

*М. Е. Черненко, В. І. Вовк*  
**НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ: ОТ САНТЬЯГО РАМОН-И-КАХАЛЬ ДО НАШИХ ДНЕЙ**  
**(обзор литературы)**

*М. Е. Черненко, В. І. Вовк*  
**Нейропластичність: від Сантьяго Рамон-і-Кахаль до наших днів**  
**(огляд літератури)**

*M. E. Chernenko, V. I. Vovk*  
**Neuroplasticity: from Santiago Ramon y Cajal to our days**  
**(review of literature)**

В статье приведены результаты литературного обзора по проблеме феномена нейропластичности в современных нейронауках. Так, показано, что над вопросами регенерации и изменчивости головного мозга задумывались ученые еще в XVIII веке, однако на протяжении последних нескольких столетий (и до нашей действительности) нервная ткань считалась в научных кругах явлением статичным, не подвергающимся процессам пластичности. Коротко раскрыта суть трех основных направлений нейропластичности: компенсаторность структуры нервной системы в раннем онтогенезе; структурно-функциональная реорганизация зрелой нервной системы в процессе получения жизненного опыта; способность нервной системы к репарации в случае функциональных и морфологических нарушений. Также коротко описана проблема синаптической пластичности. Показано, что вопросы нейропластичности являются новыми на научной арене и нуждаются в дальнейшем более глубоком изучении.

**Ключевые слова:** нервная система, мозг, нейрогенез, нейропластичность, нервные клетки, синаптическая пластичность

У статті наведено результати літературного огляду з проблеми феномену нейропластичності в сучасних нейронауках. Зокрема, показано, що над питаннями регенерації і мінливості головного мозку замислювалися вчені ще в XVIII столітті, проте протягом останніх декількох століть (і до нашої дійсності) нервова тканина вважалася в наукових колах явищем статичним, що не піддається процесам пластичності. Коротко розкрито суть трьох основних напрямків нейропластичності: компенсаторні структури нервової системи в ранньому онтогенезі; структурно-функціональна реорганізація зрілої нервової системи в процесі отримання життєвого досвіду; здатність нервової системи до репарації в разі функціональних і морфологічних порушень. Також коротко описана проблема синаптичної пластичності. Показано, що питання нейропластичності є новими на науковій арені і потребують подальшого більш глибокого вивчення.

**Ключові слова:** нервова система, мозок, нейрогенез, нейропластичність, нервові клітини, синаптична пластичність

In the article, we showed the results of a literature review on the problem of neuroplasticity in modern neurosciences. Thus, it was shown that the scientists thought about the issues of brain regeneration and variability in the eighteenth century, but over the past few centuries nervous tissue was considered in the scientific community to be a static phenomenon that does not undergo plasticity processes. The essence of three basic directions of neuroplasticity is briefly disclosed: compensatory structure of the nervous system in early ontogeny; structural and functional reorganization of the mature nervous system in the process of obtaining life experience; the ability of the nervous system to repair in the case of functional and morphological disorders. The problem of synaptic plasticity is also briefly described. It is shown that the issues of neuroplasticity are new in the scientific arena and need further in-depth study.

**Keywords:** nervous system, brain, neurogenesis, neuroplasticity, nerve cells, synaptic plasticity

«Нервные клетки не восстанавливаются» — это выражение настолько прочно вошло в нашу повседневную речь, что стало уже крылатым, послужив основой многочисленным анекдотам и забавным историям. Как же родилась столь укоренившаяся в научных и обывательских кругах уверенность в статичности нервной системы? Ведь действительно еще не так давно считалось, что нейрогенез возможен только у ребенка, а с окончанием детства количество клеток головного мозга становится постоянным и мозг уже не может регенерировать [3, 9, 19].

Обратимся к историческим данным. Еще до того, как ученые увидели нервную клетку в микроскоп, в узких научных кругах предполагалась возможность развития мозга в результате умственных упражнений (есть данные о том, что именно об этом шла речь в переписке швейцарского натуралиста Шарля Бонне и итальянского анатома Мишеля Винченцо Малакарне в начале 1780-х гг.) [13]. Однако в широкие научные круги эти размышления не выходили (что с нашей точки зрения неудивительно, учитывая относительно недавний по отношению к тому временному периоду закат европейского Средневековья с его инквизициями, невежеством и суевериями). Несколькими годами позже немецкий

физиолог Самуэль Томас фон Зёммеринг в анатомическом трактате писал следующее: «Может ли применение и напряжение умственных способностей постепенно менять физическую структуру мозга...? ...Это не получится легко продемонстрировать с помощью скальпеля» [13, 29]. В 1824 году французский врач, ботаник и физиолог Рене Дютроше открыл нервную клетку, однако вне связи с ее отростками [9, 20]. В 1830-х гг. физиолог Теодор Шванн и ботаник Матиас Шлейден разработали клеточную теорию, утверждая, что все живые организмы состоят из клеток, но среди ученых находилось достаточно большое число противников клеточной теории, что вероятно связано с недостаточной мощностью микроскопов тех лет. Тем не менее, под сомнение неизменность тканей мозга ставил и Чарльз Дарвин в 1874 г.: «Я показал, что мозг домашнего кролика значительно уменьшился по сравнению с мозгом дикого кролика или зайца, это может быть связано с тем, что многие поколения кроликов содержались в ограниченном пространстве и крайне мало использовали интеллект, инстинкты, чувства и двигательную систему» [13]. Испанский ученый Сантьяго Рамон-и-Кахаль доказал анатомическую самостоятельность каждого из нейронов (1888 г.). Он изучал нейрогенез, морфологические основы учения о дегенерации и регенерации в нервной системе, сформулировал теорию нейротропизма.

