doi: 10.17116/jnevro2017117128-13

Пластичность мозга: ограничения и возможности

Е.П. ХАРЧЕНКО*, М.Н. ТЕЛЬНОВА

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Представлен краткий обзор биологических ограничений, связанных с регенерацией мозга и трансплантацией в него стволовых клеток, и факторов, влияющих на пластичность мозга при его повреждении, включая эпигенетические регуляторные механизмы. В качестве перспективного полисистемного воздействия на эндогенные механизмы восстановления мозга рассматривается неинвазивная транскраниальная микроэлектростимуляция.

Ключевые слова: *мозг, пластичность, эпигенетика, электростимуляция.*

Brain plasticity: limitation and possibility

E.P. KHARCHENKO, M.N. TELNOVA

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Biological limitations related to the brain regeneration and stem cells transplantation as well as the factors influencing the brain plasticity following the brain injury, including epigenetic regulatory mechanisms, are presented. Non-invasive transcranial microelectrostimulation is considered as a perspective method of polysystemic influence on endogenic mechanisms of brain recovery.

Keywords: *brain, plasticity, epigenetics, electrical stimulation.*

Пластичностью мозга (ПМ) принято называть динамичное структурно-функциональное реагирование мозга на изменения внешней среды и самого организма. Механизмы ПМ обеспечивают также реагирование на повреждения самого мозга и периферической нервной сети и восстановление утраченных функций [1, 2]. В числе наиболее частых форм патологии мозга — инсульт, поэтому далее ПМ будет рассматриваться в аспекте этого заболевания.

Восстановительный потенциал ПМ при инсульте определяется прежде всего возрастом пациента, длительностью воздействия повреждающего агента, локализацией повреждения мозга, масштабами нарушения гематоэнцефалического барьера и балансом между развернувшейся на повреждение мозга реакцией иммунной системы (ИС) и механизмами нейропротекции. Однако механизмы ПМ могут быть и виновниками развития патологических состояний. С сетевой структурной организацией связано такое негативное проявление ПМ, как нейродегенерация в нем функционально связанных с зоной повреждения отдаленных интактных областей [3]. Обширность поражения мозга, индивидуальные вариации анатомических особенностей и функциональных связей мозга также относятся к числу факторов, определяющих ПМ. Исследования последних лет по эпигенетической регуляции [4] расширили наши представления о молекулярных механизмах ПМ при физиологических и патологических процессах.

Неонейрогенез происходит с различной интенсивностью на протяжении всей жизни млекопитающих в передней части субвентрикулярной зоны и в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа. Существование клеток-предшественников в различных отделах коры и подкорковых образованиях не исключает возможности проявления ПМ в медленном ограниченном самообновлении мозга на протяжении жизни человека. Однако при наличии эндогенного потенциала неонейрогенеза и восстановления аксонов при большинстве заболеваний мозга эффективной регенерации его не происходит, что чаще всего объясняют доминированием реактивного глиоза при ответе на локальное воспаление, обусловленным, по-видимому, пространственно-временны́м диссонансом между участниками регенеративного процесса [5].

Рассмотрим перспективы использования трансплантации стволовых клеток в мозг и новые воз-

© Е.П. Харченко, М.Н. Тельнова, 2017

*e-mail: neuro.children@mail.ru

можности влияния на механизмы ПМ и регенерации с учетом существующих ограничений.

Биологические ограничения

Особенность развития коры мозга всех млекопитающих состоит в том, что ни один из составляющих ее нейронов не образуется в пределах самой коры, а мигрирует из пролиферативных транзиторных эмбриональных зон (в частности, из вентрикулярных и субвентрикулярных зон, расположенных вблизи боковых желудочков). Слоение коры происходит не только за счет миграции постмитотических нейронов, но и достраиванием ее слоев (за исключением слоя I) в последовательности изнутри—кнаружи. Биологическое значение этого феномена не ясно, но в разработке новых подходов к регенерации мозга следует иметь в виду, что нарушение последовательности изнутри—кнаружи ведет к нарушению кортикальной функции [6]. К тому же развитие функций мозга в постнатальном периоде связанно с возрастными пространственно-временны́ми ограничениями в нем, обусловленными особенностями разных его отделов и взаимосвязей между ними. Несформировавшаяся в соответствующий момент раннего развития ребенка функция мозга (например речь) часто не развивается нормально либо формируется в более поздние сроки. Мозг оказывается уже на другом этапе развития и невозможно воспроизведение предшествовавших стадий структурно-функциональных отношений, соответствующих развитию и становлению этой функции.

