

Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость)

С.А. ЖИВОЛУПОВ, И.Н. САМАРЦЕВ, Ф.А. СЫРОЕЖКИН

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Contemporary conception of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance)

S.A. ZHIVOLUPOV, I.N. SAMARTSEV, F.A. SYROEZHNIKIN

Kirov Military-Medical Academy, St. Petersburg

Ключевые слова: нейропластичность, аксон, синапс, проводимость.

Key words: neuroplasticity, axon, synapse, conductivity.

На протяжении многих десятилетий неврология была «скована» псевдонаучной догмой — «нервные клетки не восстанавливаются» и представлением о «статичности» функциональной организации нервной системы [29]. Однако в 1998 г. шведские ученые впервые в опытах на мышах получили доказательства того, что новые нейроны продолжают появляться на протяжении всей жизни организма, по крайней мере, в гиппокампе — структуре мозга, отвечающей за память и обучение. Полученные недавно результаты [75] посмертного радионуклидного исследования образцов гиппокампа 55 людей показали, что как минимум треть клеток гиппокампа регулярно обновляется; при этом ежедневно в этой области рождаются примерно 1400 новых нейронов, и процесс этот происходит до самой смерти человека.

Приведенные данные являются краеугольным камнем концепции нейропластичности [3, 5, 6], которая представляет собой совокупность различных процессов ремоделирования нейронноглиального комплекса (реорганизация корковых полей, рекрутинг, синаптогенез, нейрогенез, спрутинг), направленных на оптимизацию функционирования нейронных сетей [29].

В процессах нейропластичности могут быть выделены 2 профиля.

I. *Адаптивный профиль*, играющий главную роль в таких процессах, как филогенез, онтогенез — формирование новых синаптических связей при обучении, а также поддержание функционирования уже существующих нейронных сетей — так называемая первичная (естественная) нейропластичность [30]; восстановление утраченных функций после повреждения структур периферической или центральной нервной системы — посттравматическая/постинсультная нейропластичность [80] и гомеостатическая нейропластичность [78].

II. *Маладаптивный профиль*, который лежит в основе развития некоторых патологических состояний (хронические болевые синдромы, эпилепсия и др. [10]) (см. рис. 1 на цв. вклейке).

Доказательством существования нейропластичности является множество экспериментов, проведенных на жи-

вотных за последние 20 лет, которые показали, что морфофункциональная организация нейронных структур коры головного мозга может быть подвержена модуляции в процессе обучения, а также при повреждениях периферической и центральной нервной системы (ПНС, ЦНС) [2].

Ремоделирование структуры соматосенсорных проекционных зон в коре головного мозга было изучено при периферической сенсорной депривации, такой как деафферентация при местной анестезии, травмах периферических нервов, ампутации конечностей [2, 52]. При этом проекционная область коры головного мозга, соответствующая «денервированному» кожному рецептивному полю, становилась восприимчивой для сенсорной импульсации из прилежащих дерматомов — феномен расширения корковых полей (см. рис. 2 на цв. вклейке). Причем, если данный процесс является острым (происходит в течение минут), то в его основе, по всей вероятности, лежит активация «молчащих» внутрикорковых связей. Указанная реорганизация корковых полей может быть обратимой (сохраняющейся в течение часа, что ставит под вопрос ее адаптационную ценность) и устойчивой (за счет процесса ремоделирования нейронных структур в последующие месяцы) [68]. Сходные изменения наблюдаются в первичной моторной зоне коры головного мозга (M1) при травматической аксонотомии [8, 73].

Повреждения коры головного мозга в области первичной проекционной соматосенсорной зоны приводят к перераспределению утраченных корковых представительств как в близлежащие, так и в отдаленные корковые поля. Так, было установлено [81], что у обезьян после церебрального инсульта с захватом зоны 3b восстановление центральной проекции, соответствующей кончикам пальцев верхних конечностей, имеющих большое значение в поведенческих реакциях, происходило в новом месте зоны 3b. Более того, у обезьян, которые приобрели в процессе тренировок определенные сенсомоторные навыки, было выявлено расширение коркового представительства пальцев верхних конечностей за счет зоны 1, а также появление проекции кожной чувствительности с области кончиков пальцев в зоне 3a — в тех зонах, которые до это-

го момента отвечали лишь за проприоцептивные стимулы. Эти данные подтверждают наличие постинсультной нейропластичности, которая стимулируется в процессе реабилитации [6].