В. Вальдейер в 1890 году предложил термин «нейрон» для обозначения совокупности тела нервной клетки с дендритными отростками и аксоном [20]. В том же году Уильям Джеймс в книге «Принципы психологии» писал: «Если привычки возникают из-за податливости вещества мозга внешним воздействиям, то мы можем сразу увидеть, под какими внешними воздействиями изменяется мозг, если изменяется вообще... Импульсы, поступившие на вход, должны найти выход. Выходя, они оставляют следы на путях, которыми идут... Единственное, что они могут сделать, — усилить старые пути или проложить новые» [13]. Далее в 1894 г. уже упомянутый нами Сантьяго Рамон-и-Кахаль на докладе Лондонскому королевскому обществу утверждал, что умственные упражнения ведут к появлению новых отростков нервной ткани, и огромное значение имеют соединения между нервными клетками. Ему принадлежит выражение: «Способность нейронов во взрослом организме к росту и созданию новых связей позволяет объяснить, каким образом человек обучается и почему могут изменяться его представления». Тремя годами позже английский ученый Чарльз Скотт Шеррингтон назвал соединения между нервными клетками «синапсами» и заявил, что именно они, вероятно, являются узлами, отвечающими за обучение (Шеррингтон в 1932 году получил Нобелевскую премию «за открытия, касающиеся функции нейронов»; он ввел понятие «синапс», обосновал процессы возбуждения и торможения).

В 1898 году Камилло Гольджи заметил внутри нервных клеток тонкую сеть из переплетенных нитей, названную позже «аппаратом Гольджи». Ученый создал метод окрашивания отдельных нервов и клеток, названный «чёрной реакцией»; в методе использовался слабый раствор нитрата серебра, с помощью которого удавалось проследить процесс деления клетки. В 1906 году Сантьяго Рамон-и-Кахаль и Камилло Гольджи поделили Нобелевскую премию за работы, посвященные структуре нервной ткани [18]. Однако в 1913 г. Кахаль неожиданно в книге «Дегенерация и регенерация нервной системы» написал следующее: «Когда заканчивается период развития, источник роста аксонов и дендритов безвозвратно исчезает. В центрах взрослого человека нервные пути постоянны и неизменны. Все отмирает, ничто не регенерирует». Для нас остается загадкой, почему ученый менее чем за 10 лет столь кардинально изменил свое мнение и практически отказался от своей же теории. Сместе предположить, что на это повлияло его психоэмоциональное состояние вследствие того, что его научные воззрения долго не были признаны в европейском научном мире. Так, известно, что Сантьяго Рамон-и-Кахаль и Камилло Гольджи долгое время были в натянутых отношениях, и оба сначала не поверили, получив в 1906 году извещение о номинировании их на совместную Нобелевскую премию. Рамон-и-Кахаль писал в своей автобиографии, что сначала решил, что это шутка студентов. Кахаль вспоминал, что, возражая Гольджи в научной трактовке результатов, всегда «высказывал ему восхищение, и во всех моих книгах можно прочесть восторженные отзывы о вкладе ученого из Павии». Однако Гольджи то и дело норовил исказить воззрения испанского коллеги, и соперничество двух ученых не прекратилось даже на самой церемонии вручения премии: Гольджи проигнорировал вклад своего коллеги во время произнесения нобелевской речи. Вспоминая это, Кахаль написал в своей «Автобиографии»: «Какая жестокая ирония судьбы — соединить в пару, как сиа-

ских близнецов, сросшихся туловищами, научных противников с такими противоположными характерами» [1, 18]. Тем не менее, сегодня, когда речь заходит о нервной ткани, работы этих ученых являются авторитетнейшими источниками, а Сантьяго Рамон-и-Кахаль считается отцом современной нейробиологии.

Термин пластичности нервной системы первым использовал польский биолог Ежи Конорски: в 1948 году он написал, что импульсы, поступающие к нервным клеткам, вызывают не только непосредственную реакцию («изменения, обусловленные возбудимостью»), но и стойкие функциональные и структурные преобразования («пластические изменения») [10]. В начале 1960-х гг. физиологи и нейробиологи сделали ряд важных открытий, связанных с влиянием сенсорного опыта на развивающийся мозг и с наблюдением рождения новых клеток в мозге взрослых животных разных видов, однако эти исследования в научных кругах либо игнорировали, либо открыто высмеивали [11]. В 1973 г. Тим Блисс и Терье Ломо представили свои работы по физиологическим механизмам долговременного усиления синаптических связей, что уже игнорировать при всем желании было невозможно. В 1999 году исследователи продемонстрировали, что мозг высших приматов производит от 20 до 40 тысяч новых нейронов в день в течение всей жизни [4]. И совсем недавно (по меркам всего периода медицинской науки) ряд исследователей доказали экспериментальным путем такое понятие, как нейропластичность и нейрогенез, то есть способность нервной системы к регенерации, выражающейся в увеличении количества нейронов и структурной перестройке нейрональных сетей, образовании новых синапсов и изменении синаптической передачи [1, 4—7, 9, 10, 12—14, 22—31]. Нейрогенез понимают как многоступенчатый регулируемый процесс, который начинается с трансформации нейрональных предшественников (нейробластов), проходит стадии пролиферации, миграции, дифференцировки генерируемых структур и заканчивается включением интегрированного в нейрональную сеть «зрелого нейрона» [4].

Проанализировав определенное количество учебников, на которых выросло не одно поколение специалистов нейронаук — наших современников, можно увидеть, что такое понятие как «нейропластичность» является новым (и зачастую малопонятным) для наших коллег. Так, во 2-м томе учебника для высших учебных заведений «Основы физиологии человека» 1994 года издания авторы утверждают, что у плода человека количество нейронов ЦНС достигает максимума в первые 20—24 недели внутриутробного развития и остается постоянным до пожилого возраста [3]. Именно постоянство нейронов головного мозга, по мнению авторов, играет основную роль в накоплении и сохранении информации. В руководстве для врачей «Неврология» 1999 года выпуска [11] автор подробно описывает структурно-функциональную организацию нервной системы, при этом ни разу не затронув вопросы длительности жизни либо восстановительной функции нейронов. Однако все же автор делает такое заключение: «... удивительная надежность, пластичность нервной системы, способность к ее самообучению, нестандартным решениям, компенсации, замещению нарушенных функций не имеют аналогов в компьютерных системах, да такие аналоги и вряд ли возможны» [11].

