам'ять — функціональними змінами в окремому сенсорному нейроні й окремому мотонейроні, довготривала пам'ять — структурними змінами (відростання нових синапсів) [1].

При формуванні короткочасної пам'яті в синапсі використовується цАМФ, що активує протеїнкіназу А, яка, у свою чергу, каталізує фосфорилування білків, змінюючи їхню конформацію й активність усередині клітин (аденілатциклазна система, рис. 1) і передає сигнал, зумовлений виділенням великої кількості нейромедіатора — серотоніна (рис. 2, б) [2].

При формуванні довготривалої пам'яті протеїнкіназа А долає шлях від синапсу до ядра, де активує білки, які регулюють експресію генів (рис. 2, в). Ці гени відповідають за відростання нових синапсів, що лежать в основі формування довготривалої пам'яті (див. рис. 2, в) [3].

Серотонін за кілька хвилин збільшує синтез цАМФ у пресинаптичних закінченнях сен-

сорних нейронів (див. рис. 2, б).

Одна з мішеней цАМФ і протеїнкінази А — калієвий іонний канал у мембрані сенсорних нейронів, що реагує на серотонін. Цей канал, присутній у пресинаптичних закінченнях, відкритий, коли нейрон знаходиться у стані спокою (рис. 3) [4].

Закриття калієвого каналу (К-канал) відбувається при впливі на клітину зовні серотоніном (первинний посередник), а також при введенні всередину

клітини цАМФ (вторинний посередник) або протеїнкінази А [5]. Закриття калієвих каналів викликає повільний синаптичний потенціал, а також сприяє посиленню виділення глутамату.

Якщо ці канали відкриті, то вони беруть участь у підтримці мембранного потенціалу спокою, а також у виході калію з клітини під час реполяризації при потенціалі дії. Коли серотонін закриває ці канали, іони K^+ виходять з клітини не так швидко, через що трива-