Первоначально выявление потенциальной способности мозга к самообновлению породило всплеск исследований по нейрональной заместительной терапии. Большинство работ в этом направлении были выполнены на животных и по многим причинам возможности переноса их результатов на человека оказались весьма ограниченными. Так излюбленным и наиболее экономичным подходом в изучении патологических процессов человеческого мозга чаще всего служит моделирование их на грызунах, что оправдывают большим сходством мозга млекопитающих, игнорируя при этом существование различий не только размеров самого мозга и специфичных только для человека областей коры, в частности областей, связанных с речью, но и источники, и пути миграции нейронов в определенные области мозга, которые невозможно смоделировать не только на грызунах, но и даже на приматах. Пренебрежение эволюционными различиями мозга, возможно, служит одним из объяснений неудач трансляций в клинику перспективных результатов, полученных на грызунах. При отличии по специфическим генам между человеком и грызунами в 1%, разница между ними по времени, последовательности и уровню экспрессии генов слишком велика [6].

Нельзя не упомянуть о других предостережениях. Как правило, в экспериментах используют более молодых животных. Им свойственна низкая коморбидность, и моделируют на них более гомогенные по характеру повреждения мозга. Чаще всего используются грызуны, которым свойственно передвижение на четырех конечностях, а ориентирование у них в значительной степени происходит с участием вибрисс. Нельзя игнорировать различия мозга человека и грызунов по объему белого вещества, как и размеры и структурную сложность мозга в целом [7, 8].

Острая воспалительная реакция клеток врожденной ИС мозга на его повреждение ингибирует образование и сохранение новых нейронов у взрослого. Эволюционное давление выбрало, по-видимому, в качестве реакции на повреждение ту, которая благоприятствует ремиелинизации и спасению существовавшей до повреждения нейронной сети мозга, а не образование в нем полностью новых сетей. Тонкая функциональная настройка сетей мозга и его созревание у человека занимают, по-видимому, два десятилетия. Экспериментально показано, что трансплантированные нейрональные стволовые клетки обладают способностью опосредовать ограниченное восстановление в ЦНС, проявляющееся главным образом образованием олигодендроцитов и астроцитов, и редко полным восстановлением функции поврежденного мозга. В аспекте отмеченных выше особенностей эмбриогенеза мозга млекопитающих и постнатального развития мозга человека и эволюционно закрепленной его реакции на повреждение наивно предполагать, что мозг будет эффективно использовать инъецированные стволовые клетки как субстраты для регенерации нейронных сетей. Пораженный мозг не способен эффективно возмещать утраченные нейроны без агрессивных интервенций, которые преодолевали бы естественное ингибирование в нем нейрогенеза [9]. Проблема состоит в обеспечении полной анатомической и функциональной интеграции новых нейронов в пораженной области. Сложность интеграции определяется и тем, что введенные нейрональные стволовые клетки должны быть признаны как «свои», быть не только регион-специфичными, но и соответствовать слою коры и быть нейронами определенного типа, причем способными формировать длинные связи. По-видимому, из-за этих фундаментальных препятствий в стартовавших крупнейших европейском и американском проектах предусмотрено изучение лишь индуцибельных плюрипотентных стволовых клеток [10, 12].

Понимание регенерационной способности мозга должно опираться, как отмечено нами ранее [1], на биологические предпосылки. Каждый орган поддерживает свой клеточный гомеостаз в том временно́м ритме, который согласован с его функциональ-

ными возрастными потребностями и запрограммированной стабильностью составляющих его клеточных элементов, внося свой вклад по обеспечению целостности организма. По рейтингу регенерационной способности мозгу обычно присваивают низшую оценку. Вместе с тем присутствие клеток-предшественников практически во всех областях мозга следует рассматривать не как излишество, а как свидетельство их обеспечения регенерационным потенциалом. Мозг наделен регенерационной способностью в той мере, в какой это целесообразно в эволюционном аспекте развития вида, и она подвержена изменениям. Присущая мозгу пластичность в числе различных механизмов активно использует, по-видимому, и регенерационные процессы, успешно устраняя возникающие в его структуре лишь малые повреждения, остающиеся для нас незамеченными.