Сходные процессы реорганизации структур наблюдаются при повреждении двигательных центров: после формирования очага инсульта в зоне М1 коры головного мозга, отвечающей у обезьян за кисть, вскоре было выявлено появление моторного представительства этой области в зоне проекции локтя и плеча [70]. Особая роль вновь образованного представительства зоны М1 в локомоции была доказана путем ее обратимой инактивации с использованием агониста ГАМК мусцимола: возникало резкое угнетение целенаправленных движений в противоположной кисти; при этом в ипсилатеральной кисти изменений двигательного стереотипа не наблюдалось [70]. В то же время, при инактивации премоторной зоны и обеих дополнительных моторных областей коры ипсилатерально повреждению какого-либо изменения паттерна движений не происходило [46].

Нейропластические процессы, аналогичные описанным, были выявлены при обучении животных двигательным навыкам, когда происходило расширение области коркового представительства задействованных мышц [55]. Установлено, что после повреждения зоны М1 (например, в результате инсульта) некоторые реабилитационные приемы, такие как выполнение активных движений «с сопротивлением», способны реорганизовать нейроглиальные ансамбли интактной коры, прилежащей к очагу, что, возможно, играет важную роль в восстановлении двигательных функций за счет активизации структур неповрежденной коры. Этот феномен получил название «рекрутинг» [55]. Недавние исследования на здоровых волонтерах показали, что в головном мозге существуют множественные представительства одних и тех же мышечных групп, иерархическим образом организованные и перекрывающие друг друга в пределах первичной сенсомоторной области коры [31]. Так, в соответствии с анатомическими, нейрохимическими и функциональными критериями область М1 разделена на два поля (переднее 4 и заднее 4). Установлено, что заднее поле задействовано в большей степени при выполнении тонких движений [24]. Отдельные участки в пределах области М1 отвечают за функцию конкретных мышц, в то время как другие координируют работу различных мышечных групп в процессе поддержания определенных поз и выполнения более сложных движений, в особенности требующих участия обеих рук. Таким образом, центральное представительство мышц и, соответственно, движений организовано в коре головного мозга по мозаичному принципу, что облегчает нейрональные перестройки в области М1 при обучении [11].

Современная концепция нейропластичности включает несколько гипотез, касающихся разных уровней организации нервной системы. Процесс первичной (естественной) нейропластичности происходит на нескольких этапах развития организма: а) в период цито- и гистогенеза в ходе пролиферации и специализации дендритов и аксонов; б) в период клеточной миграции, дифференцировки и синаптогенеза; в) на этапе формирования зрелых нейрональных сетей, что сопровождается апоптозом, аксональной регрессией, деградацией клеток и синапсов (см. рис. 3 на цв. вклейке).

Последний этап позволяет «расформировать» невосребованные нейронные ассоциации, повышая специфичность и эффективность каждой действующей нейрональной цепи в отдельности, особенно, в соответствии с концепцией D. Hebb [29], при обучении, основанном на повторении [1].

Стержневым компонентом нейропластичности является синапс, который представляет собой не статическое, а динамическое образование, являющееся главным действующим вектором функциональных изменений [23]. В соответствии с правилом D. Hebb [29], утверждающим, что в основе обучения и запоминания при повторении заданий лежит изменение синаптической активности одновременно задействованных нейронов, было показано, что при овладении моторным навыком посредством долговременной потенциации происходит активация горизонтальных связей в зоне М1, контралатеральной по отношению к тренируемой конечности [63]. При этом основу «гомеостатической» нейропластичности составляют механизмы синаптической стабилизации, реализуемые посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA) [38, 79]. В процессе обучения нейропластические изменения корковых рецептивных полей сопровождаются реорганизацией работы синапсов, что, предположительно, лежит в основе ремоделирования нейрональных сетей.

Ранние структурные преобразования (количество, размер и форма дендритов), возникающие через некоторое время после повреждения головного мозга, связаны, по всей вероятности, с синтезом новых белков, а также с действием ряда факторов роста и нейротрофинов [58]. Как отдельный механизм «гомеостатической» нейропластичности была выделена роль AMPA-рецепторов и интегринов в закреплении произошедших морфологических изменений [6, 9].

Установлено, что некоторые синапсы способны к регуляции собственной активности — явление, получившее название «метанейропластичность» [22], при этом повторная стимуляция пресинаптической мембраны способствует усилению (или уменьшению) влияния на постсинаптический нейрон [50]. Этот процесс позволяет осуществлять регулирование траффика сенсомоторной импульсации в нейрональных системах и объяснить такие феномены, как долговременная потенция и долговременная депрессия.

Долговременная потенция (ДП) — длительное повышение синаптической активности после кратковременной интенсивной стимуляции; в некоторых случаях такая стимуляция вызывает резкое усиление синаптической активности с последующим быстрым снижением до исходного уровня — этот механизм, который был обнаружен в гиппокампе и смоделирован также в зоне М1, играет важнейшую роль в обучении и запоминании [5];

Долговременная депрессия (ДД) — противоположный потенциации процесс, лежащий в основе когнитивных нарушений и дишиза при черепно-мозговых травмах и острых нарушениях мозгового кровообращения. Термин «дишиз» употребляется для описания процессов, лежащих в основе функциональных нарушений, происходящих непосредственно после повреждения головного мозга. Под ним подразумевается совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических

изменений структур, расположенных на отдалении от места локального поражения [19], последующее разрешение которых может быть этапом спонтанного восстановления [3].