Автор книги «Неогенез и теория интеллекта» (2005 г.) [9] сообщает, что в его современном мире

существует два направления понимания нейрогенеза: по одним данным, сроки генерации нейронов коры больших полушарий составляют 65 дней из всей длительности периода внутриутробного развития (280 дней) и нейрогенез во всех отделах мозга заканчивается в пренатальном периоде; по другим — морфофункциональное созревание структур мозга заканчивается к 13 годам и окончательное морфофункциональное становление следует отнести к 16—17-летнему возрасту [9]. Стадия же стабильности нейрогенеза составляет всю основную зрелую жизнь человека — около 50—70 лет. Авторы учебника «Нейропсихология» того же года выпуска (2005) [21] уже утверждают, что головной мозг человека обладает значительной изменчивостью. Так, различным образованиям и системам мозга в равной степени свойственны две основные формы строения и деятельности: инвариативные, генетически детерминированные и подвижные, вероятно-детерминированные. Несмотря на врожденную, достаточно жесткую организацию макроконструкций и макросистем, этим системам присуща определенная приспособительная изменчивость, которая проявляется на уровне микроансамблей и микросистем мозга. Каждая микросистема, входящая в ту или иную макросистему, динамична по тем элементам, из которых она складывается (структуре нервных и глиальных клеток, их метаболизму, синаптическим связям, кровоснабжению). Одним из важнейших принципов структурно-системной организации мозга авторы называют принцип многоуровневого взаимодействия вертикально организованных (подкорково-корковых) и горизонтально организованных (корково-корковых) путей проведения возбуждения.

В руководстве для врачей «Соматоневрология» (2009 г.) [19] автор сообщает, что нейрон — это единственная клетка организма, которая может существовать в течение всей жизни человека, и в старости человек умирает с теми нейронами, с которыми появился на свет. К моменту рождения ребенка по генетической программе имеется около 150 млрд нейронов, и в течение всей последующей жизни новые нейроны не образуются, происходят лишь процессы апоптоза. Далее автор приводит следующие расчеты: «Считается, что мозг взрослого человека ежедневно теряет до 150 тыс. нейронов. Это значит, что за 70 лет (25 550 дней) жизни человека в норме теряется в общей сложности около 3 млрд 500 тыс. нейронов, т. е. 2,5 % от 150 млрд нейронов, имеющих при рождении». В учебнике по нормальной физиологии 2009 г. [16] авторы указывают на то, что обширные нервные связи коры не являются неизменными: в сенсорной и других областях они могут изменяться сравнительно быстро, отражая степень использования коркового представительства конкретной периферической структуры; при этом исследователи используют понятие «пластичность связей».

В учебнике «Психофизиология» 2014 г. [1] авторы, говоря о пейсмекерных потенциалах (ритмические потенциалы нервной клетки, не связанные с поступлением к ней синаптических влияний) как эндогенных по происхождению, близок к современному пониманию теории нейропластичности. По мнению авторов, принципиально новое, что вносит эндогенный пейсмекерный потенциал в функционирование нейрона, заключается в следующем: пейсмекерный потенциал превращает нейрон из сумматора синаптических потенциалов в генератор. По их утверждению, пластические реакции нейрона могут обеспечиваться как изменениями эффективности

синаптической передачи, так и возбудимости пейсмекерного механизма. Пластические изменения самого пейсмекерного потенциала еще больше расширяют возможность приспособления наследственно фиксированных форм к потребностям организма. Пластические изменения развиваются в этом случае не в геноме, а на пути выхода наследственной программы на реализацию (на уровне потенциала действия). В учебнике 2014 года «Основы нейробиологии» [10] уже присутствует целая глава, посвященная нейропластичности. Авторы дают определение нейропластичности как способности нервной системы к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе деятельности и получения значимых внешних и внутренних воздействий; при этом имеются в виду разные уровни организации нервной системы — от клеточного до поведенческого. Таким образом, анализ учебной и научной литературы подтверждает «молодость» и новизну, а также неоднозначность, сложность и запутанность представлений о нейропластичности в современном мире.

Все больше исследователей — наших современников — при изучении различных аспектов той или иной неврологической или психиатрической патологии затрагивают вопросы нейротропизма и нейропластичности [5, 8, 15, 22, 24, 27, 29—31].

Исследователи отмечают (и мы с ними абсолютно согласны), что концепция нейропластичности уже несколько размылась в современном научном мире, и выделяют в ней три основных направления, которые ниже мы постараемся последовательно раскрыть.