Эволюционные ограничения в регенерационной способности мозга связаны с реализацией его функций. Учитывая широкий временно́й диапазон функциональных процессов мозга, ограниченный нейрогенез при развитии и во взрослом состоянии, по-видимому, связан не с быстрыми процессами, а с механизмами медленной ПМ, закрепляющей, например, овладение сложными профессиональными умениями. Трудно представить, как человек существовал бы в природе при быстром клеточном обновлении мозга. Невозможно было бы сохранять в памяти необходимые жизненные навыки, информацию об окружающем мире и ориентироваться в нем. Резко ограничены были бы комбинаторные механизмы мозга, лежащие в основе сознания, мышления, языка и базирующиеся на механизмах памяти. Неонейрогенез в гиппокампе, как свидетельствуют новые экспериментальные данные и компьютерное моделирование, может нарушать процессы памяти. С биологической точки зрения в мозге недопустим регенерационный механизм, действующий, например в печени либо при непрерывном обновлении элементов крови. Поэтому в ответах на такие повреждения мозга, как травма или инсульт, превалирует эволюционно сложившееся «предпочтение» в пользу ремиелинизации и сохранения (спасения) существовавшей нейронной сети. Воссоздание полностью новых сетей в очаге поражения аннулировало бы сформировавшуюся ранее под воздействием обучения и адаптации тонкую настройку сетей и привело бы к утрате многих функций, по крайней мере до того момента, пока новая сеть не «переобучится» и не интегрируется в сохранившиеся сети мозга.

Новые сложности: эпигенетика

Внимание исследователей ПМ не могла не привлечь эпигенетика, предметом которой является изучение митотических и мейотических наследуемых изменений в функционировании генома, которые не могут быть объяснены изменениями первичной структуры ДНК. Они обусловлены структурными адаптационными изменениями в хромосомах и фиксируют состояния их измененной активности, возникая на протяжении всей жизни — от эмбриональной стадии и до старости — как результат развития физиологических процессов, влияния окружения, питания или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события [4].

По своему проявлению они могут быть такими же сильными, как и генетические эффекты, обнаруживаются в многостадийной и многоуровневой дезорганизации организма, передаются нескольким поколениям по мужской и женской линиям, а при определенных обстоятельствах также реверсируются. В осуществлении их задействованы различные молекулярные процессы: метилирование нуклеиновых кислот, модификация гистонов, позиционирование нуклеосом на ДНК, транскрипционный контроль связывающимися с ДНК белками и некодирующими (нк) малыми и длинными РНК, трансляционный контроль микроРНК (~22 нуклеотида) и связывающимися с РНК белками. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК, происходящее в цитозиновом основании в контексте дуплета CpG, и модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.) [4, 12—15]. Особенно сложна посттранскрипционная регуляция. Она представлена сложной сетью взаимодействий между различными типами РНК: белок-кодирующими матричными РНК и нкРНК (длинными нкРНК, псевдогенами и циркулярными РНК). Эти РНК-транскрипты выступают как конкурирующие эндогенные «губки» микроРНК: они сообщаются и регулируют друг друга, конкурируя за связывание комплементарных к ним микроРНК [16]. Открытые первоначально в клетках как регуляторы экспрессии генома и трансляции белков, микроРНК циркулируют в стабильной форме в разных жидкостях организма и могут служить в качестве нового поколения диагностических и прогностических биомаркеров. Новые классы малых и длинных нкРНК характеризуются участием в широком спектре физиологических и патологических процессов.

В нервной системе эпигенетическая регуляция экспрессии генов играет роль в развитии и дифференциации мозга, синаптической пластичности, обучении и памяти, нейропротекции, в патологических проявлениях, связанных с нарушениями развития нервной системы (синдром Ретта, синдром хрупкой Х-хромосомы и др.), психическими (наркомания, шизофрения, депрессия и др.) и нейродегенеративными (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.) заболеваниями, опухолевым ростом и старением. В моделях ишемии мозга и инсульта препараты, влияющие на различные уровни ЭР (например, ингиби-

торы гистоновых деацетилаз), проявляли нейропротективный эффект. При окклюзии мозговых артерий, как модели ишемии, ацетилирование гистона H_3 было выраженно сниженным [4].