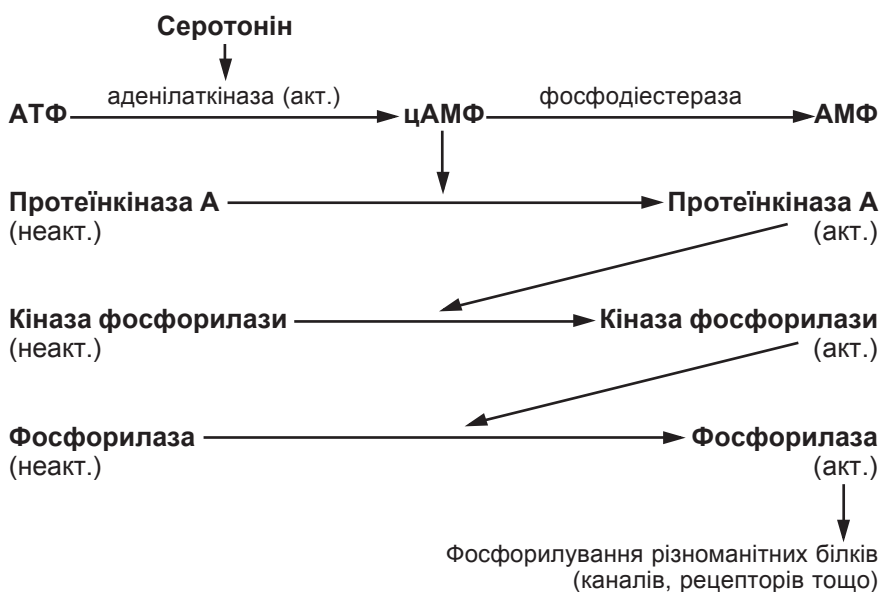


Рис. 1. Аденілатциклазна система



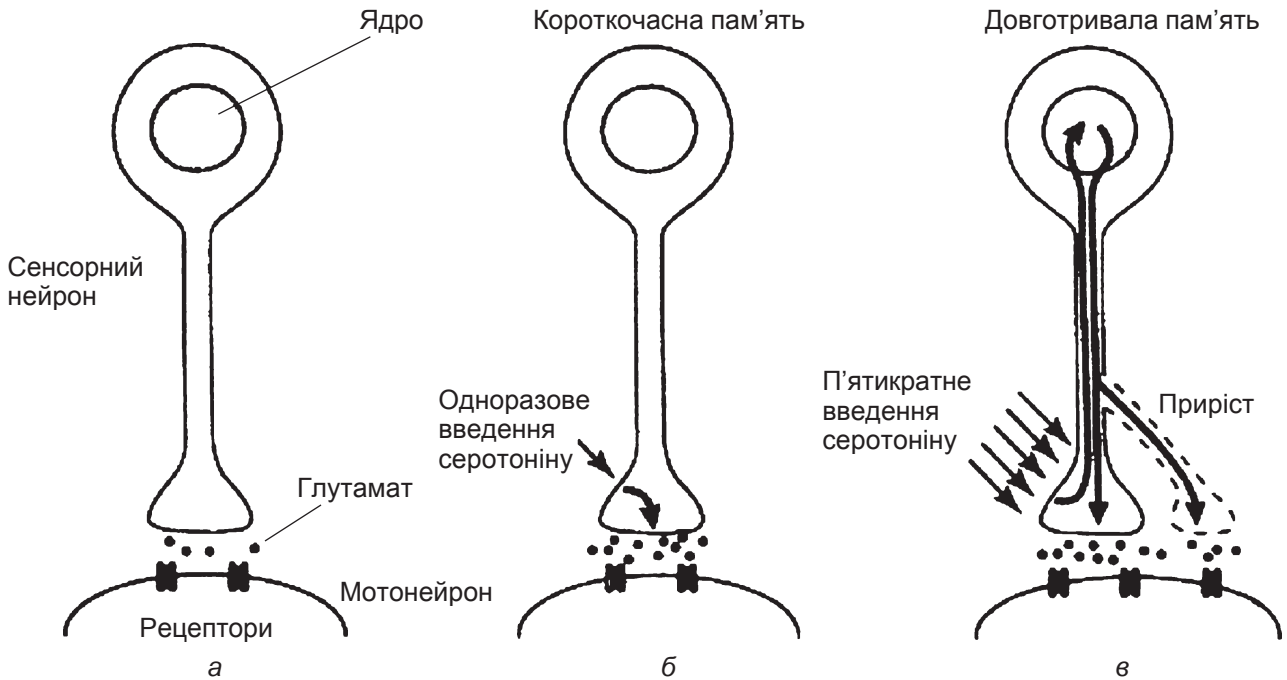


Рис. 2. В основі короткочасної та довготривалої пам'яті лежать зміни в сенсорному нейроні та мотонейроні: а — хімічна синаптична передача відбувається за рахунок виділення сенсорним нейроном у синаптичну щілину глутамату, який діє на рецептори мембрани мотонейрона; б — функціональні зміни (у формуванні короткочасної пам'яті задіяні цАМФ, серотонін, протеїнкіназа А); в — анатомічні зміни (відростання нових синапсів та збільшення виділення глутамату відбувається за рахунок синтезу білків, які кодуються генами ядра)

лість потенціалу дії трохи збільшується за рахунок уповільнення реполяризації.

Таке уповільнення потенціалу дії дає іонам Ca^{2+} (кальцію) більше часу на надходження в пресинаптичні закінчення, а іони Ca^{2+} необхідні для виділення глутамату.

Крім того, цАМФ і протеїнкіназа А діють безпосередньо на апарат, який забезпечує злиття синаптичних пухирців з мембраною, тим самим ще більше збільшуючи виділення глутамату.

