

Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции

С.А. ЖИВОЛУПОВ, И.Н. САМАРЦЕВ

Neuroplasticity: pathophysiological patterns and perspectives of therapeutic modulation

S.A. ZHIVOLUPOV, I.N. SAMARTSEV

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Ключевые слова: нейропластичность, аксон, синапс, проводимость.

Key words: neuroplasticity, axon, synapse, conductivity.

Длительное время в неврологии господствовало представление о «статичности» функциональной организации ЦНС, которое опиралось на анатомо-функциональную корреляцию, наблюдающуюся у пациентов с повреждением мозговой ткани [29]. Тем не менее положительные результаты лечения пациентов с обширными инсультами головного мозга корковой и подкорковой локализации заставили пересмотреть это представление. Для изучения механизмов, лежащих в основе этих компенсаторных феноменов, было проведено большое количество исследований — в начале *in vitro*, затем на животных, а с развитием методов нейровизуализации и на людях — так родилась концепция нейропластичности ЦНС [3, 5, 6, 19].

Нейрофизиологические основы нейропластичности

Нейропластичность представляет собой совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей [29], и играет решающую роль в процессах филогенеза и онтогенеза (при установлении новых синаптических связей, возникающих при обучении, а также при поддержании функционирования уже сформированных нейрональных сетей — первичная (естественная) нейропластичность) [30]; после повреждения структур нервной системы, в ходе восстановления утраченных функций — посттравматическая или постинсультная нейропластичность [78].

Более того, все эти динамические процессы должны быть сбалансированы для нормального функционирования организма в целом, формируя, таким образом, гомеостатическую нейропластичность [76].

Эксперименты на животных

Множество экспериментов, проведенных на животных за последние 20 лет, показали, что функциональная организация нейрональных структур коры головного моз-

га может быть подвержена модуляции в процессе обучения, а также при повреждениях периферической нервной системы (ПНС) или ЦНС [2].

Модуляция структуры соматосенсорных проекционных зон в коре головного мозга была изучена при периферической сенсорной депривации такой, как деафферентация при местной анестезии, пересечении или лигировании периферических нервов, ампутации конечностей [52]. При этом область коры головного мозга, соответствующая поврежденному кожному рецептивному полю, становилась восприимчивой для стимулов из прилежащих сенсорных участков. Таким образом, функциональная зона коры, прилежащая к депривированному корковому полю, расширялась за счет последней. В случае, когда подобный процесс является острым (происходит в течение минут), в его основе, по всей вероятности, лежит активация «молчащих» внутрикорковых связей. Указанная реорганизация может быть обратимой, ставя вопрос о ее адаптационной ценности; сохраняющейся в течение 1 ч или даже усиливающейся за счет процесса ремоделирования нейрональных структур в последующие месяцы [68]. Сходные изменения наблюдались также и в первичной моторной зоне коры головного мозга (M1) при повреждениях периферических нервов, когда происходило расширение корковых полей, прилежащих к соматотопической зоне, соответствующей поврежденной части тела [8, 73].

После повреждения коры головного мозга в области первичной проекционной соматосенсорной зоны происходит перераспределение утраченных корковых представительства как в близлежащие, так и в отдаленные корковые поля. Так, было установлено, что у обезьян после церебрального инсульта с захватом зоны 3b восстановление центральной проекции, соответствующей кончикам пальцев рук, имеющих большое значение в поведенческих реакциях, происходило в новом месте зоны 3b. Более того, у обезьян, которые приобрели в процессе тренировок опре-

деленные сенсомоторные навыки, было выявлено расширение коркового представительства пальцев рук за счет зоны 1, а также появление проекции кожной чувствительности в области кончиков пальцев в зоне 3а — в тех зонах, которые до этого момента отвечали лишь за проприоцептивные стимулы [79]. Эти данные подтверждают наличие постинсультной нейропластичности, которая моделируется в процессе реабилитации [6].