В свете сказанного выше, нейропластичность можно представить, как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров. При этом одним из важнейших процессов, лежащих в основе оптимального моделирования нейрональных сетей, является синхронная активизация их определенных составляющих [42]. Например, для достижения значимой реорганизации структуры первичного коркового представительства слухового анализатора необходима абсолютная синхронность между временными параметрами переменной электростимуляции базальных ганглиев и звуковыми стимулами [37]. Более того, динамическая организация значимых зон с множеством представительств одной и той же функции в разных участках определенной области («функциональные излишки») позволяет компенсировать нарушение функции у пациентов при инсульте. Это происходит за счет феномена локальной гипервозбудимости, способствующей активизации соседних «запасных» участков [11, 48]. При обширных некротических очагах процесс восстановления функций лишь за счет активизации «запасных» регионов вряд ли будет достаточным. Поэтому возможно вовлечение других зон конкретной функциональной сети: во-первых, расположенных вокруг очага повреждения, а, во-вторых, отдаленных зон ипсилатерального полушария [62]. Вероятна также активизация функционально гомологичных структур противоположного полушария [6, 21]. В том случае, когда ишемический очаг захватывает множество значимых центров внутри функциональной сети, возможна активизация структур, изначально не связанных с данной конкретной функцией — перекрестно-модальная нейропластичность [41]. Так, пациенты с врожденной слепотой обладают повышенной слуховой пространственной ориентировкой вследствие дополнительной активизации участков зрительной коры при звуковой стимуляции [64, 65]. В то же время у пациентов с врожденной глухотой при раздражении зрительного анализатора активизируется слуховая зона коры [21, 38]. Как у слепых [71], так и у глухих [44, 68] больных отмечается повышенная тактильная чувствительность с возбуждением соответственно зрительной или слуховой коры при выполнении соматосенсорных заданий (см. рис. 4 на цв. вклейке). Была также выявлена тесная взаимосвязь между сенсорной депривацией и когнитивными функциями, возникающая, по всей вероятности, вследствие наличия обширных функциональных связей в головном мозге [54, 79]. Другим открытием, подтверждающим функционально адаптивную ценность сенсорного замещения, было выявление снижения тактильной чувствительности при транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) области зрительной коры у слепых пациентов, в то время как у здоровых такого феномена не отмечалось [3, 11, 12]. Подобные сведения могут помочь прогнозировать успех применения сенсорных имплантов: наименее эффективным будет использование кохлеарных имплантов у глухих пациентов с развитой перекрестно-модальной нейропластичностью [43], так как в этом случае возможен рекрутинг значительных участков слуховой коры в функциональные сети анализаторов другой модальности.

Одним из наиболее важных параметров рассмотренной мозаичной структуры являются ее временные характеристики. Многочисленные электрофизиологические исследования показали изменение активности изолированных нейронов сенсомоторной коры после обучения, а также изменения осцилляции нейрональной активности в этой же области при выполнении двигательных упражнений [72]. Наблюдаемые осцилляционные феномены могут отражать синхронную активность нейронов коры, а также, возможно, способствовать модификации нейрональных ансамблей, вовлеченных в двигательный акт посредством модуляции взаимоотношений между их временными параметрами [13]. Так, в основе речевых и когнитивных процессов лежат пространственно-временные взаимоотношения параллельно функционирующих корково-корковых и корково-подкорковых нейрональных сетей: в них происходит одновременная или же последовательная активизация мозаичных иерархически организованных областей, функциональная значимость которых крайне вариабельна и индивидуальна [51]. При выполнении функциональных нейровизуализационных исследований головного мозга в период обучения двигательным навыкам была выявлена активизация зон, расположенных в непосредственной близости от основной моторной области [8], — данный факт свидетельствует о рекрутинге прилежащих к двигательной коре участков и способствует облегчению процесса обучения. Подобный феномен может быть кратко- или долговременным. Эти наблюдения подтверждают более сложную роль первичной сенсомоторной области, чем просто контроль над движениями, а именно — обучение моторным навыкам, создание внутренних образов.