Синаптичний зв'язок між сенсорним нейроном і мотонейроном має односторонній характер. Нейромедіатором у даному випадку служить глута-

мінова кислота (глутамат), яка є найважливішим збудливим нейромедіатором головного мозку ссавців (див. рис. 2, а) [6].

Посилення синаптичного зв'язку між сенсорним нейроном і мотонейроном супроводжується дуже повільним синаптичним потенціалом у сенсорній клітині.

Модуляторні інтернейрони служать для модуляції рефлексу за рахунок посилення сенсорних нейронів з мотонейронами. Ці модуляторні інтернейрони виділяють нейромедіатор серотонін (див. рис. 2, б). Крім того, ці інтернейрони утворюють синапси і з тілами клітин сенсорних нейронів, і з їхніми пресинаптичними закінчення-

ми і викликають не тільки повільний синаптичний потенціал, а й збільшують виділення сенсорним нейроном глутамату в синаптичну щілину, що сполучає його з мотонейроном.

Таким чином, при формуванні короткочасної пам'яті в синапсах використовуються цАМФ, протеїнкіназа А, які діють усередині клітини і передають сигнал, що спричиняє виділення великої кількості нейромедіатора глутамату (див. рис. 2, б).

Одноразове виділення серотоніну підвищує концентрацію цАМФ і протеїнкінази А переважно в районі синапсу, а багаторазове призводить до ще більш високих концентрацій цАМФ, які викликають надходження протеїнкінази А в ядро, де її активна каталітична субодиниця фосфорилує регуляторний білок CREB (див. рис. 2, в) [3, 7].

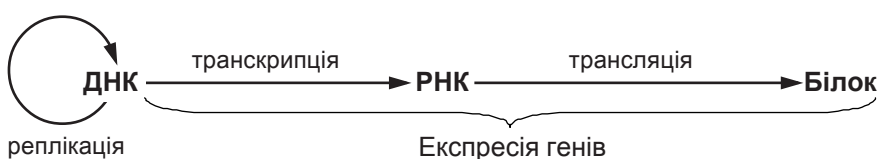


Рис. 3. Калієвий іонний канал



Протеїнкіназа А активує регуляторний білок CREB (cyclic AMP response element — binding protein — білок зв'язувальний елемент, що реагує на цАМФ), який зв'язується з промотором при синтезі активної форми мРНК [8–10].

Білок CREB — ключовий компонент перемикачання короткочасного посилення синаптичного зв'язку в довгострокове і забезпечує відростання нових синапсів [11–13]. Існують дві форми білка CREB: CREB-1 активує, а CREB-2 пригнічує експресію генів [14–18].

Багаторазова дія подразника призводить до того, що протеїнкіназа А і MAP-кіназа (mitogen-activated protein) надходять в ядро, де протеїнкіназа А активує CREB-1, а MAP-кіназа інактивує CREB-2 [19–21].

Таким чином, для того щоб багаторазове навчання викликало довгострокове посилення у сенсорних нейронів, необхідно, щоб у ядро надходили відповідні сигнали у вигляді кіназ

(протеїнкіназа А, MAP-кіназа) [22–25]. При довготривалому звиканні (рис. 4, б) кількість пресинаптичних зв'язків між сенсорними нейронами та мотонейронами зменшується, а при довготривалому посиленні (сенсibiliзації) у сенсорних нейронів виростають нові зв'язки, що діють, поки зберігається пам'ять (рис. 4, в). Кількість синапсів у нервовій системі не постійна — вона змінюється в ході навчання [26, 27].

Більшість білків у клітині руйнуються протягом кількох годин. Що ж підтримує зростання синаптичних закінчень протягом більш тривалого часу?

Виявилось, що один з кінців ланцюжка CREB-білка, виділеного з нейронів, має всі ознаки пріона [28].

Пріони відрізняються від інших білків тим, що вони можуть існувати в двох різних конформаціях (формах): домінантній і рецесивній.