Сходные процессы наблюдались и при повреждении двигательных центров. Так, вскоре после формирования очага инсульта в зоне М1 коры головного мозга, отвечающей за кисть у обезьян, было выявлено появление моторного представительства этой кисти в коре головного мозга к центру от патологического очага в той зоне, в которой ранее была центральная моторная проекция области локтя и плеча [70]. Исключительная роль этого вновь образованного представительства была доказана путем его обратимой инактивации с использованием гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) агониста мусцимола, при этом возникало резкое угнетение целенаправленных движений в противоположной кисти; в ипсилатеральной же кисти изменений не наблюдалось [70]. Напротив, при инактивации премоторной зоны в обеих дополнительных моторных областях коры ипсилатерально повреждению не происходило какого-либо изменения паттерна движений. После формирования аналогичного очага в зоне М1 у взрослых обезьян ингибирование премоторной области коры на стороне поврежденного полушария способствовало угнетению восстановленного уровня движений в соответствующей кисти, наводя на мысль о том, что механизмы, лежащие в основе постинсультной нейропластичности, различны в зависимости от временных параметров [46].

Эксперименты на животных показали [55], что обучение двигательным навыкам в зависимости от его интенсивности способно расширить область коркового представительства задействованных мышц. Также было показано, что после повреждения зоны М1 ряд реабилитационных мероприятий, таких как выполнение активных движений «с сопротивлением», способны реорганизовать нейрональную структуру интактной коры, прилежащей к очагу, что, возможно, играет важную роль в восстановлении двигательных функций за счет активизации структур неповрежденной коры (феномен, получивший название «рекрутинг») [55].

Ряд исследований [80] по изучению возможности потенциации постинсультной нейропластичности показал очевидный нейропротекторный эффект длительного лечения пирацетамом.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нейропластичности

Для объяснения феномена нейропластичности было выдвинуто несколько гипотез, затрагивающих разные уровни организации нервной системы.

На ультраструктурном уровне процесс первичной (естественной) нейропластичности происходит на нескольких этапах развития организма: в период цито- и гистогенеза в ходе пролиферации и специализации дендритов и аксонов; в период клеточной миграции, дифференцировки и синаптогенеза; на этапе формирования окончательных нейрональных цепей, который сопровождается

апоптозом, аксональной регрессией, деградацией клеток и синапсов. Последний этап позволяет элиминировать избыточные нейронные ассоциации, повышая специфичность каждой нейрональной цепи в отдельности — особенно, в соответствии с концепцией D. Hebb [29], при обучении, основанном на повторении, — и усилить, таким образом, потенциал нейропластичности системы в целом [1].

Результаты недавних исследований [24] позволяют утверждать, что синапс представляет собой не статическое, а динамическое образование, нейропластический потенциал которого лежит в основе функциональных изменений на макроскопическом уровне. Установлено, что повторная стимуляция пресинаптической мембраны способствует усилению (или уменьшению) влияния на постсинаптический нейрон [50]. Этот процесс позволяет осуществлять динамический контроль над потоком информации в нейрональных системах и объяснить следующие феномены.

Долговременная потенциация — 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 — механизм, который был обнаружен в гиппокампе и смоделирован также в зоне М1 [5]. Долговременная депрессия — противоположный процесс, играющий важнейшую роль в обучении и запоминании.

Также установлено, что некоторые синапсы способны к регуляции своей собственной активности — явление, получившее название «метанейропластичность» [22].

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 обучении моторным навыкам посредством долговременной потенциации активизируются горизонтальные связи в зоне М1, контралатеральной по отношению к тренируемой конечности [63].

Выяснено, что основу гомеостатической нейропластичности, наиважнейшей в регуляции процесса пластичности, составляют механизмы синаптической стабилизации, особенно посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (АМРА) [29, 38, 77].

Нейропластичность можно представить как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров. При этом одним из важнейших параметров, 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].

Стабилизация работы корковых систем головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов. В нормальных условиях эти нейроны блокируют горизонтальные связи, осо-

бенно между пирамидными клетками. Однако во время сенсорной депривации или обучения ингибирование подавляется, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременных нейропластических изменений. Этому процессу также способствуют особенности таламо-кортикальных связей и механизмов, лежащих в основе быстрого изменения уровня возбудимости нейронов и синапсов при модуляции ГАМК-ингибирования [47].

Нейроглия играет одну из ведущих ролей в модуляции нейрональной активности. Глиальные клетки способны обмениваться между собой информацией с помощью потока межклеточного кальция, щелевых контактов, а также посредством химических мессенджеров.

Благодаря анатомическому расположению между синапсами и сосудами астроциты представляют собой важнейшее составляющее нейро-васкулярного барьера, регулирующего энергетический метаболизм. 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 [21].

В период развития головного мозга глиальные клетки играют одну из решающих ролей в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны в кору.

Существуют многочисленные модификации фенотипа нейронов и клеток глии.

