

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской неврологии

Е.К. Филипович, Е.Н. Ивашина

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.8-003.9(075.9)

ББК 56.12я73

Ф 53

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

Авторы:

Филипович Е.К. доцент кафедры детской неврологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Ивашина Е.Н., доцент кафедры детской неврологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Девялтовская М.Г., заведующий лабораторией проблем здоровья детей и подростков ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», доктор медицинских наук, доцент
Кафедра нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Филипович, Е.К.

Ф 53

Нейропластичность: учеб.-метод. пособие /Е.К. Филипович, Е.Н. Ивашина. – Минск : БелМАПО, 2020 – 39 с.
ISBN 978-985-584-478-6

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам пластичности нервной системы. Подробно рассмотрены основные механизмы нейропластичности в норме и при патологии, отдельно обсуждены возрастные аспекты. Приведенная информация изложена на основании литературных сведений в сопоставлении с собственными данными по освещаемому вопросу.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии») «Общая врачебная практика» (дисциплина «Оказание медицинской помощи в области неврологии и психиатрии»), «Педиатрия» (дисциплина «Неврология детского возраста»), а также повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей-психиатров, сотрудников центров раннего вмешательства.

УДК 616.8-003.9(075.9)
ББК 56.12я73

ISBN 978-985-584-478-6

© Филипович Е.К., Ивашина Е.Н., 2020
© Оформление БелМАПО, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА | 5 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ | 6 |
| ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ | 12 |
| ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ | 25 |
| ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА | 27 |
| ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ПЛАСТИЧНОСТИ | 30 |
| РОЛЬ ОБУЧЕНИЯ И ОБРАЗОВАНИЯ | 32 |
| НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ | 33 |
| ПОВЫШЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ | 35 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 36 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 38 |

"Самое главное, сильное и всепоглощающее впечатление, полученное при изучении высшей нервной деятельности... — это ее невероятная пластичность, ее колоссальные возможности: ничто не остается неизменным, неизблемым; и все всегда достижимо, все может быть изменено к лучшему, были бы только созданы соответствующие условия".

И. П. Павлов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема пластичности является одним из интенсивно развивающихся направлений медицинской науки. Компенсаторные процессы, как ведущий фактор адаптации организма на повреждение, присущи различным органам и тканям, но наиболее выражены в нервной системе и рассматриваются как пластичность нервной системы (нейропластичность). Нейропластичность играет важную роль в процессах нормального развития мозга и, в качестве адаптивного механизма, в случае повреждения мозга для компенсации потерянной функции и/или для усиления сохранившихся функций. В настоящее время получен обширный клинический и экспериментальный материал о включении нейропластичности при поражении центральной и периферической нервной системы в процессе восстановления функций. Изучены механизмы пластичности на молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом уровнях центральной нервной системы (ЦНС).

Ранее считалось, что при рождении имеющиеся миллиарды нейронов постепенно отмирают с возрастом, а новые клетки никогда не возникают. На самом деле человек рождается и умирает с наличием миллионов стволовых клеток в мозге, способных преобразовываться в нейроны в течение всей жизни. Пластичность позволяет нервной системе улучшать когнитивные способности даже во взрослом возрасте, восстанавливаться после серьезных повреждений и решать достаточно сложные задачи. Знание физиологических и патологических механизмов, лежащих в основе нейропластичности, открывает врачу широкие терапевтические перспективы по компенсации и восстановлению пациентом функций, утраченных вследствие заболеваний и травм нервной системы, а также по улучшению качества жизни пациентов.

Однако, нейропластичность имеет не только положительные стороны, она, наделяя наш мозг большими возможностями, делает его более уязвимым к внешним влияниям. Нейропластичность способна формировать как более гибкое, так и ригидное поведение — феномен «пластического парадокса». Однажды произошедшие в мозговых структурах пластические изменения в результате своего закрепления могут затормозить или помешать компенсаторным процессам. Лишь понимание как позитивного, так и негативного влияния пластичности на мозг позволит в полной мере осознать пределы возможностей человека.

ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА

До 70-х годов XX века существовали представления о статичности мозга после определенного периода взросления. На протяжении 400 лет классическая медицина базировалась на законах неизменности функционирования мозга. Считалось, что после окончания детского возраста клетки мозга теряют способность к дальнейшему развитию, повреждаются или погибают, после чего их восстановление невозможно. Прежде полагали, что в случае повреждения какого-либо из участков мозга не существует механизмов изменения его структуры и восстановления функционирования.

На неизменность функционально-анатомических особенностей ЦНС и её неспособность к регенерации еще в 1928 году указывал известный испанский нейрофизиолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль (Santiago Ramon y Cajal).

Идея «пластичности» мозга впервые была предложена американским психологом и философом У.Джеймсом в 1890 году, но она получила развитие лишь через 50 лет. В дальнейшем понятие пластичности нервной системы развил А. Бете (1934), осуществивший операцию по сшиванию части сухожилия сгибателя кисти с периферическим концом парализованного разгибателя пальцев, придав двум частям одной расщеплённой мышцы, обычно функционирующей как единое целое, два антагонистических назначения. Пластичность нервной системы автор объяснил её приспособляемостью к новым условиям за счёт изменения периферической афферентации. В 1940-х годах доктор наук, физик и дзюдоист М. Фельденкрайз обосновал существование пластичности мозга на примере восстановления движений у лиц, перенесших травмы и у маленьких детей, осваивающих двигательные навыки (метод Фельденкрайза). Он утверждал, что последовательные двигательные акты могут изменить функционирование мозга. Эта концепция в конце 1970-х годов была подтверждена нейрофизиологом П. Бак-и Ритом, который доказал, что мозг способен замещать одну исчезнувшую функцию другой на примере собственного отца, перенесшего инсульт с гемипарезом и нарушением речи, полностью восстановившегося в 68 лет, способного жить полноценной жизнью и даже заниматься альпинизмом.