В аспекте многочисленных механизмов эпигенетической регуляции на уровне транскрипции и трансляции, которые можно принять как нижний уровень регуляции, патофизиологические модели, например инсульта, отображают с разной степенью полноты лишь верхний уровень изменений, проявляющихся в нарушенной межклеточной коммуникации, гибели клеток в поврежденной области и объемной диффузии продуктов их распада, запускающих каскад патогенетических механизмов [17]. Влияние последних на нижний уровень регуляции может быть плейотропным и сложным, и лишь в последнее время он стал рассматриваться в качестве перспективной мишени терапевтического воздействия при инсульте. Возникающие при поражении мозга симптомы отражают не столько проявления повреждения его, сколько состояние всего мозга, а точнее пластические изменения в оставшейся функционирующей части мозга [1], в числе которых могут быть и те, которые блокируют восстановление функции. Используемой терапией не удается после инсульта остановить прогрессирование размеров зоны инфаркта. Возможно, это объясняется необратимостью изменений на уровне ЭР. Кроме того, воздействие только на какую-то одну мишень может оказаться малоэффективным из-за дефекта патогенетических механизмов, т.е. из-за поддержания патологического процесса разными молекулярными системами, когда выключение одной из них не ослабляет и не блокирует его.

Сложность изучения вклада эпигенетической регуляции в ПМ заключается в том, что мозг — одна из наиболее гетерогенных структур организма, его различные области неодинаково реагируют на одни и те же внешние и внутренние изменения, прием лекарственных препаратов, в одной и той же области разные типы ее клеток по-разному реагируют на один и тот же фактор в зависимости от половых различий [2]. Кроме того, как говорилось выше, множественны сами механизмы эпигенетической регуляции.

Возможности терапии

При ограниченной регенерационной способности мозга важным представляется более полное использование механизмов ПМ, реализующих восстановление его поврежденных функций. В дополнение к традиционно используемой нейрофармакотерапии в последние годы показано успешное использование физического и когнитивного тренинга, глубокой стимуляции мозга, факторов роста при поражениях мозга. Если ранее точка зрения на патогенез многих поражений мозга, как и на процессы, связанные с восстановлением мозга, имела преимущественно «нейроцентрическую» направленность, сегодня же признано активное участия в них сосудистой системы и ИС. Одним из свидетельств этому служит, к примеру, то, что увеличение уровня эндотелиальных прогениторных клеток после ишемического инсульта коррелировало с хорошим функциональным исходом и уменьшенным образованием зоны инфаркта мозга [18].

Из физиологической интегрированности нервной, иммунной и сосудистой систем очевидно, что проблема восстановления мозга должна решаться интегративно, охватывая каждую систему. Наиболее перспективны в этом аспекте воздействия на ПМ неинвазивной транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС) и транскраниальной микроэлектростимуляцией (ТМЭС) мозга [19—22]. Последнее пятилетие характерно всплеском публикаций по успешному использованию их не только при инсульте для стимуляции эндогенных механизмов регенерации. Оба типа воздействия позволяют избирательно стимулировать мозг в различных режимах, активируя разные функции: моторику, память, речь. Под контролем нейровизуализации можно проследить изменения в картине активации крупномасштабных сетей мозга и целенаправленно корректировать терапевтический эффект.

При сравнении достоинств обоих методов следует особо упомянуть ограничения, связанные с использованием ТМС. Ее непосредственное воздействие приходится лишь на поверхностные слои мозга и слабо затрагивает глубокие отделы белого вещества. Невозможно обеспечить посредством ТМС одновременное воздействие на разные области мозга крупномасштабной сети, восстановить активность в длиннодистантных ассоциативных трактов белого вещества (например, тракты, соединяющие фронтальные и затылочные либо фронтальные и теменные области мозга), воздействуя на них одновременно с разных концов в пределах полушария, либо в комиссуральных трактах, воздействуя одновременно на оба полушария. Кроме того, у ТМС меньшие возможности варьирования параметров магнитного поля и локализации стимуляции. Повторные сеансы ТМС могут индуцировать эпилептические приступы.

Быстрота и множественность проявления положительных терапевтических эффектов при разных по своей природе поражениях мозга дают основание полагать, что ТМС и ТМЭС изменяют функционирование сетевой структуры мозга за счет разных механизмов ПМ, воздействуя одновременно на множество разных молекул. Наиболее вероятные мишени их воздействия — белки с повышенным содержанием заряженных аминокислот. Быстрые и нарастающие от процедуры к процедуре эффекты, по-видимому, связаны с восстановлением функций

нейронов, подавленных интоксикацией и отеком, предотвращением апоптоза, а также с активированием процессов ПМ. При детском церебральном параличе и задержке психомоторного развития детей младшего возраста эффекты ТМЭС реализуются вне острого повреждения и связаны, возможно, с запуском процессов нейрогенеза [20]. Следует заметить, что под нейрогенезом в широком смысле следует понимать образование не только новых нейронов, но и олигодендроцитов и астроцитов, играющих активную роль в синаптической пластичности.