При экспериментах на животных и *in vitro* на нейрональном уровне был выявлен спрутинг аксонов и дендритов, а также неосинаптогенез [2]. В процессе обучения нейропластические изменения корковых рецептивных полей сопровождаются реорганизацией работы синапсов, что предположительно лежит в основе ремоделирования нейрональных сетей. Морфологические изменения синаптических структур могут быть также вызваны повреждением головного мозга. Ранние структурные изменения (количество, размер и форма дендритов) были обнаружены через некоторое время после повреждения головного мозга, что связано по всей вероятности с синтезом новых протеинов, 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, 10].

Более того, выявлено, что аксоны способны к спонтанной регенерации и элонгации. Однако после повреждения некоторые молекулы, расположенные во внеклеточном пространстве или ассоциированные с миелином, могут ингибировать аксональный рост [28].

Глиальные клетки имеют выраженную изменчивость фенотипа. Их морфология претерпевает значительные изменения во время миграции, специализации и дегенерации нейронов. Таким образом, астроциты должны постоянно приспосабливаться к изменениям, происходящим в структуре вещества головного мозга. Было доказано, что размер глиальных клеток в значительной мере подвержен модификации, что происходит иногда достаточно быстро (в течение нескольких часов) как в норме, так и после повреждения [12, 15, 16].

Как было доказано, вопреки утверждению о том, что новые нейроны не способны образовываться в головном мозге взрослых млекопитающих, нейрогенез все-таки

происходит в области обонятельной луковицы [25], зубчатой борозды и даже в неокортексе [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, возможно, играют определенную роль в ходе обучения и запоминания, реализуемом посредством модуляции нейросинаптических связей, возникновения новых контактов и формирования нейрональных сетей. В процессе посттравматической нейропластичности также возможен нейрогенез. После повреждения коры головного мозга у взрослых мышей *in situ* в области неокортекса, где в обычных условиях нейрогенеза не происходит, образуются клетки-предшественницы нейронов [48]. Таким образом, существует возможность использовать эндогенные полипотентные клетки-предшественницы *in situ* для замещения нейронов, поврежденных при травме головного мозга [3, 34].

В настоящее время изучается совокупное влияние некоторых факторов таких, как нейротрофины, генная экспрессия [32], окружающая среда, стресс и упражнения [14] на процесс нейропластичности. Одним из результатов подобного влияния является изменение социального поведения человека, что также является объектом изучения ряда исследователей [32].

Ряд ультраструктурных процессов может привести к функциональной реорганизации головного мозга на *микроскопическом уровне*.

Термин «диашиз» 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 [20]. Последующее разрешение этого состояния может быть этапом спонтанного восстановления [3].

Динамическая организация значимых зон с множественным представлением одной и той же функции в разных участках определенной области («функциональные излишки») позволяет компенсировать состояние пациентов при инфарктах в значимых зонах головного мозга. Это происходит за счет феномена локальной гипервозбудимости, способствующей активизации соседних «запасных» участков [12, 49].

При обширных очагах процесс восстановления функций лишь за счет активизации «запасных» представительства будет недостаточным. Поэтому возможно вовлечение других зон конкретной функциональной сети как расположенных вокруг очага повреждения, так и отдаленных зон ипсилатерального полушария [61]. Также вероятна активизация функционально гомологичных структур противоположной гемисферы [6, 22].

В том случае, когда ишемический очаг захватывает множество значимых центров внутри функциональной сети, возможна активизация структур, изначально не связанных с данной конкретной функцией — перекрестномодальная нейропластичность [41]. Так, пациенты с врожденной слепотой обладают повышенной слуховой пространственной ориентировкой вследствие дополнительной активизации участков зрительной коры при зву-

ковой стимуляции [64, 65]. В то же время у пациентов с врожденной глухотой при раздражении зрительного анализатора активизируется слуховая зона коры [22, 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. Также была выявлена взаимосвязь между сенсорной депривацией и когнитивными функциями, возникающая по всей видимости, вследствие наличия обширных функциональных связей в головном мозге [54, 77]. Другим открытием, подтверждающим функционально адаптивную ценность сенсорного замещения, было выявление снижения тактильной чувствительности при транскраниальной магнитной стимуляции области зрительной коры у слепых пациентов, в то время как у нормально видящих волонтеров контрольной группы такого феномена не отмечалось [3, 12, 13].

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.