Експресія генів, які кодують пріони, призводить до синтезу

рецесивної конформації, яка може перетворюватися в домінантну або випадково, або у зв'язку з вживанням в їжу продуктів, що містять домінантну конформацію цього білка. У домінантній формі пріони можуть убивати клітини власного організму.

Ще одна відмінність пріонів від інших білків полягає в тому, що їхня домінантна форма здатна самопідтримуватися без будь-якої участі ДНК і РНК. Під дією домінантної форми рецесивна змінює конформацію і також перетворюється в домінантну, отримуючи здатність до самопідтримки.

Пріонові властивості у CREB-білка дозволили пояснити, як довгострокова пам'ять може необмежено довго підтримуватися в синапсах, незважаючи на постійний розпад і оновлення білків [29–31].

Самопідтримувальний пріон у ділянці синапсу може зберігатися необмежено довго, регулюючи локальний синтез білків синаптичних закінчень.

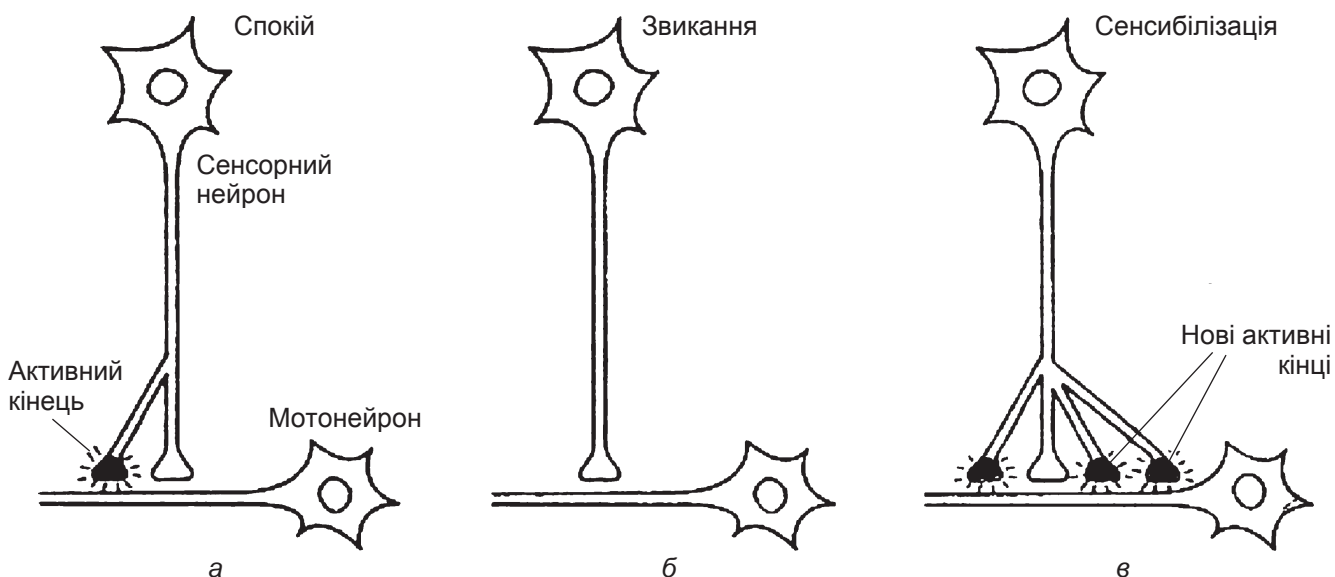


Рис. 4. Анатомічні зміни, які супроводжують довготривалу пам'ять: а — у стані спокою сенсорний нейрон контактує з мотонейроном у двох місцях; б — при довгостроковому звиканні сенсорний нейрон втягує свій активний кінець майже повністю, вимикаючи синаптичну передачу; в — при довгостроковій сенсibiliзації у сенсорного нейрона виростають додаткові активні зв'язки з мотонейроном. Це посилює синаптичну передачу

Ерік Кандель виявив дві невідомі раніше біологічні властивості пріонів [31].