Стабильность работы корковых нейрональных сетей головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов. В нормальных условиях эти нейроны блокируют горизонтальные связи, в особенности между пирамидными клетками. Во время сенсорной депривации или обучения ингибирование поддается, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременных нейропластических изменений. Этому процессу также способствуют особенности таламо-корковых связей и механизмов, лежащих в основе быстрого изменения уровня возбудимости нейронов и синапсов при модуляции ГАМК-ингибирования [47]. Значительную роль в модуляции нейрональной активности играет нейроглия. Глиальные клетки способны обмениваться между собой информацией с помощью потока межклеточного кальция, щелевых контактов, а также химических мессенджеров. Более того, астроциты представляют собой важнейшие элементы нейро-сосудистого барьера, регулирующего энергетический метаболизм мозга. За счет высвобождения нейротрансмиттеров и других внеклеточных сигнальных молекул глия способна регулировать возбудимость нейронов, а также модулировать активность синаптической передачи в нейрональных сетях в целом (см. рис. 5 на цв. вклейке) [20]. В период развития головного мозга глиальные клетки играют одну из решающих ролей в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны в кору. При этом их строение претерпевает значительные изменения во время миграции, специализации и дегенерации нейронов. Иногда это происходит достаточно быстро

(в течение нескольких часов) как в физиологических условиях, так и при патологии [11, 14, 15].

Нейропластичность подразумевает также изменения активности вторичных структур сенсомоторной системы, таких как дополнительная моторная область, латеральная премоторная зона коры, поясная извилина, мозжечок, таламус, островковая и задняя парietальная зона коры. Изменения нейрональных связей в пределах всей функциональной сети также относятся к проявлениям нейропластичности — это было выявлено при оценке соотношения активности между отдаленными областями, регулируемыми сенсомоторную функцию [3].

Стратегическим резервом нейропластичности является нейрогенез, который происходит в области обонятельной луковицы [25], зубчатой борозды и даже в новой коре [26]. *In vitro* нейрогенез наблюдался при использовании полипотентных клеток-предшественниц, полученных из коры височной доли, гиппокампа и подкоркового белого вещества у человека, больного эпилепсией [57]. Эти новые нейроны посредством модуляции синаптических связей, возникновения новых контактов и формирования нейрональных сетей, возможно, играют определенную роль в ходе обучения и запоминания. В процессе посттравматической нейропластичности также возможен нейрогенез. После повреждения коры головного мозга у взрослых мышей *in situ* в области новой коры, где в обычных условиях не происходит нейрогенеза, образуются клетки-предшественницы нейронов [49]. Сотрудники Лундского университета [77] применили метод клеточного репрограммирования с целью превращения имплантированных в мозг крыс генетически модифицированных астроцитов и фибробластов в нейроны. Этим исследователям удалось добиться трансформации в нейроны и собственных глиальных клеток подопытных мышей. Таким образом, существует возможность использовать эндогенные полипотентные клетки-предшественницы *in situ* для заместительной терапии нейронов, поврежденных, например, при травме головного мозга [3, 28]. В соответствующих экспериментах на животных и *in vitro* был выявлен спрутинг аксонов и дендритов, а также неосинаптогенез [2, 27].

В настоящее время изучается влияние некоторых факторов на процесс нейропластичности. Речь идет о нейротрофинах, генной экспрессии [33], влиянии окружающей среды, стрессе и физической нагрузке [13, 33]. Их воздействие изучается, например, в случаях, когда при инсультах происходит повреждение не только первичных проекционных, но и унимодальных ассоциативных зон, способных компенсировать возникшие нарушения, возможна активизация гетеромодальных ассоциативных полей, таких как дорсолатеральный участок префронтальной или интрапариетальной коры [4, 10]. При этом в головном мозге не происходит фактического восстановления утраченных функций, а формируется когнитивная стратегия поведения по максимальной компенсации дефицитарного состояния [69]. Соответствующие морфологические изменения головного мозга можно обнаружить с помощью морфометрических методов исследования, таких как воксел-морфометрия. Они позволили установить, что размеры левой височной доли могут служить анатомическим маркером левополушарной специализации для языковых способностей [34]. Объем первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела

увеличен у музыкантов (см. рис. 6 на цв. вклейке) [74], величина медиально-височных структур может коррелировать со способностью узнавания лиц, а размер гиппокампа увеличен у таксистов, что, по мнению ряда исследователей, связано с развитием способности к пространственно-временному ориентированию [48].

Уплотнение белого вещества лобно-височного тракта обнаруживается в подавляющем большинстве у детей с левым доминантным полушарием, отвечающим за речь: это подтверждает факт этапного и асимметричного взросления в период детства [56]. В 1994 г. J. Ringo и соавт. [61] выдвинули теорию, объясняющую возникновение феномена латерализации функций в головном мозге человека. Она основывалась на том утверждении, что с увеличением массы головного мозга возрастает расстояние между участками коры больших полушарий противоположных сторон (в особенности, принимая во внимание тот факт, что межполушарные комиссуральные волокна имеют достаточно извитую траекторию). Таким образом, создается естественное ограничение, препятствующее межполушарному взаимодействию и способствующее латерализации определенных функций. В ходе других исследований [59] была выявлена пропорциональная речевой латерализации асимметрия между объемами белого вещества правого и левого полушарий у взрослых, что в соответствии с теорией J. Ringo и соавт. подтверждает наличие расширенных внутримушарных связей у людей с более латерализованными функциями.