Термин «нейропластичность» впервые был введен польским нейрофизиологом Е. Конорским (J. Konorski) в 1948 году в работе «Интегративная деятельность мозга» указавшим на феномен синаптического прунинга как постоянного процесса разрушения и созидания. Он впервые заявил о том, что изменение и приспособление нервной системы к различным

условиям происходит за счет гибкости нейронных связей, не только в детстве, но и в течение всей жизни. Синаптический прунинг («нейрональный прунинг», англ. Synaptic pruning) – сокращение числа синапсов или нейронов для повышения эффективности нейросети, удаления избыточных связей. Избыточная и часто ненужная сигнализация с разных сторон добавляет много «шума» и «отвлекает» головной мозг от конкретной задачи или комплекса задач.

В последние десятилетия представления о нейрофункциональных особенностях деятельности ЦНС стремительно меняются.

Вначале использование слова «нейропластичность» порицалось как придуманное понятие. Тем не менее, ученые продолжали настаивать на своем, постепенно опровергая теорию неменяющегося мозга. Было доказано, что задатки, присущие нам от рождения, не всегда остаются неизменными. Поврежденный мозг может осуществить собственную реорганизацию в случае нарушения функционирования одного из его участков путем возмещения погибших клеток. Оказалось, что многие «схемы» работы мозга и даже основные рефлексy, считавшиеся постоянными, таковыми не являются. Эта способность осуществляется посредством функциональных и микроструктурных изменений в мозговой ткани, например, изменения уровня нейротрансмиттеров или образования новых ассоциативных связей. Один из исследователей даже обнаружил, что мышление, обучение и активные действия способны «включать» или «выключать» те или иные наши гены. Этот последний факт, несомненно, можно считать одним из выдающихся открытий двадцатого века.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

«Нейро» означает «нейрон», «пластичность» – гибкость, способность изменяться.

Нейропластичность – способность нервной ткани изменять свою структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов (Е.И. Гусев, П.Р. Камчатнов, 2004).

Под пластичностью понимают любые изменения эффективности или направленности связей между нервными клетками, превышающие по длительности обычные синаптические или импульсные процессы (Костюк П.Г., 1972).

Все органы и ткани, отвечая на вызовы окружающего мира, бесконечно варьируют свою активность и характер функционирования, а затем, реагируя на хронические изменения уровня активности, обеспечивают уже

долговременные изменения структуры, функции и обмена веществ (А.И. Григорьев, Б.С. Шенкман, 2008). В связи с тем, что пластические изменения в различной форме осуществляются и совершенствуются во всех клетках и тканях организма пластичность является универсальным общебиологическим процессом, направленным на сохранение жизни на земле в условиях изменяющейся внешней среды (Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский, 2009).

В физиологической терминологии различают понятия «пластичность функций» и «пластичность функциональной системы» (О.Г. Газенко, 1987). Первое трактуется как способность клеток, органов и тканей изменять в определенных пределах свою деятельность при изменении условий окружающей среды, а также в результате развития компенсаторно-восстановительных процессов. В свою очередь, пластичность функциональной системы – это изменчивость способов и механизмов достижения полезного приспособительного результата функциональной системы. Если результат функциональной системы обладает специфичностью и консерватизмом, то другие элементы функциональной системы пластичны и могут взаимозаменять друг друга (например, регуляция рН крови может происходить за счет буферных систем крови, или изменения дыхания, а также за счет процесса выделения в почках) (О.Г. Газенко, 1987).

Процессы пластичности могут закрепляться как биологически полезные, так и патологические изменения (Е.Ю. Андриянова, 2006). Таким образом по своей биологической сущности различают физиологическую (полезную) и патологическую пластичность. Под физиологической пластичностью понимают адекватное реагирование на действие раздражителей, способствующее закреплению в памяти изменений, необходимых для развития нервной системы. Патологическая пластичность проявляется включением механизмов нейропластичности усугубляющих имеющиеся церебральные расстройства или способствующих возникновению новых нарушений. Под влиянием патологической пластичности повышается активность патологических функциональных систем, с развитием резистентности к различным, в том числе, медикаментозным воздействиям. Патологические эффекты нейропластичности в эксперименте и клинике детально изучены Г.Н. Крыжановским (1974; 1997; 2001; 2002).

Пластичность включает три категории:

- способность к эволюционным изменениям органов и тканей;
- способность к обучению, то есть к развитию деятельности разумного типа,
- способность к компенсации нарушенных функций после повреждения системы.

Понятие «пластичность» тесно связано с понятием «реактивность», характеризующим свойство любой системы организма отвечать специфической или неспецифической реакцией на внешние воздействия (Н.А. Чухарева, 2007). В работе Е.Л. Доведовой и Л.М. Герштейн (2008) на основании многолетних комплексных исследований обобщены материалы, подтверждающие существование структурно-функциональной нейрохимической пластичности мозга, возможность использования биологически активных веществ для стимуляции компенсаторно-восстановительных и адаптационных процессов ЦНС.

Мозг – это пластичное образование. Существует множество доказательств того, что мозг взрослого человека способен преобразовываться на протяжении всей жизни: изменять структуру, свою функцию, реагируя на всевозможные стимулы среды. Мы все способны учиться и меняться, изменяя свой мозг. Если нам когда-то приходилось отказываться от вредных привычек или менять свое мнение, то в своем мозге мы проложили «новые пути», то есть у нас был опыт нейропластичности.

Пластичностью обладают все нервные клетки, но наиболее высокий потенциал нейропластичности имеет кора головного мозга в связи с локализацией в ней различных в функциональном отношении клеток и наличием многочисленных их связей, что проявляется в механизмах обучения, памяти, восстановления поврежденного мозга. Установлено, что изменения окружающей среды могут влиять на поведение и познавательную способность через видоизменение связей между нейронами, и даже путем нейрогенеза в гиппокампе и в других областях мозга, включая мозжечок (Pontietal., 2008). Нейропластичность характерна для многих морфологических структур, в том числе нейронов, глии и сосудистых элементов. К числу процессов компенсации следует отнести и сложные пластические перестройки функциональных свойств отдельных нейронов в областях мозга, не попавших в сферу действия повреждающего фактора.