### Три основных направления нейропластичности

(по М. А. Каменской, А. А. Каменскому, 2014 г. [10])

Первое направление нейропластичности, по мнению авторов, заключается в компенсаторности модификации структуры и связей нервной системы в ранние периоды индивидуального развития и созревания. В процессе онтогенеза, на этапе гастрюляции из столбчатых нейроэктодермальных клеток образуется нервная пластинка. Затем происходит процесс нейруляции — превращение нервной пластинки в нервную трубку. Из клеток стенки нервной трубки в дальнейшем формируются нейробласты — предшественники нейронов и глиобласты — глиальные клетки, составные части макроглии центральной нервной системы (ЦНС). Происходит детерминация, то есть предопределение клеточной судьбы. На ранних стадиях детерминация лабильна, так что клетка, детерминированная в развитии в нейробласт, еще может под влиянием специфических индукторов стать глиобластом. Далее по всей длине нервной трубки обособляются небольшие массы клеток, которые остаются между нервной трубкой и кожной эктодермой в виде рыхлого тяжа — нервного гребня (ганглиозной пластинки). Нервный гребень дает начало нейронам периферической нервной системы. Нейрон проходит в течение своей жизни несколько основных стадий — рождение, миграцию, дифференцировку, созревание и гибель. «Датой рождения» нейрона считается переход нейробласта в постмитотическое состояние, после которого нервные клетки уже не способны делиться. Нейроны с разными датами рождения выполняют разные функции; так, например, известно, что кора больших полушарий формируется «изнутри наружу», т. е. клетки, родившиеся первыми, входят в состав глубоких слоев, тогда как нейроны, возникшие позднее, поступают в наружные слои. Далее, после своего рождения, нейроны мигрируют на свои окончательные

позиції. Миграцію направляють радіальні гліальні клітки, по отросткам яких «ползуть» незрілі нейрони. Це відбувається завдяки тому, що мігруючий нейрон розпізнає на поверхні гліальної клітки молекули білків, специфічних саме для цього типу нейронів. Підраховується, що радіальна глія якогось одного відділу мозку направляє міграцію нейронів саме цього відділу мозку. Однак, утверджують автори, деякі нейрони можуть мігрувати і в те області ЦНС, де радіальна глія відсутня. Всі ці процеси вчені візуально прослідковують, використовуючи різні мікроскопічні методи, наприклад, включаючи радіоактивні метки в клітки-предшественники і виявляючи їх мечені потомки, і т. д. Міграція кліток нервного гребеня відбувається за допомогою білків внекліточного матриксу, наприклад, білків адгезії ламініна і фібронектина, і білка F-спондіна, перешкоджаючи переміщенню нейронів по ложному маршруту. Для долі нервових кліток важливо не тільки їх походження, але також індукційні міжкліткові взаємодії. Так, експериментально показано, що якщо клітку з тієї області нервного гребеня, де знаходяться предшественники хромафінних кліток надпочечників, перемістити в іншу область, клітку якої дають початок нейронам энтеральних гангліїв, пересаженна клітка буде розвиватися в відповідності зі своєю новою локалізацією. Такі вибіркові зв'язки встановлюються шляхом формування аксонів і дендритів. Після закінчення міграції у нейрона починає рости спочатку аксон, а потім дендрити. Кончик рідущого отростка називається конусом росту, в ньому відбуваються інтенсивні метаболічні процеси, синтез мембранних і інших компонентів. Конуси росту рухаються до своїх мішеней, і цей шлях прокладається завдяки різним факторам (наприклад, відштовхувальним або привабливими конусам росту), завдяки взаємодії з молекулами адгезії, завдяки встановленню тимчасових синаптичних контактів з клітками-орієнтирами (наприклад, з клітками Кахалія — Ретциуса, які після утворення кліток-зерен зникають). Один з заключних етапів дозрівання нейрона — мієлінізація аксонів. Нейронів утворюється надлишкове число, і може відбуватися їх елімінація, що характерно для розвитку нервової системи всіх хребетних. Завдяки цьому підтримується необхідне співвідношення між кількістю нейронів і їх мішеней. Смерть нейрона відбувається в результаті апоптозу — тобто в результаті вступає в дію заложена в клітку програма упорядоченого розпаду ДНК і білків. Нейрони, які в ході ембріогенезу піддалися апоптозу, не відновлюються, їх замінюють нові нервові клітки або синаптичні структури.

Друге напрямлення нейропластичності заключається в структурно-функціональній реорганізації структур зрілої нервової системи в процесі отримання життєвого досвіду, що лежить в основі навчання і пам'яті. Під навчанням розуміють механізми отримання, фіксації інформації, а під пам'яттю — механізми збереження і вилучення цієї інформації. Важливо відзначити, що людина запам'ятовує не тільки діючі подразники, але і ті відчуття і емоції, які у нього ці подразники викликають. Процеси навчання розділяються на неасоціативні і асоціативні. Навчання, по думці авторів, можна розділити на чотири види:

1. Безумовні рефлексії — дуже стійкі, поскільки базуються на вроджених нервових зв'язках.

Відносяться до асоціативних процесів навчання. В основі кожного безумовного рефлексії лежать вроджені рефлексорні дуги, закладені в генетичній програмі ще в ембріогенезі. Чим складніше безумовний рефлекс, тим ближче до переднього мозку розташовані його центри, аж до гіпоталамуса. Однак дуги більш простих безумовних рефлексії закладаються в спинний мозок. На основі безумовного рефлексії виробляється умовна реакція. Умовні рефлексії — це отримані адаптивні реакції тварин і людини, виробляються при навчанні, при умові впливу безумовного підкріплення (яке може бути позитивним і негативним). З реакцією на позитивне підкріплення пов'язаний центр позитивного підкріплення, розташований в середній частині гіпоталамуса; його активність суб'єктивно сприймається як позитивні емоції. Реакція на негативне підкріплення забезпечує центр негативного підкріплення, розташований в задній частині гіпоталамуса; його активність суб'єктивно сприймається як негативні емоції. Позитивне підкріплення ґрунтується на корисних для особи підкріплюючих сигналах: їжі, воді і т. д. Негативне ґрунтується на невизначених шкодливих стимулах (такі як, наприклад, біль). Поведінка живих істот організується таким чином, щоб активація центру позитивного підкріплення відбувалася як можна частіше, а негативного — рідше. Уникнення болю завжди стоїть на першому місці, що впливає на більш швидке навчання з негативним підкріпленням.