Поскольку нейропластичность инициируется внешними и внутренними факторами, возможно определенное управление этим процессом. В частности, реабилитация больных после черепно-мозговой травмы или острого нарушения мозгового кровообращения, по своей сути представляющая повторное выполнение определенных заданий, позволяет стимулировать нейропластичность, что приводит в итоге к закреплению стереотипа одного движения и ингибированию другого.

С помощью методов функциональной нейровизуализации было установлено, что активация сенсомоторных областей коры головного мозга может быть вызвана наблюдением за каким-либо двигательным актом, его мысленным образом или пассивным выполнением какого-либо движения [45]. У пациентов после инсульта сеансы тренировки способны расширить область представительства определенных мышечных групп в зоне М1 коры головного мозга, при этом наблюдается четкая корреляция с увеличением силы и объема моторных навыков [32, 45]. Достаточно перспективным считается использование метода выполнения активных движений «с сопротивлением». Ежедневное 6-часовое проведение подобной процедуры расширяет границу моторной зоны коры. И наоборот, иммобилизация конечностей способна привести к уменьшению зоны ее коркового представительства [76].

Ограничивает применение перечисленных методов то обстоятельство, что до настоящего времени существуют противоречия относительно времени возможного начала проведения реабилитации после инсультов и травм головного мозга. Так, было показано, что активное назначение физиотерапевтических процедур в раннем периоде после травмы головного мозга прогностически ухудшает результат реабилитационных мероприятий [47].

Нет единого мнения и относительно лечения афазии. В ходе ряда исследований была показана эффективность

речевой терапии, в то время как по результатам других — существенного улучшения от нее получено не было, что, возможно, отражает различие в интенсивности тренировок [15]. Отмечается, что лечение афазии эффективно при занятиях как минимум 1 ч в день в течение 3 мес, при условии начала речевой терапии сразу же после эпизода церебрального инсульта (таким образом, минимум 90 ч занятий). При этом с помощью методов нейровизуализации, проведенных до и после курса занятий, было выявлено, что в коре головного мозга происходит структуризация речевой зоны, в особенности за счет реактивации зоны Брока и левой надкраевой извилины, а также возможна активизация областей правого недоминантного полушария [60]. В настоящее время для лечения афазии общепринята интенсивная индивидуальная речевая терапия, специфическим образом адаптированная для каждого афатического синдрома.

Изучение влияния фармакологических препаратов на восстановление моторных функций головного мозга после инсульта и травматического повреждения показало, что модуляция движения может быть достигнута при использовании веществ, влияющих на долговременную потенциацию — пароксетина, флуоксетина, нейромидина, лоразепама и др. Некоторые из вышеперечисленных препаратов, например нейромидин, за счет способности блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать холинэстеразу обладают уникальным свойством многоуровневой нейропротекции холинергических нейронов, что предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматной агрессией» во время оксидантного стресса. Кроме этого нейромидин, в отличие от других декарственных средств, за счет влияния на нервную проводимость позволяет повысить интенсивность сенсорной импульсации, что позволяет дополнительно активизировать афферентные системы.

Ряд нейровизуализационных исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показал эффективность некоторых препаратов, способствующих реактивации структур левого полушария, — амфетамина, бромкриптина и пирацетама в лечении речевых расстройств [3, 82].

ТМС вызывает активизацию или же наоборот торможение (в зависимости от частоты стимуляции) определенных зон коры головного мозга за счет долговременной потенциации (см. рис. 7 на цв. вклейке). ТМС способна быстро и на продолжительное время активизировать зону М1. Подобная потенциация облегчает процесс обучения моторным навыкам и проведение реабилитации в целом. И наоборот, у пациентов с дистонией по типу писчего спазма, например, повторная низкочастотная ТМС вызывает торможение зоны М1, что временно нормализует корковые представления мышц руки в этой области [2]. ТМС способна также модулировать высшие корковые функции — облегчать обучение, узнавание визуальных образов, улучшать память, аналоговое мышление и принятие решений, позволяя реорганизовать нейрональные сети посредством модуляции их связей, что может быть использовано для нейрокогнитивной реабилитации [67]. В некоторых работах [36] было предложено синхронизировать повторную ТМС и ритм биоэлектрической активности по ЭЭГ, в особенности относительно γ -волн, с целью усиления связей внутри функциональных сетей. Причем для усиления влияния на нейропластичность

ТМС можно совмещать с различными реабилитационными процедурами или же фармакологическими воздействиями. Напомним, что ТМС находит также свое применение в лечении достаточно разных патологических состояний (депрессия, острая и хроническая боль, эпилепсия, тики и обсессивно-компульсивные влечения при болезни Туретта).