По-перше, нормальний фізіологічний сигнал (серотонін) забезпечує перетворення CREB-білка з однієї конформації в іншу. По-друге, новий CREB-білок був першою самопідтримувальною формою пріону, для якої вдалося встановити фізіологічну функцію — підтримка посилення синаптичного зв'язку та зберігання пам'яті.

Надзвичайно гарна пам'ять, яку демонструють деякі люди, може бути пов'язана з певними генетичними особливостями роботи CREB-2, що обмежує активність білка-репресора, який активує CREB-1 [32].

Вікова втрата пам'яті може бути пов'язана з ослабленням здатності активувати CREB-1 та недостатньою силою сигналів для зняття гальмівної дії CREB-2 [33].

Якщо під час навчання або незабаром після навчання приймати препарати, що пригнічують синтез білка, то ці засоби порушують довгострокову пам'ять, але їхня дія не позначається на короткостроковій пам'яті. Таким чином, для збереження довгострокової пам'яті потрібний синтез нових білків [34, 35].

У формуванні довгострокової пам'яті задіяні два незалежних механізми: один запускає довгострокове посилення синаптичних зв'язків, спрямовуючи в ядро протеїніназу А, яка активує CREB-білок, тим самим включаючи структурні гени, що кодують білки, необхідні для росту нових синаптичних зв'язків; другий закріплює сформовану пам'ять, підтримуючи новостворені синаптичні закінчення, для чого потрібний локальний синтез білків.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: короткочасна пам'ять, довготривала пам'ять, синаптичні зв'язки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кандель Э. В поисках памяти. Возникновение новой науки о человеческой психике. Москва : Астрель, CORPUS, 2012. 736 с.
2. Brunelli M., Castelluci V., Kandel E. R. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible Role of serotonin and cyclic AMP. *Science*. 1976 Dec 10. Vol. 194 (4270). P. 1178–81. DOI: 10.1126/science.186870.
3. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase. A subunits in Aplysia sensory neurons / Bacskai B. I. et al. *Science*. 1993. Vol. 260. P. 222–6. <https://doi.org/10.1126/science.7682336>.
4. Siegelbaum S., Camardo Y. S., Kandel E. R. Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in Aplysia sensory neurons. *Nature*. 1982. Vol. 299. P. 413–7.
5. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia / Castelluci V. F. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980. Vol. 77 (12). P. 7492–6. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7492.
6. Dale N., Kandel E. R. L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of Aplysia sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. Vol. 90 (15). P. 7163–7. DOI: 10.1073/pnas.90.15.7163.
7. Ganong W. F. Review of Medical Physiology. 22nd Edition. 2005. New York : McGraw-Hill Medical. 927 p.
8. cAMP Response element — binding protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia / Wang H. et al. *Front Mol Neurosci*. 2018, 30 Aug. Vol. 11. P. 255. DOI: 10.3389/fnol.2018.00255.
9. Carlezon W. A., Duman R. S., Nestler E. I. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*. 2005. Vol. 28. P. 436–45. DOI: 10.1016/j.tins.2005.06.005.
10. Systemic Inhibition of CREB in well tolerated in vivo / Li B. X. et al. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 34513. <https://doi.org/10.1038/srep34513>.
11. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis / Casadio A. et al. *Cell*. 1999. Vol. 22. P. 221–37. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81653-0.
12. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in aplysia / Si K. et al. *Cell*. 2003. Vol. 115 (7). P. 893–904. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01021-3.
13. Steward O., Schuman E. M. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu Rev Neurosci*. 2001. Vol. 24. P. 299–325.
14. Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2 / D. Bartsch et al. *Cell*. 2000. Vol. 103. P. 595–608. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00163-X.
15. The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis / Agnihotri N. J., Hawkins R. D., Kandel E. R., Kentros C. G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (10). P. 3656–61. DOI: 10.1073/pnas.0400385101.
16. Increased attention to spatial context increased both place field stability and spatial memory / Kentros C. G. et al. *Neuron*. 2004. Vol. 42 (2). P. 283–95. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00192-8.
17. Theis M., Si K., Kandel E. R. Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol. 100 (16). P. 9602–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1133424100>.
18. Poels I., Vanden Broeck I. Insect basic leucine zipper proteins and their role in cyclic AMP depending regulation of gene expression. *Int Rev Cytol*. 2004. Vol. 241. P. 277–309. DOI: 10.1016/S0074-7696(04)41005-5.
19. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia / K. C. Martin et al. *Neuron*. 1997. Vol. 18 (6). P. 899–912. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80330-x.
20. Temporal Decoding of MAP Kinase and CREB Phosphorylation by Selective Immediate Early Gene Expression / Saito T. H. et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3). P. 57037. DOI: 10.1371/journal.pone.0057037.
21. Molecular Insights of CREB and MAP-K Phosphorylation by Modafinil in Wake-Related Brain Areas / Yimenez-Moreno R. et al. *Curr Mol Pharmacol*. 2018. Vol. 11 (2). P. 140–8. DOI: 10.2174/1874467209666161214152006.
22. Lonze B. E., Ginty D. D. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002. Vol. 35 (4). P. 605–23. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00828-0.