Современные научные технологии открывают большие возможности по регуляции ПМ и приданию ей желаемой направленности. Между отдельными индивидуумами, женщинами и мужчинами, детьми и взрослыми на макроуровне вариабельность мозга в норме проявляется не только в его объеме (массе) и в расположении извилин, но и в картинах связанности между различными его областями и плотности связей [23]. Совокупность всех связей мозга сегодня именуется как коннектом. Особую важность представляют данные о различных вариантах коннектома мозга человека. Очевидная ценность таких данных для клиники в том, что, ориентируясь на особенности коннектома пациента, можно направить ТМС или ТМЭС на быструю активацию сохраненных избыточных параллельных нервных путей и привлечь новые области мозга для восстановления утраченных функций. К примеру, известно несколько непервичных моторных кортикальных областей: премоторная кора, дополнительная моторная зона и в области, прилежащей к ней, а также ростральные, дорсальные и вентральные области поясной извилины [24]. Активация параллельных путей к спинальным мотонейронам может затрагивать как эти контралатеральные неповрежденные моторные области мозга, так и соматосенсорные области, мозжечок, базальные ганглии [25]. Анатомическая связь нейронов простирается на большее пространство, чем территория их функционального влияния, и значительная часть связей находится в состоянии тонического ингибирования, реализуемого в значительной степени, по-видимому, ГАМКергическими нейронами [26]. При устранении ингибирования эти молчащие связи быстро демаскируются, что лежит, по-видимому, в основе одного из быстрых механизмов ПМ и может быть названо, следуя Донохью [27], системным расширением горизонтальной связанности нейронов. Активация ипсилатеральных двигательных путей интактного полушария также может восполнить поражение контралатеральных путей. Другой быстрый механизм ПМ связан с усилением либо ослаблением существующих синаптических связей посредством долговременного потенцирования и подавления, а также с изменением порога возбудимости мембран нейронов.

Перспективно использование данных по коннектому и в индукции кросс-модальной ПМ при поражении сенсорных (особенно слуховых и зрительных) представительств в мозгу, а также в стимуляции речевой системы — одной из наиболее сложных крупномасштабных систем мозга, уязвимой при инсультах и травмах и часто подверженной дизонтогенезу. Данные по коннектому и функциональной магнитной томографии позволят выявить индивидуальные особенности структурно-функциональной дезорганизации речевой системы и прицельно активировать в ней молчащие области.

Завершая обсуждение некоторых возможностей управления ПМ, нельзя обойти вниманием проблему биомаркеров при поражениях мозга. По сравнению с другими органами существующие барьеры для проникновения макромолекул из мозга в кровь резко ограничивают возможности выявления его биомаркеров. Среди немногих известных биомаркеров аполипопротеин CIII, позволяющий дифференцировать ишемический инсульт от геморрагического [28]. Применительно к поражениям при инсульте или травме мозга актуальна разработка новых вычислительных алгоритмов, позволяющих по данным нейровизуализации корректно прогнозировать варианты исхода [29].

Заключение

Структурно-функциональная сложность мозга проявляется на разных уровнях и в разных пространственных и временны́х шкалах. Уникальность человеческого мозга ограничивает трансляцию в клинику результатов, полученных на экспериментальных моделях, и она еще более затрудняется при включении эпигенетической регуляции. При регуляции ПМ невозможно игнорировать тесное переплетение структурно-функциональной организации мозга с ИС и сосудистой системой [5, 30], и наиболее эффективными воздействиями на ПМ и восстановление его функций, по-видимому, являются те, которые затрагивают широкий спектр молекул в разных типах клеток мозга. Такими свойствами обладают ТМС и ТМЭС, чем, вероятно, объясняется широкий спектр заболеваний, при которых они оказались эффективными, и соответственно резко возросший интерес к этим методам терапии. Использование данных по коннектому [31] и функциональной магнитно-резонансной томографии мозга может помочь точнее локализовывать эффекты ТМС и ТМЭС [22]. Стартовавшие новые крупные проекты по изучению мозга, несомненно, расширят и углубят наши представления о его сложности и откроют новые пути управления его пластичностью.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Пластичность и регенерация мозга. *Неврологический журнал*. 2006;11(6):37-45.
2. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, Rumsey JM, Hicks R, Cameron J, Chen D, Chen WG, Cohen LG, deCharms C, Duffy CJ, Eden GF, Fetz EE, Filart R, Freund M, Grant SJ, Haber S, Kalivas PW, Kolb B, Kramer AF, Lynch M, Mayberg HS, McQuillen PS, Nitkin R, Pascual-Leone A, Reuter-Lorenz P, Schiff N, Sharma A, Shekim L, Stryker M, Sullivan EV, Vinogradov S. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011;134(6):1591-1609.