Длительная электростимуляция центральной области коры головного мозга с применением экстрадуральных электродов применяется для модуляции нейрональных функциональных сетей, в особенности при двигательных нарушениях и хронической боли [10]. Высокочастотная электрическая стимуляция глубоко расположенных ядер серого вещества головного мозга способна восстанавливать функцию корково-подкорковых трактов, улучшать двигательную, когнитивную и поведенческую функции при болезни Паркинсона, дистонии, эссенциальном треморе. Длительная стимуляция глубинных структур головного мозга применяется также в случаях труднокурабельной кластерной головной боли, психических заболеваний, в частности компульсивно-обсессивных нарушений, а также при резистентной к лечению эпилепсии [11].

В недавних исследованиях [16] был доказан факт функционального перераспределения корковых полей после оперативных вмешательств на головном мозге, возникающего в результате активизации латентных внутрикортикальных связей. Этот процесс может носить длительный характер, приводя к ремоделированию функциональных связей в ипси- и контралатеральных гемисферах, что было установлено при проведении пре- и постоперационной МРТ головного мозга [40]. Подобная компенсаторная реструктуризация, затрагивающая сенсомоторную и когнитивную функции, была выявлена [4] при резекции первичных речевых, а также ассоциативных уни- и мультимодальных зон, например островковой зоны лобной доли, левой нижней фронтальной извилины, дорсолатеральной префронтальной коры или же задних височных областей.

Оперативные вмешательства запускают каскад компенсаторных механизмов, которые в итоге приводят к активизации латентных нейрональных сетей. Этот феномен лежит в основе проведения повторных хирургических операций, при которых становится возможным удаление больших объемов ткани без развития какого-либо значительного функционального дефицита. Например, известны случаи, когда пациентам в качестве первичного оперативного вмешательства выполнялась субтотальная резекция опухоли головного мозга, прорастающая в значимые проекционные центры коры. Через несколько лет опухоль рецидивировала, и производилась повторная операция с использованием интраоперационного функционального картирования, которое показывало четкую реструктуризацию значимых проекционных центров (сенсорные, моторные и речевые). Таким образом, после первичной операции происходила активизация латентных прилежащих участков, которые брали на себя функцию значимых зон. Это позволило в дальнейшем выполнить тотальное иссечение опухолевой ткани без развития выраженного функционального дефицита [17]. Использование нейропластического потенциала головного мозга позволяет оптимизировать объем хирургического вмешательства в нейроонкологии — например, при операциях на так называемых неоперабельных стратегически значимых зонах с сохра-

нением удовлетворительного качества жизни пациентов [4].

Успешная реализация нейропластичности возможна лишь при сохранности подкорковых связей. Исследование инсультов головного мозга показало, что при поражении белого вещества развивается стойкий функциональный дефицит [53]. Поэтому в случаях операций в пределах функционально значимых зон головного мозга представляется необходимым использование интраоперационной подкорковой стимуляции для предупреждения развития последующих осложнений, которые всегда возможны, несмотря на наличие достаточно высокого нейропластического потенциала.

Что касается трансплантации нервных клеток, то соответствующие исследования длительное время находились в фазе экспериментов на животных, но результаты некоторых недавних работ [7] позволяют допускать возможность их использования у людей. Примером в этом отношении служат данные об улучшении когнитивных и двигательных функций после трансплантации фетальных нейробластов полосатого ядра головного мозга при болезни Гентингтона. По результатам ПЭТ, это происходит за счет восстановления стриато-кортикальных связей. Также хорошие результаты были получены [6] после пересадки дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона, особенно в область скорлупы, при этом выраженность метаболических изменений коррелировала с количеством трансплантированной ткани. Более того, для лечения постинсультных двигательных расстройств, возникающих при поражении базальных ганглиев, предлагается использовать трансплантацию культивированных человеческих нейронов. Установлено [66], что улучшение двигательных функций в этом случае отмечается у половины пациентов, а по результатам ПЭТ выявляется корреляция между клиническими данными и степенью изменения регионально-го метаболизма глюкозы. Исследуется также возможность трансплантации плюрипотентных стволовых клеток, в том числе клеток-предшественниц гемопоэза, способных

в зависимости от условий дифференцироваться как в нейроны, так и в клетки глии. Использование стволовых клеток предпочтительно при опухолях головного мозга или после травматического повреждения [39]. Для оптимального применения трансплантации клеток необходима дополнительная стимуляция аксонального роста, ингибирование факторов, играющих негативную роль в процессе регенерации (главным образом формирование глиальных рубцов), а также модуляция иммунного ответа [35].