23. Merz K., Herold S., Lie D. C. CREB in adult neurogenesis-master and partner in the development of adult — born neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2011. Vol. 33. P. 1078–86. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x.

24. Ran I., Laptante I., Lacaille Y. C. CREB-Dependent Transcriptional Control and Quantal Changes in Persistent Long-Term Potentiation in Hippocampal Interneurons. *J Neurosci.* 2012. Vol. 32 (18). P. 6335–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-11.2012.

25. Gass P., Riva M. A. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays.* 2007. Vol. 29 (10). P. 957–61. DOI: 10.1002/bies.20658.

26. Bartolotti N., Lazarov O. CREB signals as PBMC-based biomarkers of cognitive dysfunction: A novel perspective of the brain-immune axis. *Brain Behav Immun.* 2019. Vol. 78. P. 9–20. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.004.

27. CREB Regulates Distinct Adaptive Transcriptional Programs in Astrocytes and Neurons / Pardo L. et al. *Sci Reports.* 2017. Vol. 7 (1). P. 6390. DOI: 10.1038/s41598-017-06231-x.

28. Si K., Lindquist S., Kandel E. R. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell.* 2003. Vol. 115 (7). P. 879–91. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01020-1.

29. CREB-dependent gene regulation by prion protein: impact on MMP-9 and beta-dystroglycan / Pradines E. et al. *Cell Signal.* 2008. Vol. 20 (11). P. 2050–8. DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.07.016.

30. Cellular prion protein signaling in serotonergic cells / Mouillet-Richard S. et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1096. P. 106–19. DOI: 10.1196/annals.1397.076.

31. The Quest for cellular prion protein functions in the aged and neurodegenerating brain / Gavin R., Lidon L., Ferrer I., Del Rio J. A. *Cells.* 2020. Vol. 9 (3). P. 591. DOI: 10.3390/cells9030591.

32. Kandel E. R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol. Brain.* 2012. Vol. 5. P. 14. DOI: 10.1186/1756-6606-5-14.

33. Kandel E. R. The molecular biology of memory storage a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001. Vol. 294 (5544). P. 1030–8. DOI: 10.1126/science.1067020.

34. Kandel E. R., Dudai Y., Mayford M. R. The molecular and systems biology of memory. *Cell.* 2014. Vol. 157 (1). P. 163–86. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

35. Molecular Mechanisms of the Memory Trace / Asok A., Leroy F., Rayman J. B., Kandel E. R. *Trends Neurosci.* 2019. Vol. 42 (1). P. 14–22. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.