Выделяют три фундаментальных процесса, постоянно протекающие в нервной системе:

- нейротрофика,
- нейропротекция,
- нейропластичность.

В последние годы к ним относят и нейрогенез.

1. Нейротрофика – естественный процесс, подразумевающий постоянство правильной экспрессии ДНК и сохранение нормального фенотипа клетки.

2. Нейропротекция – комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам.

3. Нейропластичность – постоянная адаптация клетки к новым функциональным условиям. Некоторые авторы предполагают наличие способности головного мозга изменять существующие структуры в ответ на внешний стимул (включая обучение, приобретенный опыт или повреждение).

4. Нейрогенез – формирование из стволовых клеток новых клеток нервной ткани (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов). Конечным назначением нейрогенеза является образование новых нейронов.

Первое сообщение о нейрогенезе принадлежит Ж. Олтману (J. Altman, 1962), впервые обнаружившему делящиеся клетки в гиппокампе и зрительном бугре взрослых грызунов. Позднее эти участки были названы «нейрогенными» регионами мозга. Спустя двадцать лет нейрогенез был выявлен в головном мозге птиц. В конце 1980-х годов нейрогенез был также обнаружен у взрослых амфибий.

В дальнейшем появились публикации о нейрогенезе и в других регионах мозга – в миндалинах, спинном мозге и черной субстанции. Плотность распределения нейрональных клеток-предшественников связана с определенной зоной мозга, а степень выраженности нейрогенеза в конкретной зоне мозга зависит от функционального состояния микроокружения. При пересадке клеток-предшественников в нейрогенные регионы происходит их дифференцировка в нейроны данного региона.

А если клетки-предшественники имплантируются вне нейрогенных областей, то дифференцировка заканчивается образованием только глиальных элементов. Понятие «тканевые стволовые клетки» широко используется в различных областях медицины и предполагает наличие в ткани клеток, способных к самовоспроизведению, для которых присущи три основных признака:

- способность стволовых клеток к пролиферации;

- способность стволовых клеток к дифференцировке, т. е. формирование структурно и функционально зрелых клеток, через промежуточные формы;
- способность стволовых клеток и их производных к миграции.

Процесс нейрогенеза у взрослых включает длинную «цепочку» последовательных событий, которая начинается с деления клеток-предшественников и заканчивается образованием зрелых нейронов и глиальных клеток. Клетки-предшественники нейроцитов обладают высокой подвижностью, они устойчивы к кислородному голоданию, характеризуются пролиферативной активностью и способны дифференцироваться в зрелые клетки. Популяция клеток-предшественников нейроцитов у взрослых является неоднородной, что еще раз подтверждает пластические возможности ткани головного мозга в постнатальном периоде.

Обсуждаемые фундаментальные биологические процессы не имеют четко выраженных границ, их механизмы сходны и взаимосвязаны, протекают под генетическим контролем. Они формируют эндогенную защитную активность, призванную противостоять патофизиологическим процессам.

Головной мозг имеет сложную многокомпонентную структуру, включающую разнообразные типы клеток, имеющих определенную специализацию и локализацию, связанных друг с другом энергетически, анатомически и функционально. Пластичность с одной обеспечивает адаптивные изменения его структуры и функционирования для выживания. С другой стороны, способствует появлению новых и ремоделированию имеющихся функциональных связей и возможностей человека. Все эти динамические процессы должны быть сбалансированы для нормального функционирования организма в целом, формируя, таким образом, «гомеостатическую нейропластичность».

Нейропластичность играет решающую роль:

- в процессе филогенеза;
- в процессе онтогенеза – при установлении новых синаптических связей, возникающих при обучении, а также при поддержании функционирования уже сформированных нейрональных сетей: т.н. «естественная нейропластичность»;
- после повреждения структур периферической или центральной нервной системы, в ходе восстановления утраченных функций: т.н. «посттравматическая/постинсультная нейропластичность».

Для объяснения феномена нейропластичности было выдвинуто несколько гипотез, как на ультраструктурной, так и на нейрофизиологической основе.

Восстановление нервной ткани при неврологических заболеваниях – многократный длительный процесс, состоящий из одновременно протекающих нейробиологических процессов, таких как нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез. Восстановление нервной ткани является положительным клиническим исходом и характеризуется быстрыми функциональными и отсроченными структурными эффектами. Реализация быстрых и отсроченных эффектов приводит к двум типам изменений: восстановлению и замещению.

- Восстановление – внутренний процесс, протекающий с вовлечением биохимических и генетических механизмов и проявляющийся снижением отека, абсорбцией гемма, восстановлением аксонального транспорта и ионного тока.
- Процесс замещения сопряжен с наличием такого внешнего стимула, как тренировка, под действием которого путем обучения реализуются механизмы приобретенной пластичности.

Компенсация – процесс, призванный корректировать поврежденные навыки пациента под его потребности и потребности окружающей среды.

До сих пор не выявлено ни одной патологии, протекающей без нарушений механизмов нейротрофики или нейропротекции. Развитию патологий способствует также нарушение как положительной, так и отрицательной регуляции процессов нейропластичности. В частности, нарушение отрицательной регуляции затрудняет процессы восстановления ткани, положительной – способствует возникновению многих нейропатологических процессов, включая нейропатическую боль, рассеянный склероз, двигательные нарушения, шум в ушах и т. д. Вышеизложенное справедливо и для процессов нейрогенеза: нарушение отрицательной регуляции приводит, в частности, к развитию болезни Альцгеймера, а нарушения положительной регуляции олигодендрогенеза и астрогенеза, помимо затрудненной регенерации ткани, – нейропролиферативных заболеваний.