Таким образом, в основе современных представлений о пространственно-временном функционировании головного мозга лежит концепция нейропластичности, согласно которой нервная система представляется структурой, состоящей из интерактивно распределенных морфологически и функционально динамических глии-нейросинаптических сетей, способных к модуляции под воздействием внешних и внутренних стимулов. В состав каждой из них входят несколько стратегически важных или доминирующих центров, которые в зависимости от пространственно-временных связей формируют клинический симптомокомплекс или определяют поведенческие реакции. Стабилизация компенсаторно-восстановительного пространственно-временного контура биоэлектрической активности мозга осуществляется посредством гомеостатической нейропластичности, на базе которой развивается адаптивная нейропластичность.

Дальнейшее всестороннее изучение нейропластичности позволит управлять развитием нервной системы, интенсифицировать обучение и функциональное восстановление при повреждениях головного или спинного мозга. Знание же патофизиологических механизмов (на макро- и микроскопическом уровне), лежащих в основе нейропластичности, позволит оптимизировать научно обоснованные терапевтические подходы, направленные на увеличение продолжительности жизни, восстановление утраченных функций и улучшение качества жизни пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С.* Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. Психиатр и психофармакотер 2004; 6: 6: 312—314.
2. *Живодунов С.А.* Изменение нервной системы при травматических поражениях нервных стволов конечностей и сплетений (клин. эксперим. и морфол. исслед.): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: ВМедА 1988; 45—65.
3. *Одинак М.М.* Нарушения невральности проводимости при травматических невралгиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение). Воен.-мед журн 2008; 329: 2: 28—39.
4. *Araque A.* Dynamic signaling between astrocytes and neurons. Annu Rev Physiol 2001; 63: 795—813.
5. *Aroniadou V., Keller A.* Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro. Cereb Cortex 1995; 5: 353—362.
6. *Azari N.P., Seitz R.J.* Brain plasticity and recovery from stroke. American Scientist 2000; 88: 5: 426—431.
7. *Bachoud-Levi A., Remy P., Nguyen J. et al.* Motor and cognitive improvement in patients with Huntington disease patients. Brain 2004; 127: 65—72.
8. *Bischoff-Grethe A., Goedert K., Willingham D.* Neural substances of response-based sequence learning using fMRI. J Neurosci 1994; 14: 3775—3790.
9. *Calautti C.* Functional neuroimaging and recovery of function following brain damage in adults. Handbook of Neuropsychology 2003; 2nd Edition: 9: Elsevier: 122.
10. *Canavero S., Bonicalzi V.* Therapeutic extradural cortical stimulation for central and neuropathic pain: a review. Clin J Pain 2002; 18: 48—55.
11. *Chen R.* Nervous system reorganization following injury. Neuroscience 2002; 111: 761—773.
12. *Cohen L., Celnik P., Pascual-Leone A. et al.* Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. Nature 1997; 389: 180—183.
13. *Cotman C.V.* Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002; 25: 295—301.
14. *Dhandapani K.M.* Astrocytes and brain function: implications for reproduction. Exp Biol Med (Maywood) 2003; 253—260.
15. *Doesborgh S. et al.* Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2004; 35: 141—146.
16. *Duffau H.* Acute functional reorganization of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 506—513.
17. *Duffau H., Denzil D., Capelle L.* Long term reshaping of language, sensory and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 511—516.
18. *Farr T.D.* Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. Stroke 2003; 33: 1869—1875.
19. *Feeney D.M., Baron J.C.* Diaschisis. Stroke 1986; 17: 817—830.
20. *Fields R., Stevens-Graham B.* New insights into neuron-glia communication. Science 2002; 298: 556—562.
21. *Finney E., Fine I., Dobkines K.* Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. Nat Neurosci 2001; 2: 1171—1173.