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, 11]. При этом в головном мозге не происходит фактического восстановления утраченных функций, а формируется когнитивная стратегия поведения по максимальной компенсации дефицитарного состояния [69].

Ультраструктурные изменения и нейрогенез приводят к макроскопическим *морфологическим изменениям* головного мозга, которые можно обнаружить с помощью морфометрических методов исследования, таких как, например, воксел-морфометрия.

Так, размеры левой височной доли могут служить анатомическим маркером левополушарной специализации для языковых способностей [35]. Объем первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела увеличен у музыкантов [74]. Величина медиально-височных структур может коррелировать со способностью узнавания лиц, а размер гиппокампа увеличен у таксистов, что, по мнению ряда исследователей [49], связано с развитием способности к пространственно-временному ориентированию.

Уплотнение белого вещества фронто-темпорального тракта обнаруживается у подавляющего большинства детей с доминантным левым полушарием, отвечающим за речь; это подтверждает факт этапного и асимметричного взросления в период детства [56]. В 1994 г. J. Ringo и соавт. [62] выдвинули теорию, объясняющую возникновение феномена латерализации функций в головном мозге человека. Она основывалась на 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 ряда исследований [59] была выявлена асимметрия между объемом белого вещества правого и левого полушарий у взрослых, причем пропорционально речевой латерализации. Это в соответствии с теорией J. Ringo и соавт. [62] подтверждает наличие расширенных внутримушарных связей у людей с более латерализованными функциями.

Естественная нейропластичность

Несмотря на представление о «статичности» соматотопической организации (гомункулус Пенфилда), недавние исследования на здоровых добровольцах показали, что существуют множественные представительства двигательных стереотипов, иерархическим образом организованные и перекрывающиеся друг друга в пределах первичной сенсомоторной области коры [31].

Область М1 разделена на 2 поля (переднее и заднее) в соответствии с анатомическими, нейрохимическими и функциональными критериями. Установлено, что заднее поле задействовано в большей степени при выполнении тонких движений [25]. 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 [12].

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] — факт, свидетельствующий о рекрутинге прилежащих к двигательной коре участков для облегчения процесса обучения. Подобный феномен может быть как кратковременным, так и долговременным. Эти наблюдения подтверждают роль первичной сенсомоторной области, более сложную по сравнению с простым контролем над движениями, а именно — обучение моторным навыкам, создание внутренних образов.

Наиболее важными параметрами 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 осцилляторные феномены могут отражать синхронную активность нейронов коры, а также, возможно, способствуют модификации нейрональных ансамблей, вовлеченных в двигательный акт посредством модуляции взаимоотношений между их временными параметрами [13].

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 париетальная зона коры. Из-

менения нейрональных связей в пределах всей функциональной сети также относятся к проявлениям нейропластичности, что было выявлено при оценке соотношения активности между отдаленными областями, регулирующими сенсомоторную функцию [3].

В соответствии с современными представлениями, 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].

Перспективы терапии

Реабилитация, по своей сути, представляет повторное выполнение определенных заданий, целью которых является стимуляция нейропластичности, что приводит в итоге к закреплению стереотипа одного движения и ингибированию другого.

С помощью методов функциональной нейровизуализации было показано, что активация сенсомоторных областей коры головного мозга может быть вызвана наблюдением за каким-либо двигательным актом, его мысленным образом или же пассивной тренировкой [45]. У пациентов после инсульта сеансы тренировки способны расширить область представительства двигательного стереотипа в зоне М1 коры головного мозга, при этом наблюдается корреляция с расширением объема движений [33, 45]. Достаточно перспективно 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 [75]. Тем не менее до настоящего времени существуют противоречия относительно времени начала проведения реабилитации. Так, было показано, что назначение физических упражнений в раннем периоде после травмы головного мозга прогностически ухудшает результат реабилитационных мероприятий [47].

Нет единого мнения и относительно лечения афазии. В ходе ряда исследований показана эффективность речевой терапии, в то время как по результатам других [16] — существенного улучшения от нее получено не было, что, возможно, отражает различие в интенсивности тренировок. Было выяснено, что лечение афазии эффективно при занятиях как минимум на протяжении 1 ч в день в течение 3 мес, при условии начала речевой терапии сразу же после манифестации инсульта (минимум 90 ч занятий «с сопротивлением»). При этом с помощью исследований [60] методами нейровизуализации, проведенных до и после курса занятий, было доказано, что происходит структуризация речевой зоны коры, в особенности за счет реактивации зоны Брока и левой надкраевой извилины, а также возможна активизация областей правого недоминантного полушария. В настоящее время для лечения афазии общепринята интенсивная индивидуальная речевая терапия, специфическим образом адаптированная для каждого афатического синдрома.