По своей биологической значимости различают физиологическую (полезную) и патологическую пластичность. Рассмотрим отдельно каждую из них.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

В настоящее время нервная система представляется как структура, состоящая из динамических глио-нейро-синаптических сетей, способных к морфологической и функциональной модуляции под воздействием внешних стимулов. Нейропластичность может реализовываться на молекулярном, синаптическом, нейронном и мультимодульном уровнях (отдел мозга или мозг в целом).

Разные отделы ЦНС обладают различным нейропластическим потенциалом. Так, кора головного мозга считается наиболее пластичной частью ЦНС, что обусловлено многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей. Имеет значение также и организация церебральных функций в коре, с одной стороны, строго локализованная в определенных зонах, с другой – «расширенная», богатая параллельными и реципрокными связями, зонами перекрытия. Последнее характерно для таких функций, как внимание, сложные двигательные акты, гнозис, речь. И даже более просто организованные, на первый взгляд, структуры, как, например, пирамидный путь, оказываются весьма сложными по своей организации. В современных исследованиях показано, что помимо аксонов нейронов прецентральной извилины в пирамидный тракт входят аксоны нейронов премоторной, первичной сенсорной, теменной ассоциативной и дополнительной моторной коры, при этом от 10 до 30% волокон пирамидного пути проходят ипсилатерально. Области головного мозга с высоким потенциалом структурной нейропластичности развиваются у детей наиболее продолжительный период времени – и эти же области наиболее подвержены изменениям при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера). На молекулярном уровне нейропластические изменения в ЦНС заключаются в механизме долговременной потенциации, а на клеточном уровне – в виде аксональных и синаптических изменений. На уровне двигательной коры нейропластические изменения проявляются в виде ее реорганизации.

Физиологическая (полезная) пластичность способствует закреплению в памяти возникающих изменений, необходимых для развития нервной системы; она является основой памяти, обучения, формирования новых рефлексов, проводящих путей, восстановлению функций нервной системы после повреждения.

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 миграция, дифференцировки и синаптогенеза;
- на этапе формирования окончательных нейрональных цепей, который сопровождается апоптозом, аксональной регрессией, деградацией клеток и синапсов, и усилить, таким образом, потенциал нейропластичности системы в целом.

Основными механизмами нейропластичности являются нейрогенез, синаптогенез, миелинизация, изменения в нейронных сетях, формирование новых кортикальных соединений. В результате в нервной системе происходят различные процессы:

- изменение функциональной активности синапсов;
- изменение количества, протяженности и конфигурации их активных зон;
- изменение числа шипиков дендритов и синапсов на них;
- формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом;
- возникает длительное потенцирование или подавление, регулирующее эффективность синаптической передачи;
- возможно изменение порога возбудимости потенциалзависимых мембранных каналов;
- реализуются компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях.

Основой нейрогенеза являются клеточная пролиферация, миграция и дифференцировка клеток. Нейрогенез (интеграция в нейронные сети) происходит у взрослых млекопитающих в любом возрасте в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне (в области gyrus dentalis гиппокампа), bulbus olfactorius и даже в неокортексе. Новые нейроны имеют важное значение в приобретении, сохранении и возвращении утраченных в результате повреждения функций. Активация образования нейронов происходит под влиянием нейротрофических факторов, которые вырабатываются выжившими нейронами, а также под внешним воздействием вследствие ингибирования спонтанного апоптоза и увеличения числа клеток-предшественников. Необходимо отметить также значение нейротрансмиттеров в модулировании нейропластичности.

Нейротрофические факторы (НФ) представляют собой полипептиды, организованные в одно и двухцепочечные формы. В настоящее время известно не менее восьми их семейств. НФ принимают участие в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания клеточных популяций, процессах их адаптации к внешним воздействиям, а также влияют на функционирование нейромедиаторных систем мозга. К наиболее значимым НФ, участвующим в развитии и сохранении структур как центральной, так и периферической нервной системы относят нейротрофический фактор мозга, глиальный нейротрофический фактор, фактор роста нервов, инсулиноподобные факторы роста и цилиарный нейротрофический фактор.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF – brain derived neurotrophic factor) наиболее широко (по сравнению с другими НФ) представлен в мозге. Это протеин, синтезированный нервными клетками, уровень концентрации которого в сыворотке крови является маркером потенциала функционирования нейронов и нейропластичности. Его основными функциями являются: защитная, нейрогенез, синаптогенез, синтез нейротрансмиттеров.

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) важен для выживания нейронов, он способствует пролиферации, дифференцировке и поддержанию различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы. GDNF не связывается со своим рецептором напрямую, для реализации его биологических функций необходимо присутствие корцептора, играющего роль посредника при взаимодействии с GDNF-рецептором.

Фактор роста нервов (NGF) способствует росту, поддержанию и выживанию нейронов и аксонов, помогает восстановить миелиновую оболочку, покрывающую аксоны. Испытания на животных показали, что с уменьшением выработки NGF снижается способность формировать новые связи, сохранять воспоминания и получать доступ к ним. В тоже время он обладает цитотоксическим противоопухолевым эффектом, доказанным на культурах клеток интракраниальных неоплазий.

Процесс проведения сигнала от НФ очень сложный, энергозатратный, многоступенчатый. Это необходимо для возможности его регулировать, останавливать, пускать по другому пути в зависимости от потребностей организма, адаптирующегося к изменениям внешней среды. Если процесс многоступенчатый, много обходных путей и обратных связей, то всегда существует возможность коррекции, чтобы сигнальный каскад прошел так, как это важно и оптимально. Понимание этого лежит в основе концепции нейропротекторной терапии. Основной задачей которой является поиск

возможности селективной регуляции нейротрофических факторов в таргетных структурах мозга.

В основе повреждения и возникновения заболеваний центральной нервной системы находятся различные патофизиологические механизмы. К ним относят: эксайтотоксичность, появление свободных радикалов, нарушения метаболизма, фолдинга белковых молекул, воспаление, апоптозоподобные процессы. Нервная система – один из лучших примеров, когда формирование конечной структуры и функций в процессе развития опосредовано клеточной гибелью. В настоящее время описаны два основных пути клеточной смерти:

- активный;
- пассивный.