22. *Fischer T. et al.* Metaplasticity at identified inhibitory synapses in aplysia. *Nature* 1997; 389: 860—865.
23. *Foeller E., Feldman D.* Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 89—95.
24. *Geyer S. et al.* Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 1996; 382: 805—807.
25. *Gould E., Gross C.* Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *J Neurosci* 2002; 22: 619—623.
26. *Gould E. et al.* Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 15: 548—552.
27. *GrandPre T. et al.* Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature* 2000; 403: 439—444.
28. *Johansen-Berg H.* Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 2002; 125: 2731—2742.
29. *Hebb D.* *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley 1949; 34—46.
30. *Hertz-Pannier L.* Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach. *J Neuroradiol* 1999; 26: 866—874.
31. *Hlustic P., Solodkin A., Gullapalli R. et al.* Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cereb Cortex* 2001; 11: 312—321.
32. *Johansson B.B.* Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke* 2000; 31: 223—230.
33. *Johanson B.B.* Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 73: 51—55.
34. *Josse G. et al.* Left planum temporale: an anatomical marker of left hemisphere specialization for language comprehension. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 18: 1—14.
35. *Cairns K., Finklestein S.* Growth factors and stem cells as treatment for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: Suppl 1: 135—142.
36. *Kaiser J. et al.* Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *NeuroImage* 2003; 20: 816—827.
37. *Kilgard M.P., Merzenich M.M.* Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science* 1998; 279: 1714—1718.
38. *Kolb B.* Brain plasticity and behaviour. *Current directions in psychological science* 2003; 12: 1: 1—5.
39. *Korbling M., Estrov Z.* Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept. *N Engl J Med* 2003; 349: 570—582.
40. *Krainik A., Duffau H., Capelle L. et al.* Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004; 62: 1323—1332.
41. *Kujala T., Alho K., Naatanen R.* Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 2000; 23: 115—120.
42. *Laubach M., Wessberg J., Nikolelis M.A.* Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task. *Nature* 2000; 97: 2259—2263.
43. *Lee D.S., Lee J.S., Oh S.H. et al.* Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 2001; 409: 149—50.
44. *Levanen S., Jousmaki V., Hary R.* Vibration-induced auditory-cortex activation in a congenitally deaf adult. *Curr Biol* 1998; 8: 869—872.
45. *Liepert J., Graef S., Uhde I. et al.* Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 321—326.
46. *Liu Y., Rouiller E.M.* Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999; 128: 149—159.
47. *Luppino G., Rizzolatti G.* The organization of the frontal motor cortex. *News Physiol Sci* 2000; 15: 219—224.
48. *Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al.* Navigation-related structural changes in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 4398—403.
49. *Magavi S., Macklis J.D.* Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000; 405: 951—955.
50. *Martin S., Grimwood.* Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 649—711.
51. *McClelland J., Rogers T.* The parallel distributed processing approach to semantic cognition. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 310—322.
52. *Merzenich M.* Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers and experience. *J Hand Ther* 1993; 6: 89—104.
53. *Neaser M. et al.* Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fsciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 1989; 112: 1—38.
54. *Neville H., Bavelier.* Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Prog Brain Res* 2002; 138: 177—78.
55. *Nudo R.J. et al.* Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791—1794.
56. *Paus T. et al.* Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 1999; 283: 1908—1911.
57. *Pincus D.V. et al.* In vitro neurogenesis by adult human epileptic temporal neocortex. *Clin Neurosurg* 1997; 44: 17—25.
58. *Poo M.* Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24—32.
59. *Pujol J. et al.* The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2002; 17: 670—679.
60. *Pulvermuller F. et al.* Constrained-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001; 32: 1621—1626.
61. *Ringo J.L. et al.* Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from inter-hemispheric conduction delay. *Cereb Cortex* 1994; 4: 331—343.
62. *Rijnjes M., Weiler C.* Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 109—122.
63. *Rioult-Pedotti M., Merzenich M.* Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533—536.
64. *Roder B. et al.* Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 930—936.
65. *Roder B. et al.* Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature* 1999; 400: 162—166.
66. *Rouiller B.* Transplantation for stroke. *Neurol Res* 2004; 26: 256—264.
67. *Rossi S., Rossini P.* TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 273—279.
68. *Rossini P.M.* Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas 'plastic' reorganization. *Brain Research Reviews* 2000; 33: 131—154.
69. *Rossini P., Dal Forno G.* Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004; 22: 656—664.
70. *Rouiller E.M. et al.* Dexterity in adult monkeys following unilateral lesions of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999; 10: 729—740.
71. *Sadato N. et al.* Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996; 380: 526—528.
72. *Salenius S., Hari R.* Synchronos cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 678—684.
73. *Sanes J., Donoghue J.* Plasticity and primary motory cortex. *Ann Rev Neurosci* 1998; 21: 141—186.
74. *Sluming V. et al.* Voxel-based morphometry reveals increased grey matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *NeuroImage* 2002; 17: 1613—1622.
75. *Spalding K.L. et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 6: 1219—1227.
76. *Sterr A. et al.* Longer versus shorter daily constrained-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1374—1377.
77. *Torper O. et al.* Generation of induced neurons via direct conversion in vivo. *PNAS* 2013; 110: 17: 7038—7043.
78. *Turrigano G., Nelson S.* Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Neurosci Rev* 2004; 5: 97—107.
79. *Ward N.S.* Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126: 11: 2476—2496.
80. *Xerri C.* Post-lesional plasticity of somatosensory cortex maps: a review. *C R Acad Sci III* 1998; 321: 135—151.
81. *Xerri C. et al.* Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2119—2148.
82. *Xerri C., Zennou-Azogui Y.* Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map of the primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience* 2003; 118: 161—177.