2. Сумація, звикання (габітуация), довготривала потенціація — відносяться до неасоціативних процесів навчання. Ці нервові зв'язки, зберігаючи інформацію, можуть ослаблятися і посилюватися, хоча базуються на вроджених зв'язках кола Папеца. Сумація заключається в тому, що при багаторазовому повторенні відносно слабких стимулів реакція на них поступово збільшується. Механізм цього процесу заключається в тому, що адаптація відбувається або на вході в рефлексорні дуги (сенсифікація), або знижується поріг запуску реакції (фасилітація). Здатність до сумації лежить в основі короткотривалої нейрологічної пам'яті. Отримуючи якусь інформацію через аналізатори, ми забезпечуємо ритмічну стимуляцію синапсів, через які проходить сенсорний сигнал; ці синапси впродовж кількох хвилин зберігають підвищену збудливість, сприяючи проведенню імпульсів, і таким чином зберігають слід про отриману інформацію. Однак сумація, будучи еволюційно раннім механізмом навчання, швидко зникає і не може протистояти будь-яким сильним зовнішнім впливам на організм. Значення звикання (габітуации) заключається в тому, що при багаторазовому подразненні середньої сили реакція на подразник в кінці концов ослабляється або взагалі зникає. Так, наприклад, людина не реагує на носіння наручних годинників. Причини цього процесу різноманітні: адаптація рецепторів, накопичення  $Ca^{2+}$  в пресинаптичних закінченнях на гальмівних нейронах, і т. д. Часто можна спостерігати, як повторюваний слабкий сенсорний сигнал спочатку викликає сумацію, а потім габітуацию. Що стосується довготривалої потенціації, то вона може розглядатися як варіант «довготривалої» короткотривалої пам'яті, поширюючийся на добовий період бодрствання людини — з ранку до вечора. Вона виникає в тому випадку,

когда синаптическое окончание глутаматергического нейрона образует контакт с таким нейроном, на мембране которого имеется несколько видов рецепторов к глутамату, причем один из видов рецепторов относится к NMDA-типу. Изначально этот вид рецепторов инактивирован и его канал перекрыт магниевой пробкой. Когда через такой синапс проходит сигнал, возникающий при раздражении одиночным стимулом, срабатывает более чувствительная разновидность глутаматных канальных рецепторов, которые относятся к AMPA-типу. Приток  $Ca^{2+}$  через каналы глутаматных рецепторов в постсинаптическую клетку приводит к активации в ней протеинкиназы. Больше всего нейронов, имеющих в своей мембране глутаматные рецепторы (NMDA-типа в том числе), — в гиппокампе, который функционально входит в круг Папеца. Краткий исторический экскурс: в 1937 году Д. Папец предложил принять описанный выше цикл структурно-функциональных связей в качестве главного материального субстрата памяти и эмоций. Этот круг включает в себя гиппокамп, мамиллярные тела, передние ядра таламуса, поясную извилину коры и зубчатую извилину, аксоны нейронов которой заканчиваются в гиппокампе. В 60-е годы XX столетия была выдвинута гипотеза о круге Папеца как о месте, где нервные сигналы циркулируют по замкнутому контуру. К началу 90-х годов эта гипотеза превратилась в теорию, согласно которой долговременная потенциация — один из механизмов памяти. Емкость системы памяти в виде круга Папеца достаточно велика, однако не настолько, чтобы вместить информацию, например, о трех подряд внимательно прослушанных лекциях. Для восстановления работоспособности круга Папеца необходимо достаточно продолжительный отдых — прекращение циркуляции возбуждения, что происходит во время сна; при этом большая часть информации переходит в долговременную память.

3. Импринтинг — очень устойчивая нервная связь, формирующаяся в результате обучения в определенные периоды онтогенеза; относится к неассоциативным видам обучения. Импринтинг необходим для становления важнейших внутривидовых и внутрисемейных взаимоотношений. Виды импринтинга: запоминание родителя детенышем, запоминание детеныша родителем, импринтинг будущего полового партнера и др. Происходит запоминание стимула (внешний вид, голос, запах и т. д.), в результате чего устанавливается связь между сенсорными центрами и центром врожденно запрограммированной реакции. В дальнейшем эта связь оказывается очень стабильной, практически не подлежит угасанию и может сохраняться в течение всей жизни особи. Экспериментально было показано, что импринтинг сопровождается активацией нейронов промежуточной области мидиоventрального гиперстриатума. По мере обучения увеличивается размер нейронов, их количество в пределах соответствующих структур, число шипиков и синаптических контактов. Для успешного импринтинга важен фактор стабильного сенсорного воздействия на обучающийся нейрон — например, постоянное присутствие матери; без этого условия импринтинг не возникает. В дальнейшем обучающийся нейрон продолжает поддерживать концентрацию рецепторов на постсинаптической мембране «запечатленного» синапса на том же высоком уровне, что обеспечивает стабильность импринтинга и вносит его в категорию специфического варианта долговременной памяти.

4. Ассоциативное обучение — нервная связь возникает в результате сочетания условного стимула с безусловным подкреплением. В цитоплазме запускается синтез рецепторов к глутамату, при этом резко усиливается эффективность синаптической передачи. В активированных синапсах происходит агрегация белковых молекул, которые группируются в упорядоченные волокнистые структуры, формирующие трансинаптические каналы, облегчающие прохождение медиатора и тем самым резко повышающие проводимость синапсов. В результате ранее незначимый сигнал начинает запускать поведенческую реакцию. Ассоциативное обучение может долго сохраняться, но может тормозиться.