Некроз – это процесс, который может быть вызван практически любым патологическим повреждением клетки (физической, химической и биологической природы). Последовательность событий при некрозе всегда сходна: осмозис, вызванный клеточным отеком, который приводит к пассивной смерти поврежденной клетки. Некроз затрагивает не только поврежденную клетку, одним из вторичных его эффектов является воспаление, индуцируемое высвобожденным клеточным содержимым и сопровождающееся выработкой цитокинов.

Другой механизм клеточной смерти – апоптоз, данный термин происходит от древнегреческого слова *apoptosis* и обозначает механизм клеточной смерти со специфическими морфологическими характеристиками, используемый организмом с целью контроля количества и качества клеток для обеспечения надлежащего функционирования органов. Это – естественный активный физиологический процесс, находящийся под жестким генетическим контролем и требующий затраты АТФ. Как правило, протекает без воспаления.

Природа закладывает в развивающийся мозг очень высокий запас прочности: при эмбриогенезе образуется большой избыток нейронов. Почти 70% из них гибнут еще до рождения ребенка. Человеческий мозг продолжает терять нейроны и после рождения, на протяжении всей жизни. Такая гибель клеток генетически запрограммирована. Конечно же погибают не только нейроны, но и другие клетки организма. Только все остальные ткани обладают высокой регенерационной способностью, то есть их клетки делятся, замещая погибшие. Наиболее активно процесс регенерации идет в клетках эпителия и кроветворных органах (красный костный мозг). Но есть клетки, в которых гены, отвечающие за размножение делением,

заблокированы. Помимо нейронов к таким клеткам относятся клетки сердечной мышцы.

В человеческом мозге смерть нейронов начинается в конце внутриутробного периода и продолжается как минимум в течение первых шести месяцев жизни. У взрослого человека ее динамика существенно замедляется.

Между апоптозом и некрозом существуют четкие различия, наиболее значимым из которых является временной аспект, – процессы апоптоза протекают на протяжении более длительного времени, чем некроза. Иногда при гибели клеток наблюдаются особенности, присущие как процессам некроза, так и апоптоза.

Одним из основополагающих принципов нейропластичности является феномен синаптического прунинга. Для повышения эффективности нейросети в головном мозге постоянно идет процесс создания соединений, разрушения и удаления избыточных связей между нейронами. Сама идея, что существуют синапсы, контакты между нейронами и следующими клетками, появилась в самом конце XIX века. В дальнейшем проводились многочисленные исследования на эту тему.

Существуют классические синапсы (синапсы Экклса):

- стабильные, «сильные» синапсы – всегда включаются в работу;
- изменяющиеся синапсы;
- «молчащие» синапсы – активируются в соответствующих условиях;
- новообразующиеся синапсы (синаптогенез).

Синаптическая пластичность является составляющей нейропластичности и рассматривается как свойство синапсов реагировать на физиологические и патологические воздействия изменением эффективности трансинаптической передачи информации. Одной из наиболее простых форм нейропластичности является габитуация, или привыкание. Данный процесс обусловлен уменьшением амплитуды постсинаптического потенциала возбуждения, продуцированного сенсорным нейроном на интер- или мотонейрон. Это так называемое кратковременное привыкание, которое может продолжаться в течение только нескольких минут. Однако при длительном повторном воздействии слабых раздражений отмечаются структурные изменения в синапсах, которые заключаются в уменьшении числа синаптических соединений между сенсорными нейронами и интер- или мотонейронами. Данный феномен используется, в частности, в реабилитации у пациентов с вестибулярными нарушениями. Другой формой функциональной обратимой пластичности является сенситизация, которая

проявляется усилением ответа на потенциально опасные повреждающие стимулы.

Экспериментальное изучение долговременной синаптической пластичности базируется на постулате Хэбба, сформулированном в 1949 году: «Если аксон клетки А расположен достаточно близко к клетке Б, чтобы возбуждать её, и постоянно участвует в её активации, то в одной или обеих клетках происходят такие метаболические изменения или процессы роста, что эффективность А как одной из клеток, активирующих Б, повышается». В 1973 году Блисс и Ломо (T. V. Bliss and T. Lomo) опубликовали работу, в которой показали, что при интенсивной активности эффективность передачи сигнала в возбуждающих синапсах значительно повышается. Этот феномен длился часы после эпизода гиперактивности и был назван долговременной потеннциацией (LTP — long term potentiation). Долговременная потеннциация приводит к постоянным длительным изменениям в силе синаптических соединений. Этот механизм нейропластичности лежит в основе обучения, под которым понимается приобретение знания или умения (навыка), и памяти, т.е. сохранения этих знаний и умений. Ряд ученых предполагает его участие в превращении «молчащих» синапсов в активные.

Синаптическое ремоделирование обеспечивает следующие эффекты нейропластичности:

- физиологический, связанный с физиологической активацией функциональных систем;
- адаптационный, связанный с длительной активацией существующих функциональных систем мозга и появлением новых в процессе адаптации организма к окружающей среде;
- онтогенетический, обеспечивающий индивидуальное приспособление организма к внешней и внутренней среде;
- эволюционный за счет развития простых нейронных сетей в сверхсложные мультимодульные сети, способные осуществлять высшие психические функции;
- реактивный, проявляющийся краткосрочной активацией синапсов после патологического воздействия различных факторов;
- репаративный, обеспечивающий восстановление функциональных систем мозга после их повреждения.