В ходе изучения влияния *фармакологических препаратов* на восстановление моторных функций головного мозга после инсульта и травматического повреждения было выяв-

лено, что модуляция движения может быть достигнута при использовании норэпинефрина, пароксетина, флуоксетина, нейромидина и лоразепама, т.е. веществ, влияющих на долговременную потенцию. 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.

Ряд нейровизуализационных исследований [3] с использованием томографии позитронно-эмиссионной (ПЭТ) показал эффективность применения амфетамина, бромокриптина и пираретама в лечении речевых расстройств, как препаратов, способствующих реактивации структур левого полушария.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — другой подход к модуляции нейропластичности. При ТМС происходит активизация или же наоборот торможение (в зависимости от частоты) определенных зон коры головного мозга, осуществляемая за счет стимулирования долговременной потенции. ТМС способна быстро и на продолжительное время активизировать зону М1. Подобная потенция облегчает процесс обучения моторным навыкам и реабилитации в целом. И наоборот, у пациентов, например с дистонией по типу писчего спазма, повторная низкочастотная ТМС вызывает торможение зоны М1, что временно нормализует корковое представительство руки в этой области [2].

ТМС способна также модулировать высшие корковые функции — облегчать обучение, узнавание визуальных образов, улучшать память, аналоговое мышление и принятие решений, т.е. позволяет реорганизовать нейрональные сети посредством модуляции их связей и может быть использована для нейрокогнитивной реабилитации [67]. В некоторых работах [36] было предложено синхронизировать повторную ТМС и ритм электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в особенности γ -волн, с целью усиления связей внутри функциональных сетей.

ТМС можно совмещать с разными реабилитационными процедурами или же применением фармакологических препаратов для потенции влияния на нейропластичность. ТМС находит также свое применение в лечении других нозологий: депрессии, острой и хронической боли, эпилепсии, тиков и обсессивно-компульсивных расстройств при болезни Туретта.

Применение длительной *электрической стимуляции головного мозга* было значительно усовершенствовано за последнее время, особенно в отношении проблемы лечения двигательных нарушений. Высокочастотная стимуляция глубокорасположенных ядер серого вещества головного мозга способна модулировать функцию корково-подкорковых трактов, улучшая двигательную, а также когнитивную и поведенческую функции при болезни Паркинсона, дистонии, эссенциальном треморе. Более того, стимуляция глубинных структур головного мозга применяется в случаях трудно курабельной кластерной головной боли, психиатрических заболеваний, в особенности компульсивно-обсессивных расстройств, а также при резистентной к лечению эпилепсии [12].

Длительная электростимуляция центральной области коры головного мозга с применением экстрадуральных электродов используется для модуляции нейрональных функциональных сетей, в особенности при двигательных нарушениях и хронической боли [11].

Хирургические операции на головном мозге обычно применяются в нейроонкологии и при резистентной к лечению эпилепсии. Они особенно оправданы при низкодифференцированных глиомах. В исследованиях последних лет [17] был доказан факт функционального перераспределения после оперативных вмешательств на головном мозге, возникающего как результат активизации латентных внутрикорковых связей. Этот процесс может носить длительный характер, приводя к ремоделированию функциональных связей в ипсилотерминальных гемисферах, что выявлено при проведении пре- и постоперационных МРТ-исследований головного мозга [40]. Подобная компенсаторная реструктуризация, затрагивающая сенсомоторную и когнитивную функции, была обнаружена 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 [4].

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, некоторым пациентам в качестве первичного оперативного вмешательства была выполнена субтотальная резекция опухоли головного мозга, прорастающей в значимые проекционные центры коры. Несколько лет спустя опухоль рецидивировала и была произведена повторная операция с использованием интраоперационного функционального картирования, которое показало четкую реструктуризацию значимых проекционных центров (сенсорных, моторных и речевых). Таким образом, после первичной операции произошла активизация латентных прилежащих участков, которые взяли на себя функции заинтересованных зон. Это позволило в дальнейшем выполнить тотальное иссечение опухолевой ткани без развития выраженного функционального дефицита [18].