REFERENCES

1. Kandel E. V поiskah pamiaty. Voznikovenie novoj nauki o chelovecheskoj psihike [In search for memory. The emergence of a new science of the human psyche]. Moscow: Astrel', CORPUS;2012. 736 p. (In Russian)

2. Brunelli M, Castelluci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible Role of serotonin and cyclic AMP. *Science.* 1976 Dec 10;194(4270):1178-81. DOI: 10.1126/science.186870.

3. Bacskaï BI, Hocher B, Mahaut-Smith M, et al. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase. A subunits in Aplysia sensory neurons. *Science.* 1993. 260:222-226. <https://doi.org/10.1126/science.7682336>.

4. Siegelbaum S, Camardo YS, Kandel ER. Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in Aplysia sensory neurons. *Nature.* 1982;299:413-417.

5. Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz YH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77(12):7492-7496. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7492.

6. Dale N, Kandel ER. L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of Aplysia sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(15):7163-7167. DOI: 10.1073/pnas.90.15.7163.

7. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 22nd Edition. New York, McGraw-Hill Medical;2005. 927 p.

8. Wang H, Xu I, Lazarovici P, Quirion R, Zheng W. cAMP Response element — binding protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2018 Aug 30;11:255. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00255.

9. Carlezon WA, Duman RS, Nestler EI. The many faces of CREB. *Trends Neurosci.* 2005;28:436-445. DOI: 10.1016/j.tins.2005.06.005.

10. Li BX, Gardner R, Xue C, et al. Systemic inhibition of CREB is well-tolerated in vivo. *Sci Rep.* 2016;6:34513. <https://doi.org/10.1038/srep34513>.

11. Casadio A, Martin KC, Giustello M, et al. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term fa-

cilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell.* 1999;22:221-237. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81653-0.

12. Si K, Giustetto M, Etrin A, et al. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in aplysia. *Cell.* 2003 Dec 26; 115(7):893-904. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01021-3.

13. Steward O, Schuman EM. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:299-325.

14. Bartsch D, Ghirardi M, Casadio A, et al. Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2. *Cell.* 2000;103:595-608. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00163-X.

15. Agnihotri NJ, Hawkins RD, Kandel ER, Kentros CG. The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. 2004;101(10):3656-61. DOI: 10.1073/pnas.0400385101.

16. Kentros CG, Agnihotri NT, Streater S, Hawkins RD, Kandel ER. Increased attention to spatial context increased both place field stability and spatial memory. *Neuron.* 2004; 42(2):283-95. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00192-8.

17. Theis M, Si K, Kandel ER. Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(16):9602-9607. <https://doi.org/10.1073/pnas.1133424100>.

18. Poels I, Vanden Broeck I. Insect basic leucine zipper proteins and their role in cyclic AMP depending regulation of gene expression. *Int Rev Cytol.* 2004; 241:277-309. DOI: 10.1016/S0074-7696(04)41005-5.

19. Martin KC, Michael D, Rose YC, et al. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia. *Neuron.* 1997;18(6):899-912. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80330-x.

20. Saito TH, Uda S, Tsuchiya T, Ozaki Y, Kukoda S. Temporal Decoding of MAP Kinase and CREB Phosphorylation by Selective Immediate Early Gene Expression. *PLoS One.* 2013;8(3):e57037. DOI: 10.1371/journal.pone.0057037.

21. Yimenez-Moreno R, Farret-Ramos AA, Valle Ayala A, Trujillo-Paredes N, Murillo-Rodriguez E. Molecular



Insights of CREB and MAP-K Phosphorylation by Modafinil in Wake-Related Brain Areas. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(2):140-148. DOI: 10.2174/1874467209666161214152006.

22. Lonze BE, Gienty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002;35(4):605-23. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00828-0.