Со второго триместра беременности и до взрослой жизни в организме протекает процесс миелинизации. Образование высокоспециализированной миелиновой оболочки вокруг аксонов приводит к увеличению скорости передачи информации по нервному волокну. Являясь одним из заключительных этапов созревания, миелинизация обуславливает

усложнение нервной деятельности. Вначале идет этап олигодендроглиальной пролиферации и дифференцировки. Затем происходит накопление миелина вокруг аксонов. Миелинизация происходит неравномерно по времени и локализации. Выделены 5 основных закономерностей данного процесса (Volpe J.J., 2008):

- проксимальные пути миелинизируются раньше дистальных;
- чувствительные пути миелинизируются раньше двигательных;
- проекционные пути миелинизируются раньше ассоциативных;
- центральные области мозга миелинизируются раньше мозговых полюсов;
- затылочный полюс миелинизируется раньше лобно-височного.

Регенераторный спрутинг (возобновление роста пораженного аксона) типичен только для периферической нервной системы, поскольку повреждения аксонов в ЦНС носят необратимый характер, что обусловлено отсутствием фактора роста NGF, вырабатываемого шванновскими клетками, торможением роста за счет олигодендроцитов и фагоцитарной активностью микроглии. Различают два вида спрутинга – коллатеральный и терминальный (регенераторный). Первый – это процесс ветвления аксонов в области перехватов Ранвье. Ветвление или удлинение конечного участка аксона носит название терминального спрутинга. Патогенез денервации определяет тип регенераторного спрутинга.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что мозг является самоорганизующейся системой, модифицирующейся в соответствии с новыми требованиями. Основой физиологических механизмов нейропластичности мозга являются информационные перестройки импульсных потоков в нейронных сетях. Нейроны – это «социальные клетки». Они жизнеспособны только при наличии связи с другими нейронами, выживают только в сети. Соответственно, они должны получать сигналы на выживание от соседних нейронов и соседних клеток. Нейроны – это высокотехнологичные процессоры головного мозга, а их электрические и химические сигналы – это основа мыслей и памяти.

Распределение карт в головном мозге – активных областей, которые вместе формируют психические функции, – постоянно и динамично меняется под влиянием жизненных переживаний. Одним из основных свойств пластичности нейродинамических процессов является их адаптивность, т.е. способность отдельных нейронных сетей не только повышать или понижать свою активность в ответ на те или иные воздействия, а динамически реорганизовывать свою работу в соответствии с меняющимися внутренними

или внешними условиями, достигая общего «полезного результата». Развитие нейросети и, соответственно, нейропластичности строго индивидуально в различные возрастные периоды. Если нейрональная обработка синаптического сигнала будет достаточно быстро изменять свои параметры во времени, то этот процесс будет «нейронально пластичным». Такие изменения могут носить как кратковременный, так и долговременный характер. В настоящее время установлено, что в дефинитивной нервной системе продолжают процессы нейрогенеза, а функционирование нейрональных сетей взрослого мозга человека, занимающегося творчеством, на достаточно высоком уровне происходит непрерывно.

Примером ремоделирования нейрональных сетей служит сенсорная замена, когда происходит изменение характеристик одной сенсорной модальности на стимулы другой сенсорной модальности. Первая сенсорная система замещения была разработана в 80-х годах Bach-y-Rita [et al.] как средство пластичности мозга у врожденно слепых людей. Далее вышла в свет работа «Экспериментальная модель для изучения изменений в организации обработки сенсорной информации человека посредством проектирования и тестирования неинвазивных протезов для людей с нарушениями чувствительности» Хаима-Мейера Шеффа. С тех пор сенсорная замена способствует изучению функций мозга, человеческого познания и реабилитации. Когда человек становится слепым или глухим, он теряет способность передавать сенсорные сигналы от периферии, при этом способность слышать или видеть сохранены. В первом случае происходит перекрестное ремоделирование затылочной коры. В результате, человек, который утратил способность извлекать данные из сетчатки, все еще может видеть субъективные изображения, используя данные, полученные из других сенсорных методов, таких как касание или прослушивание. Восприятие из-за сенсорной замены является не одной модальностью, а результатом кросс-модальных взаимодействий. Широкое применение нашла в реабилитации технология сенсорного замещения BrainPort.

Выдающийся русский ученый Н. А. Бернштейн представлял несколько направлений в науках о человеке – биомеханику, физиологию, психологию и кибернетику. Им была предложена идея, что поскольку живое существо действует целенаправленно, а не случайно, то в мозгу любого целенаправленного существа, от пчелы до человека, непременно должны находиться две модели окружающего мира. Во-первых, модель реальности, в которой существо находится, и, во-вторых, модель потребного будущего, ради достижения которого существо и действует целенаправленно. Система управления движениями имеет несколько уровней и иерархическое

построение. Л.А.Кукуев (1975) сформулировал концепцию динамической локализации функций. Динамическая локализация функций мозга – это подвижная локализация функциональных систем в относительно стабильных морфологических системах анализаторов. Выделены спинальный (спинномозговой), стволовой, таламостриарный, кортикальный уровни, каждый из которых имеет свою автономную афферентацию, свой механизм «обратной связи». Эти знания лежат в основе составления реабилитационных программ.

Поистине, неисчерпаемы возможности нейропластичности. Они обусловлены особенностями строения и функционирования головного мозга. В нашей повседневной жизни задействовано только 8-10% мозга, а 90% и более предназначено на крайний случай для проявления пластичности. Известно, что каждая функция организма имеет свое корковое представительство, но в то же время все области коры являются функционально многозначимыми. Нет таких областей коры, которые бы обеспечивали только одну конкретную функцию, однако деятельность некоторых из них является доминирующей для данной функции, а другие, расположенные вблизи и на отдалении, имеют второстепенное значение и могут компенсировать соответствующие нарушения вследствие повреждения центрального отдела. Так, известно, что у таксистов в больших городах наблюдается увеличение определенных участков гиппокампа, отвечающих за память и пространственную ориентацию (Maguire E.A. [et al.], 2000).

Любая функциональная система будет задействована при наличии адекватных ей афферентных и эфферентных путей. В случае их поражения или блокирования данная система не будет функционировать. Это чётко прослеживается при детском церебральном параличе, при котором из-за неправильной установки тела нередко возникает блокада проведения афферентных и эфферентных сигналов на уровне шейного, нижне – грудного и поясничного отделов спинного мозга. В таких случаях невозможно поступление сигналов физиологической пластичности, нормализующих двигательную функцию.