Использование нейропластического потенциала головного мозга позволяет оптимизировать объем хирургического вмешательства в нейроонкологии, например при операциях на так называемых «неоперабельных стратегически значимых зонах» с сохранением удовлетворительного качества жизни пациентов [4].

Тем не менее использование нейропластичности возможно лишь при сохранности подкорковых связей. Исследования, у перенесших инсульт больных показали, что при поражении белого вещества развивается стойкий функциональный дефицит [53]. Поэтому в случаях операций в пределах значимых зон головного мозга представляется необходимым использование интраоперационной подкорковой стимуляции для предупреждения развития последующих осложнений, которые всегда возможны, несмотря на наличие нейропластического потенциала.

Несмотря на то что исследования по *трансплантации клеток* находились длительное время в фазе экспериментов на животных, результаты недавних работ позволяют использовать их и применительно к людям. Лучшим примером служит улучшение когнитивной и двигательной функции после трансплантации фетальных нейробластов полосатого ядра головного мозга при болезни Гентингтона, реализующееся по результатам ПЭТ за счет восстановления стриато-корковых связей [7]. Также хорошие результаты были получены после

пересадки дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона, особенно в область скорлупы, при этом выраженность метаболических изменений коррелировала с количеством трансплантированной ткани [6].

Для лечения постинсультных двигательных расстройств, возникающих при поражении базальных ганглиев, предлагается использовать трансплантацию культивированных человеческих нейронов. Установлено, что улучшение двигательной функции в этом случае отмечается у половины пациентов, а по результатам ПЭТ выявляется корреляция между клиническими данными и степенью изменения регионального метаболизма глюкозы [66].

Исследуется 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 более предпочтительно при опухолях головного мозга или же после его травматического повреждения [39]. Считается, что 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 [9].

Сопряжение мозг-компьютер (СМК) основано на саморегуляции ЭЭГ-активности, которая может быть зарегистрирована над волосистой частью головы, а также же с помощью электрода, имплантированного в зону М1 или в подкорковые структуры головного мозга; саморегуляции уровня оксигенации крови, регистрируемого с помощью функциональной МРТ в режиме реального времени. Целью СМК является управление движениями курсора или же нейропротезным устройством, выбор букв или символов на дисплее компьютера. СМК осуществляется за счет преобразования электрофизиологических или же гемодинамических данных в сигналы, которыми можно контролировать внешние устройства, в идеале с визуальной, проприоцептивной или же аудиальной обратной связью [10].

Такие устройства позволяют в той или иной степени восстановить возможность общения у парализованных пациентов, в особенности при синдроме «запертого человека».

В заключение следует сказать, что за прошедшие годы концепция пространственно-временного функционирования головного мозга претерпела значительные изменения. В настоящее время головной мозг представляется структурой, состоящей из интерактивно распределенных морфологически и функционально динамических глио-нейро-синаптических сетей, способных к модуляции под воздействием внешних стимулов. В состав каждой из них входят несколько стратегически важных или модулирующих центров, которые в зависимости от собственных пространственно-временных связей определяют поведенческие реакции. Стабилизация всей системы осуществляется посредством гомеостатической нейропластичности.