   doi: 10.1093/brain/awr039
3. Viscomi M.T., Molinari M. Remote neurodegeneration: multiple actors for one play. *Mol Neurobiol*. 2014 ;50(2):368-389. doi: 10.1007/s12035-013-8629-x.
4. Gräff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai Li-Huei. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev*. 2011;91(2):603-649.

   doi: 10.1152/physrev.00012.2010
5. Martino G, Pluchino S, Bonfanti L, Schwartz M. Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1281-1304.

   doi: 10.1152/physrev.00032.2010
6. Rakic P. Evolution of the neocortex: perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(10):724-735.

   doi: 10.1038/nrn2719
7. Cramer S. Clinical issues in animal models of stroke and rehabilitation. *ILAR J*. 2003;44(2):83-84.
8. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. Van Essen D, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens T, Bucholz R, Chang A, Chen L, Corbetta M, Curtiss S, Della Penna S, Feinberg D, Glasser M, Harel N, Heath A, Larson-Prior L, Marcus D, Michalareas G, Moeller S, Oostenveld R, Petersen S, Prior F, Schlaggar B, Smith S, Snyder A, Xu J, Yacoub E; WU-Minn HCP Consortium. *Neuroimage*. 2012;62(4):2222-2231.

   doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.018
9. Interim report. Brain research through advancing innovative neurotechnologies (brain) working group. National Institutes of Health. September 16, 2013. http://acd.od.nih.gov/brain.htm
10. Goldberg MP, Ransom BR. New light on white matter. *Stroke*. 2003;34(2):330-332.
11. Carpentier PA, Palmer TD. Immune influence on adult neural stem cell regulation and function. *Neuron*. 2009;64(1):79-92.

    doi: 10.1016/j.neuron.2009.08.038
12. Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models. *Brain Behav Immun*. 2011;25(1):25-39.

    doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.009
13. Arai JA, Feig LA. Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. *Brain Res Bull*. 2011;85(1-2):30-35.

    doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.11.003
14. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:145-166.

    doi: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902
15. Qureshi IA, Mehler MF. Emerging roles of non-coding RNAs in brain evolution, development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(8):528-541.

    doi: 10.1038/nrn3234
16. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*. 2014;505(7483):344-352.

    doi: 10.1038/nature12986
17. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67(2):181-198.

    doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002
18. Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492-499.

    doi: 10.1159/000337155
19. Pascual-Leone A, Hamilton RH. The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res*. 2001;134:427-445.
20. Харченко Е.П. Транскраниальная микроэлектростимуляция индуцирует быстрые механизмы пластичности в мозге. *Доклады академии наук*. 2001;378(3):421-423.
21. Ali MM, Sellers KK, Fröhlich F. Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *J Neurosci*. 2013;33(27):11262-11275.

    doi: 10.1523/JNEUROSCI.5867-12.2013
22. Bestmann S, Feredoes E. Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience: past, present and future. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1296(1):11-30.

    doi: 10.1111/nyas.12110
23. Stephan KE, Riera JJ, Deco G, Horwitz B. The brain connectivity workshops: moving the frontiers of computational systems neuroscience. *Neuroimage*. 2008;42(1):1-9.

    doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.167
24. Kollias SS, Alkadhi H, Jaermann T, Crelier G, Hepp-Reymond MC. Identification of multiple nonprimary motor cortical areas with simple movements. *Brain Res Rev*. 2001;36(2-3):185-195.
25. Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Rev*. 2001;36(2-3):169-174.
26. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. Neuroscience. 2002;111(4):761-773.
27. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:393-415.
28. Ning M, Lopez M, Cao J, Buonanno FS, Lo EH. Application of proteomics to cerebrovascular disease. *Electrophoresis*. 2012;33(24):3582-3597.

    doi: 10.1002/elps.201200481
29. Burke E, Cramer SC. Biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(2):329-338.

    doi: 10.1007/s11910-012-0329-9
30. Quaegebeur A, Lange C, Carmeliet P. The Neurovascular Link in Health and Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuron*. 2011;71(3):406-424.

    doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.013
31. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function *Lancet Neurol*. 2014;13(2):206-216.

    doi: 10.1016/S1474-4422(13)70264-3