На основании этих данных профессора В.И. Козьявкин и К.А. Семёнова разработали принципиально новые подходы к лечению детского церебрального паралича. В частности, В.И. Козьявкин проводит комплекс неповторимых другими двигательных манипуляций, снимающих в шейно-грудном и других отделах позвоночника и спинного мозга блок проведение полезной эфферентации, а профессор К.А. Семёнова использует костюмы «Адели» и «Гравистас», которые создают физиологическую установку тела, что нормализует проведение афферентных и эфферентных сигналов.

Для изучения механизмов, лежащих в основе феномена нейропластичности, было проведено большое количество исследований – в начале *in vitro*, затем на животных, а с развитием методов нейровизуализации и на людях (Живолупов, Самарцев, 2009; Одинак [и др.], 2008; Aroniadou, Keller, 1995; Azari, Seitz, 2000; Farr, Whishaw, 2003). Полученные с помощью современных методов изображения мозга позволили убедиться, что в некоторых случаях человек способен работать и учиться, быть социально и биологически полноценным, даже утратив, весьма значительную часть мозга.

В 2008 г. в «Медицинской газете», а в 2009 г. в «Международном неврологическом журнале» была опубликована небольшая статья Л.Лихтермана о нескольких казуистических случаях выраженной неврологической патологии, не проявляющейся клинически. У 16-летнего юноши, отличника учёбы, на призывной комиссии в военкомате было выявлено смещение срединного эха влево на 11 миллиметров, а на компьютерных томограммах головы правое полушарие мозга практически отсутствовало и там находилась цереброспинальная жидкость; много ликвора и в левом полушарии. Увеличена окружность головы. Не оперирован из-за возможности больших осложнений. Окончил университет, успешно занимается наукой, женился.

Некоторые аналогичные случаи наблюдались и нами.

В больничную организацию поступил ребёнок 3 мес. с выраженной гидроцефалией; окружность головы 49 см. Родился с массой 1340 г. Диагностирован врождённый менингоэнцефалит, гидроцефалия. На томограммах головного мозга резко выраженная гидроцефалия с истончением вещества мозга, стенка боковых желудочков примыкает к костям свода черепа. Нейрохирурги отказались от шунтирования, но по настоянию родителей операция выполнена в возрасте 8 мес. Через 5 месяцев после операции произносит отдельные слова, самостоятельно садится в полтора года, в 2,5 года ходит с поддержкой, разговаривает.

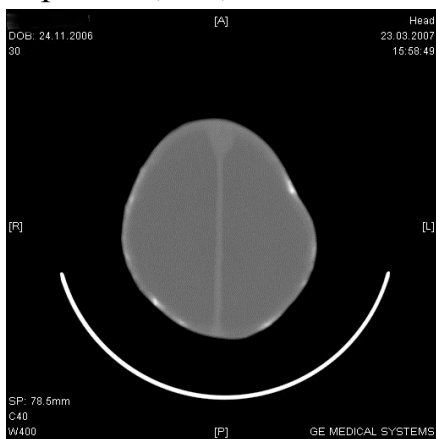


Рис. 1. До операции.

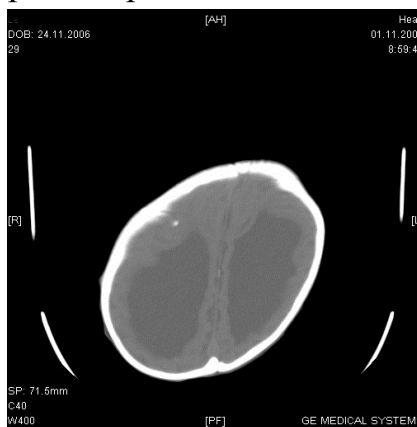


Рис. 2. После операции.



Рис. 3. Через полгода после операции.

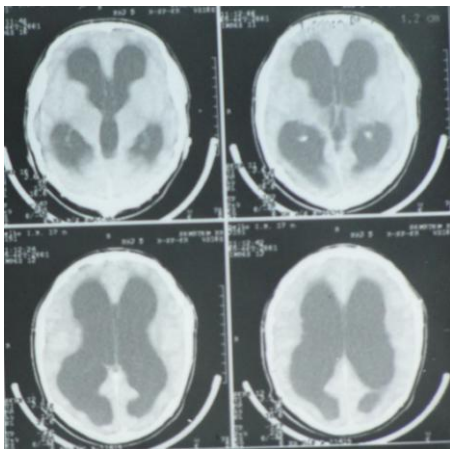


Рис. 4. Наблюдения у взрослых. Гидроцефалия.

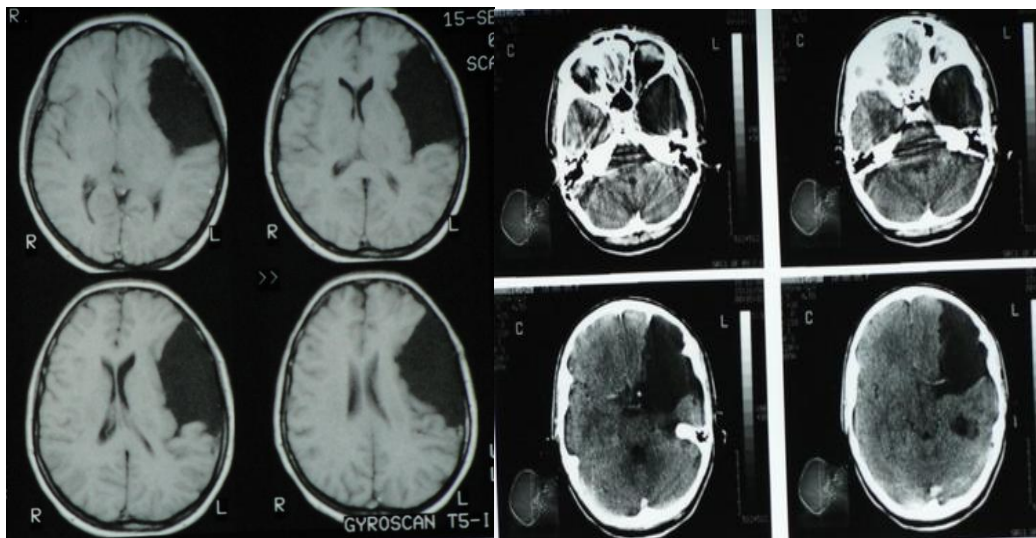


Рис. 5. Арахноидальные кисты.