Третье направление нейропластичности, выделенное нейробиологами Каменскими (2014 г.) [10], основано на способности нервной системы к репарации в случае морфологических и функциональных нарушений. Рассмотрим регенерацию на примере скелетных мышц. Двигательный нерв новорожденных млекопитающих после перерезки восстанавливает связь со своей мышцей. Нормально иннервированная скелетная мышца не образует дополнительных синапсов с наложенным на нее проксимальным концом перерезанного двигательного нерва; однако в денервированной мышце реиннервация возможна. Выявлено, что ключевым фактором для развития гиперчувствительности денервированной мышцы является ее инактивация, бездеятельность. В регенерации нервно-мышечных соединений ключевая роль принадлежит участку базальной мембраны (своего рода оболочка вокруг мышечного волокна, пресинаптического окончания и околосинаптической шванновской клетки). Показано, что двигательные аксоны после передавливания регенерируют к исходным синаптическим зонам, даже если мышечные волокна повреждены, но сохранилась базальная мембрана. Отмечено, что у млекопитающих способность поврежденных аксонов регенерировать и вновь образовывать синаптические контакты со своими исходными мишенями в зрелом организме ослабевает или утрачивается, и особенно это касается ЦНС; проявляется же эта особенность в пренатальном и раннем постнатальном периоде развития. Рассмотрим этот вопрос на примере регенерации периферических нервов. Если происходит слабое и непродолжительное сдавление отдельного участка нерва и сжатие кровеносных сосудов, скорость восстановления функции может составлять от нескольких минут до недель. Если же сдавление сильное, участок аксона необратимо поврежден, то вся его дистальная часть подвергается дегенерации, а также небольшой участок проксимальнее места повреждения; миелиновая оболочка при этом будет разрушаться медленнее самого аксона. Август Валлер в XIX веке описал явление, когда макрофаги эндоневрия захватывают продукты описанного выше распада аксона и его миелиновой оболочки, очищая область повреждения, поэтому такой процесс называется валлеровская дегенерация. Если тело клетки продолжает поставлять цитоплазматические компоненты к поврежденному участку, то аксон растет в сохранившейся эндоневральной трубке. В случае полного перерыва нерва (например, его перерезки) разрушение дистального участка происходит по такой же схеме, однако в таком случае регенерацию затрудняет нарушение целостности эндоневральной трубки. Восстановлению структурной непрерывности в месте разреза аксона способствуют шванновские клетки, которые прорастают с двух сторон в промежуток между перерезанными кон-

цами. В эндоневральной трубке растущий аксон прилепает к тяжу из шванновских клеток, которые постепенно окружают его, образуя миелин. Схожие процессы регенерации происходят и у немиелинизированных нервных волокон. Однако известно, что после перерезки аксона может атрофироваться и само тело нервной клетки. Если аксон регенерирует и осуществляет реиннервацию своей периферической мишени, свойства нейрона и его синаптических входов восстанавливаются.

Еще в 1974 году известный физиолог Анохин П. К. подчеркивал, что вне зависимости от представлений о функционировании нейрона в традиционном рассмотрении, центральной для того времени оставалась идея об электрической суммации потенциалов на мембране нейрона, и главной деятельностью нервной клетки считалось проведение возбуждения. «И если задача состоит лишь в передаче возбуждения, то для чего между входом и выходом из нервных клеток происходят такие этапы, как выделение медиаторов, их воздействие на синаптическую мембрану и т. д.» — все эти вопросы уже тогда волновали исследователя [2].

На современном этапе развития нейронаук важное и отдельное место в теории нейропластичности авторы отдают также теории синаптической пластичности [1, 4, 6, 7, 10, 27, 30].

### Теория синаптической пластичности

Синаптическая пластичность — это способность к модификации силы синапса (эффективности передачи) в процессе его (синапса) деятельности. Еще в конце 1940-х годов канадский исследователь Дональд Хэбб предположил, что возбуждение нейрона сопровождается повышением эффективности его синаптических связей, о чем свидетельствует постактивационное повышение клеточной возбудимости [10] (на этом же механизме основан принцип кратковременной памяти, о чем исследователь тогда еще не знал). Считается, что синаптическая пластичность — наиболее изученный и понятый аспект нейропластичности [12]. Лучше всего на данный момент на предмет пластичности изучены возбуждающие синапсы, где пластичность разделяют на кратковременную и долговременную (по длительности пластических изменений) и на потенциацию и депрессию (в зависимости от знака этих изменений).

Так, кратковременными считаются изменения эффективности синаптической передачи от миллисекунд до нескольких минут; характер изменений зависит от длительности импульсного интервала и квантового состава первого постсинаптического потенциала (при сдвоенных пресинаптических стимулах). Если второй стимул подан с коротким интервалом (менее 20 мс), наблюдается снижение амплитуды второго постсинаптического потенциала, т. е. депрессия синаптической передачи. Это может быть обусловлено инактивацией потенциал-зависимых Na или Ca каналов пресинаптического окончания. При более продолжительных импульсных интервалах (20—500 мс) происходит облегчение передачи, которое объясняется остаточным накоплением ионов  $Ca^{2+}$ , вошедших в пресинаптическое окончание во время нервного импульса. Чаще всего в естественных условиях к синаптическим окончаниям поступают серии импульсов, в начале которых выявляется дополнительный прирост амплитуды постсинаптического потенциала. Продление стимуляции до нескольких минут вызывает дальнейшее повышение амплитуды, что называется посттетаническая потенциация (после прекращения сти-

муляции она сохраняется еще на протяжении 2—5 минут). Наряду с этим процессом развивается депрессия постсинаптического потенциала. Функциональная роль кратковременной пластичности связана с реализацией непродолжительных поведенческих реакций, кратковременной памяти, с быстрой адаптацией к сенсорным сигналам. Механизмы кратковременных форм синаптической пластичности составляют основу долговременной пластичности.