23. Merz K, Herold S, Lie DC. CREB in adult neurogenesis-master and partner in the development of adult — born neurons. *Eur. J. Neurosci*. 2011;33:1078-1086. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x.

24. Ran I, Laptante I, Lacaille YC. CREB-Dependent Transcriptional Control and Quantal Changes in Persistent Long-Term Potentiation in Hippocampal Interneurons. *J Neurosci*. 2012;32(18):6335-6350. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-11.2012.

25. Gass P, Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays*. 2007;29(10):957-61. DOI: 10.1002/bies. 20658.

26. Bartolotti N, Lazarov O. CREB signals as PBMC-based biomarkers of

cognitive dysfunction: A novel perspective of the brain-immune axis. *Brain Behav Immun*. 2019;78:9-20. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.004.

27. Pardo L, Valor LM, Eraso-Pichot A, et al. CREB Regulates Distinct Adaptive Transcriptional Programs in Astrocytes and Neurons. *Sci Reports*. 2017;7:6390. DOI: 10.1038/s41598-017-06231-x.

28. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell*. 2003;115(7):879-891. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)01020-1.

29. Pradines E, Loubet D, Schneider B, Launay JM, Kellermann O, Mouillet-Richard S. CREB-dependent gene regulation by prion protein: impact on MMP-9 and beta-dystroglycan. *Cell Signal*. 2008;20(11):2050-2058. DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.07.016.

30. Mouillet-Richard S., Schneider B., Pradines E., et al. Cellular prion protein signaling in serotonergic cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007;1096:106-119. DOI: 10.1196/annals.1397.076.

31. Gavin R, Lidon L, Ferrer I, Del Rio JA. The Quest for cellular prion pro-

tein functions in the aged and neurodegenerating brain. *Cells*. 2020;9(3):591. DOI: 10.3390/cells9030591.

32. Kandel ER. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol. Brain*. 2012;5:14. DOI: 10.1186/1756-6606-5-14.

33. Kandel ER. The molecular biology of memory storage a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294(5544):1030-1038. DOI: 10.1126/science.1067020.

34. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157(1):163-186. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

35. Asok A., Leroy F., Rayman J.B., Kandel E. R. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends Neurosci*. 2019;42(1):14-22. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.

Надійшла до редакції
12.10.2021 р.

Прийнята до друку 16.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування medchem@ukr.net

УДК 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

В. І. Величко, Є. О. Тулянцева, В. І. Синенко, Г. В. Корнован

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

В. І. Величко, Є. О. Тулянцева, В. І. Синенко, Г. В. Корнован

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Сьогодні цукровий діабет є одним із найпоширеніших захворювань у світі. Діабет знижує тривалість життя, призводить до ранньої інвалідизації, є провідною причиною розвитку термінальної ниркової недостатності, сліпоти, підвищує ризик ампутації нижніх кінцівок і розвитку когнітивних порушень. Проблема порушень когнітивної функції особливо актуальна, адже ми можемо спостерігати за тенденцією зростання середньої тривалості життя та збільшення частки людей похилого віку в усіх країнах. Лікування діабету повинно бути комплексним. Для успішного лікування та контролю за цукровим діабетом лікарі й пацієнти мають докладати спільні зусилля для навчання та підвищення обізнаності щодо захворювання, що допоможе знизити ризик розвитку й прогресування когнітивних порушень та інших ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, когнітивні порушення, когнітивні функції, навчання пацієнтів.

UDC 616.379-008.64:616.894

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-11

V. I. Velychko, Ye. O. Tulyantseva, V. I. Synenko, H. V. Kornovan

DIABETES MELLITUS AND COGNITIVE IMPAIRMENT. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Today, diabetes is one of the most common diseases in the world. Every 13–15 years, the number of patients with diabetes doubles. The risk of type 2 diabetes is determined by an interplay of genetic and metabolic factors. Ethnicity, family history of diabetes, gestational diabetes, old age, overweight,