Дальнейшее изучение этого феномена позволит управлять нейропластическим потенциалом головного мозга и, таким образом, осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении. Знание патофизиологических механизмов на макро- и микроскопическом уровне, лежащих в основе нейропластичности, позволяет совершенствовать терапевтические подходы к восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С.* Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. Психиатр и психофармакотер 2004;6:312—314.
2. *Живолупов С.А.* Травматические поражения нервных стволов конечностей и сплетений (клинические экспериментальные и морфологические исследования): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: ВМедА 2000;45—65.
3. *Одинак М.М., Живолупов С.А., Федоров К.В., Лифшиц М.Ю.* Нарушения невральной проводимости при травматических невропатиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение). Воен-мед журн 2008;329:2:28—39.
4. *Araque A., Carmignoto G.* Dynamic signaling between astrocytes and neurons. Ann 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.* Brainplasticity and recovery from stroke. Am Sci 2000;88:5:426—431.
7. *Bachoud-Levi A., Remy P., Nguen 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. *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.
10. *Calautti C., Warburton E.A., Baron J.C.* Functional neuroimaging and recovery of function following brain damage in adults 2nd Ed. . Handbook Neuropsychol 2003;9:122.
11. *Canavero S., Bonicalzi V.* Therapeutic extradural cortical stimulation for central and neuropathic pain: a review. Clin J Pain 2002;18:48—55.
12. *Chen R., Cohen G.* Nervous system reorganization following injury. Neuroscience 2002;111:4:761—773.
13. *Cohen L., Celnik P., Pascual-Leone A. et al.* Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. Nature 1997;389:180—183.
14. *Cotman C.V.* Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002;25:295—301.
15. *Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W.* Astrocytes and brain function: implications for reproduction. Exp Biol Med (Maywood) 2003;253—260.
16. *Doesborgh S., van de Sandt-Koenderman M., Dippel D. 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.
17. *Duffau H.* Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2001;70:506—513.
18. *Duffau H., Denvil 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 Psychiatr 2002;72:511—516.
19. *Farr T.D., Whishaw I.Q.* Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. Stroke 2003;33:1869—1875.
20. *Feeney D.M., Baron J.C.* Diaschisis. Stroke 1986;17:817—830.
21. *Fields R., Stevens-Graham B.* New insights into neuron-glia communication. Science 2002;298:556—562.
22. *Finney E., Fine I., Dobkines K.* Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. Natl Neurosci 2001;2:1171—1173.
23. *Fischer T., Blazis D. et al.* Metaplasticity at identified inhibitory synapses in aplysia. Nature 1997;389:860—865.
24. *Foeller E., Feldman D.* Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. Curr Opin Neurobiol 2004;14:89—95.
25. *Geyer S., Ledberg A., Schleicher A. et al.* Two different areas within the primary motor cortex of man. Nature 1996;382:805—807.
26. *Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S. et al.* Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science 1999;15:548—552.
27. *Gould E., Gross C.* Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. J Neurosci 2002;22:619—623.
28. *GrandPre T., Nakamura F., Vartanian T. et al.* Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. Nature 2000;403:439—444.
29. *Hebb D.* The Organization of Behaviour. New York: Wiley 1949.
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. *Johanson B.B.* Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. Acta Neurochir (Wien) 1999;73:Suppl:51—55.
33. *Johansson B.B.* Brain plasticity and stroke rehabilitation. Stroke 2000;31:223—230.
34. *Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C.* Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. Brain 2002;125:12:2731—2742.
35. *Josse G., Mazoyer B., Crivello F. et al.* Left planum temporale: an anatomical marker of left hemisphere specialization for language comprehension. Brain Res Cogn Brain Res 2003;18:1—14.
36. *Kaiser J., Ripper B., Birbaumer N. 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., Gibb R., Robinson T.E.* Brain plasticity and behaviour. In: Psychological Science. Curr Direct 2003;12:1—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—150.
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. *Magavi S.S., Macklis J.D.* Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. Nature 2000;405:951—955.
49. *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—4403.
50. *Martin S., Grimwood.* Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Ann 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., Palumbo C., Helm-Estabrooks N. 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—178.
55. *Nudo R.J., Wise B. et al.* Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 1996;272:1791—1794.
56. *Paus T., Zijdenbos A., Worsley K. et al.* Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. Science 1999;283:1908—1911.
57. *Pincus D.V., Harrison-Restelli C., Barry J. 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., Lopez-Zala A., Deus J. et al. The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2002;17:670—679.
60. Pulvermuller F., Neiningen B., Elbert T. et al. Constrained-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621—1626.
61. Rijntjes M., Weiler C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002;66:109—122.
62. Ringo J.L., Doty R.W., Demeter S. et al. Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from inter-hemispheric conduction delay. *Cereb Cortex* 1994;4:331—343.
63. Rioult-Pedotti M., Merzenich M. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000;290:533—536.
64. Roder B., Teder-Salejari W., Sterr A. et al. Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature* 1999;400:162—166.
65. Roder B., Stock O., Bien S. et al. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci* 2002;16:930—936.
66. Roitberg 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., Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorymotor areas «plastic» reorganisation. *Brain Res Rev* 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., Yu X.H., Moret V. 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., Pascual-Leone A., Grafman J. 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., Barrick T., Howard M. 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. Sterr A., Elbert T., Berthold I. et al. Longer versus shorter daily constrained-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1374—1377.
76. Turrigano G., Nelson S. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Natl Neurosci Rev* 2004;5:97—107.
77. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:11:2476—2496.
78. Xerri C. Post-lesional plasticity of somatosensory cortex maps: a review. *C R Acad Sci* 1998;321:135—151.
79. Xerri C., Merzenich M., Jenkinson et al. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* 1998;79:2119—2148.
80. 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.