Долговременная синаптическая пластичность впервые была изучена в гиппокампе в конце 1960-х — начале 1970-х годов. В 1975 году появился термин «долговременная потенциация», наряду с которым в гиппокампе изучили и явление «долговременной депрессии». Далее такие же процессы были обнаружены в коре больших полушарий, стриатуме, миндалине, мозжечке. Выяснилось, что характер воздействия (потенциация или депрессия) зависит от параметров активации синапса. Долговременная пластичность сопряжена с изменением числа рецепторов на постсинаптической мембране, экспрессией генов и синтезом новых белков, ростом и ветвлением пресинаптических аксонов, формированием новых синапсов [10, 14].

Сигнал может идти не только от пресинаптического нейрона к постсинаптическому, но и в обратном направлении, что имеет название «ретроградная сигнализация». Согласно этой теории, из постсинаптического нейрона могут высвобождаться «ретроградные посредники» (производные арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, нейротрофический фактор мозга, монооксида азота и углерода, эндоканнабиноиды, дофамин, серотонин и др., рассматриваемые таковыми зачастую гипотетически), которые в дальнейшем достигают пресинаптическую терминаль. Постсинаптическая клетка сама регулирует поступающие к ней сигналы, такое заключение следует из этой гипотезы. В зависимости от продолжительности эффекта ретроградной синаптической сигнализации возможна краткосрочная модуляция высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических окончаний либо развитие долговременной синаптической пластичности.

Существует 5 состояний синапса: «активность», «молчание», «непосредственно после молчания», «потенциация», «депрессия». Как показали исследования в начале XXI века, очередность этих состояний в определенном смысле «запрограммирована», и способность перехода в новую фазу зависит от предшествующего состояния. К примеру, продолжительная низкочастотная стимуляция (5 Гц) переводит синапс от активности сначала к депрессии, затем к молчанию. Однако синапс, который только что перешел к активности (то есть оказался в фазе «непосредственно после молчания»), не может перейти к депрессии или к молчанию. Это явление, когда воздействие на синапс может само по себе не вызывать непосредственно его изменения, но может влиять на последующие пластические явления, получило название «метапластичности», своего рода — «пластичности пластичности».

После длительного периода низкой активности нейрона суммарная сила его синаптических входов возрастает, тогда как продолжительная высокая активность ведет к ослаблению общей синаптической эффективности. Этот своего рода механизм стабилизации, названный «гомеостатической пластичностью», противостоит генерированию судорожного возбуждения либо патологическому молчанию нейрона (например, возникшему

в результате длительной сенсорной депривации зрительной коры мозга). Этот вид регуляции пластичности может играть роль в развитии нейронных сетей.

Более 60-ти лет назад Д. Хэбб сформулировал условие, необходимое для ассоциативного обучения: эффективность синапса повышается при одновременной активации пресинаптических и постсинаптических элементов. Повышается эффективность тех синапсов, где возбуждение пресинаптической клетки совпало по времени с сильной деполяризацией постсинаптической мембраны. Только к началу 2000-х годов сформировалось представление о долговременной синаптической пластичности как о системе событий, направленность которых определяется паттерном синаптической стимуляции, т. е. интенсивностью активации (числом стимулов и межимпульсными промежутками) и соотношением между моментами генерирования пресинаптического и постсинаптического потенциалов действия ("*spike-timing dependent plasticity*", STDP). Прослеживание изменений силы синапса (которая оценивается по амплитуде постсинаптических потенциалов) в зависимости от временного окна между пресинаптическим и постсинаптическим спайком позволило сформулировать следующее правило: если пресинаптический разряд генерируется до разряда постсинаптической клетки, то сила синапса повышается; если после разряда — сила синапса снижается. Получается, что STDP — это своего рода обучающий механизм, который максимизирует взаимную информацию между входом и выходом простой нейронной цепи [10, 12, 13].

В заключение данного обзора хочется отметить, что с возрастом пластичность нервной системы снижается [23]. Начиная с 50 лет вес мозга снижается на 2—3 % за каждое десятилетие. У пожилых людей (после 60 лет) мужского пола объем лобных долей уменьшается на 12 %, височных на 9 % при минимальном изменении объема теменных и затылочных долей. У женщин при старении наиболее выражено уменьшение теменных долей [25]. В возрасте 90 лет наступает потеря 10 % из 20 миллиардов нейронов, а взрослый человек каждую секунду теряет 1 нейрон [7, 23, 26]. В оставшихся «выживших» нейронах изменяется проницаемость оболочки, снижается объем перикариона, количество миелинизирующих волокон и синапсов. Однако эти изменения в большинстве случаев носят субпороговый характер и не сопровождаются очаговыми и мнестическими нарушениями. По результатам патоморфологических исследований, у 18—65 % лиц пожилого возраста обнаружены изменения, аналогичные таковым при болезни Альцгеймера, но без деменции [5, 7, 15, 23, 26, 30]. При этом существенным барьером между изменениями эволюционного характера или прогрессирующим патологическим процессом является так называемый «церебральный резерв» [7, 23]. Основные его составляющие — количество клеточных элементов и проводящих путей, а также эффективность их функционирования и способность формирования новых церебральных путей и способов передачи сигналов. На выраженность нейропластических изменений влияют климатические условия, двигательная активность, питание, загрязнение окружающей среды и других факторов природного или искусственного происхождения [22, 23].

Время летит быстро, и наука не стоит на месте. Область исследования, касающаяся нервной системы, за последние 60 лет характеризуется выдающимися открытиями, большинство из которых связано именно

с открытием новых биохимических (нейрохимических) механизмов нейропластичности [6]. «Нейронная доктрина» конца XIX века стала концептуальным ядром современного учения о мозге [1], а XX век стал «столетием исследования мозга» [4].

Несмотря на многочисленные исследования в области нейропластичности последних лет, огромное количество вопросов остается малоизученными и diskutabelными, чему в дальнейшем еще предстоит уделять свое внимание специалистам-нейробиологам, нейрофизиологам, невропатологам и т. д. Однако вопрос статичности нервной системы на данный момент можно считать закрытым: нервные клетки восстанавливаются! И XXI век уже стал новым этапом в раскрытии таинства такого сложного и важного понятия, как нейропластичность.

#### Список литературы

1. Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование: фундаментальное руководство / Александров Ю. И., Анохин К. В., Безденежных Б. Н. [и др.]. Тюмень : Изд-во Тюменского государственного университета, 2008. 548 с.
2. Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиол. наук. 1974. Т. 5, № 2. С. 5—93.
3. Основы физиологии человека : учебник для высших учебных заведений, в 2-х томах / Брин В. Б., Вартанян И. А., Данияров С. Б. [и др.] ; под ред. акад. РАМН Б. И. Ткаченко. СПб., 1994. Т. 1 — 567 с., т. 2 — 413 с.
4. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Москва : Икар, 2013. 135 с.
5. Григорова И. А., Тесленко О. А., Тесленко А. А. Нейропластичность и возможности терапевтической коррекции при ишемическом инсульте // Современные стратегии и тактика в неврологии : материалы XVI Международной конференции, Трускавец, 23—25 апреля 2014 г. / НАМН Украины, Научный центр неврологии РАМН, Ассоциация кардионеврологов Украины, Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины. Киев, 2014. С. 94—100.
6. Гуляева Н. В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная // Биохимия. 2017. Т. 82, вып. 3. С. 365—371.
7. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 4 (109). С. 4—8.
8. Егоркина О. В., Гапонов И. К. Нейропротекторный эффект Церебролизина у больных с боковым амиотрофическим склерозом // Український вісник психоневрології. 2008. Т. 16, вип. 3 (56). С. 5—12.
9. Еремин А. Л. Ноогенез и теория интеллекта. Краснодар : Изд-во «Советская Кубань», 2005. 356 с.
10. Каменская М. А., Каменский А. А. Основы нейробиологии : учебник для вузов. Москва : Дрофа, 2014. 365 с.
11. Карлов В. А. Неврология : руководство для врачей. М. : Медицинское информационное агентство, 1999. 624 с.
12. Костанди М. Мозг человека. 50 идей, о которых нужно знать / пер. с англ. Ш. Мартыновой. М. : Фантом Пресс, 2015. 208 с.
13. Костанди М. Нейропластичность / пер. с англ. М. : Издательская группа «Точка», 2017. 176 с.
14. Левин С. Г., Годухин О. В. Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге // Биохимия. 2017. Т. 82, вып. 3. С. 397.
15. Марута Н. А., Явдак И. А., Чередынкова Е. С. Оценка эффективности нейротрофической терапии депрессий // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, вип. 2 (87). С. 62—68.
16. Орлов Р. С., Ноздрачёв А. Д. Нормальная физиология : учебник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 688 с.
17. Психофизиология : учебник для вузов. 4-е изд. / под ред. Ю. И. Александрова. СПб. : Питер, 2014. 464 с.
18. Скрипников А. Д., Сидорова А. В., Садовская Е. К. Выдающиеся нейроморфологи Камилло Гольджи и Рамон-и-Кахаль — лауреаты Нобелевской премии // Развитие профессионализма. 2016. № 2 (2). С. 115—116.

19. Соматоневрология : руководство для врачей / под ред. А. А. Скоромца. СПб. : СпецЛит, 2009. 655 с.
20. Уманская Т. М. Невропатология. Естественнонаучные основы специальной педагогики : учеб. пособ. для студентов-бакалавров высших учебных заведений дефектологических факультетов / под общ. ред. В. И. Селиверстова. М. : Гуманитарный изд. центр «Владос», 2015. 296 с.
21. Хомская Е. Д. Нейропсихология: 4-е изд-е. СПб., 2005. 496 с.
22. Черненко М. Е. О проблеме пластичности неврологических и психических процессов в условиях демиелинизирующей патологии и при нейродегенерации // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 114.
23. Шанько Г. Г., Шанько Ю. Г., Барановская Н. Г. Пластичность головного мозга // Материалы III съезда психиатров и наркологов Респ. Беларусь. Минск, 2009. С. 320—321.
24. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis / Chen H., Tung Y. C., Li B. [et al.] // *Neurobiology of Aging*. 2007; Aug. 28(8): 1148—62.
25. Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts / Cowell P. E., Sluming V. A., Wilkinson L. D. [et al.] // *Eur. J. Neurosci*. 2007. Vol. 25. P. 307—318.
26. Drachman D. A. Aging of the brain, entropy and Alzheimer disease // *Neurology*. 2006. Vol. 67. P. 1340—1352.
27. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex / Kleim J. A., Chan S., Pringle E. [et al.] // *Nat. Neurosci*. 2006. Vol. 9, № 6. P. 735—737.
28. Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders / Laviola G., Hannan A. J., Macri S. [et al.] // *Neurobiol. Dis*. 2008; 31: 159—168.
29. Liu Y., Ho RC-M., Mak A. (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression // *J. Affect Disord*. 2012. № 139 (3). P. 230—239.
30. The presenilin-1 familial Alzheimer disease mutant P117L impairs neurogenesis in the hippocampus of adult mice / Wen P. H., Hof P. R., Chen X. [et al.] // *Exp. Neurol*. 2004. № 188. P. 224—237.
31. Yoshimura R., Kishi T., Suzuki A. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2011. Vol. 35, № 4. P. 1022—1025.

Надійшла до редакції 14.12.2017 р.

**ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», ассистент кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: mchernenko78@ukr.net

**ВОВК Виктория Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, неврологии и медицинской психологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: v.i.vovk@ukr.net

**CHERNENKO Maksym**, MD, PhD, Senior Researcher of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Assistant of Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net

**VOVK Viktoriia**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Psychiatry, Narcology and Neurology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: v.i.vovk@ukr.net