Различают быструю и медленную нейропластичность. Первая обычно наступает при острых стрессовых ситуациях (угроза жизни и благополучию, защита, нападение и др.), вторая – при органической патологии.

Проявлением нейропластичности при ишемическом инсульте является состояние диашиза, с последующим динамозом и уменьшением парезов. Возникает усиленная пластическая реакция сохранившихся нейронов в зоне поражения, образуются новые межнейронные связи, наступает перестройка аналогичных по функциям нейронов, ранее не задействованных и расположенных на отдалении от зоны повреждения; регенерирующие нейроны освобождаются от других функциональных нагрузок путем исчезновения с их поверхности афферентных синапсов и их замещения глиальными клетками. Возникают новые межнейронные связи, что сопровождается выраженной структурно-функциональной реорганизацией работы мозга.

Особая роль пластичности при инфекционной патологии. Хорошо известна частота возникновения полиомиелита у инфицированных диким полиовирусом во время вспышек и эпидемий этой болезни в довакцинальный период (до 1959г.). Установлено, что у 90% и более инфицированных лиц носительство вируса бессимптомное и только у 0,1-1% инфицированных возникают типичные формы болезни – парезы и параличи.

Участие сна в механизмах нейропластичности является давним предметом исследований. Современные учёные считают сон важным физиологическим процессом, во время которого происходит специфичная мозговая деятельность. Известно, что фазы сна по-разному участвуют в процессах памяти разной модальности. Медленноволновой сон в большей степени связан с эпизодической памятью, а сон с быстрыми движениями глаз – с процедурной и эмоциональной. Использовать сон для обучения человечество пыталось с древних времён, особенно преуспели в этом йоги и факиры в Индии, лебаши в Эфиопии и буддийские монахи. Интерес к гипнопедии (обучению во сне) вновь проснулся в XXI веке.

Исследования Л.С. Выготского положили начало научному анализу системного строения различных психических процессов, разработке путей компенсации нарушенных высших психических функций. Впервые Л.С. Выготский, наблюдая за процессами психического развития ребенка, пришел к выводу о последовательном формировании высших психических функций человека и последовательном прижизненном изменении их мозговой организации как основной закономерности психического развития (хроногенный характер локализации). Он также сформулировал положение о различном влиянии очага поражения мозга на высшие психические функции в детском возрасте и у взрослого человека. У взрослого будут нарушены нижележащие центры, у ребенка вышележащие. Так в детском возрасте очаг

поражения вызывает задержку развития соответствующих высших психических функций.

Пластические изменения в разной форме осуществляются и совершенствуются во всех клетках и тканях организма. В этой связи пластичность является универсальным общебиологическим фактором, направленным на сохранение жизни на земле в условиях изменяющейся внешней среды.

Пластичность у животных в некотором плане более совершенна, чем у человека. В животном мире хорошо развита способность чувствовать (предсказывать) события, которые должны свершиться. Дикие животные накануне землетрясения или наводнения спешно покидают насиженные места, некоторые птицы улетают на зимовку в тёплые края ещё до наступления холодов. Это так называемое шестое чувство. В настоящее время вопросом возможности предвидения будущего у человека занимаются нейропсихологи Вашингтонского университета под руководством профессора Джошуа Брауна. Ими было установлено, что центр предвидения расположен в корковых структурах лобной доли головного мозга, откуда идут сигналы грозящей опасности. А может ли человек предсказывать события, которые должны свершиться? Морфологическая организация нервной системы взрослого организма жестко детерминирована, однако ее основные структуры – нейроны и синапсы – находятся в состоянии постоянных пластических перестроек. Указанные перестройки приводят к значительной структурно-функциональной реорганизации мозга, который может даже приобрести новые свойства, представляющиеся на первый взгляд парадоксальными. Описаны единичные случаи, когда после перенесённой тяжёлой черепно-мозговой травмы или удара молнии человек может читать закрытый сверху текст, видеть через кожу внутренние органы и даже обладать определённым даром предвидения.

Официальная наука отрицает возможность предвидения человеком. А так ли это? Имеются в виду сбывшиеся через несколько столетий пророчества Нострадамуса, евангелистов, современных прорицателей – Ванга (Болгария). Глоба (Россия) и многих других. В настоящее время нет противопоставления материалистической науки религиозной идеологии. Материальное и духовное – едины, как едины теория и практика медицины. «Голая» теория без практики мертва, а практика без теории слепа. Известный исследователь работы мозга академик Н. П. Бехтерева в одном из своих выступлений сказала, что изучение мозговой деятельности подтверждает религиозные воззрения. В этой сфере много вопросов, а ответов почти нет, лишь мнения отдельных людей.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Пластичность может формировать и закреплять не только биологически положительные, полезные, но и отрицательные, патологические связи и системы. Каждое, в том числе и патогенное воздействие на нервную систему, вызывает пластическую перестройку и оставляет после себя структурно-функциональные изменения, которые могут усиливаться и потенцироваться последующими воздействиями. Пластичность лежит в основе временной и пространственной суммации действия раздражителей на нервную систему в норме и патологии.

Функционирование мозга может быть нарушено по ряду причин, наиболее известные из которых – черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, энцефалиты, нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). После подобных повреждений и недугов нервная система неизменно проявляет пластичность независимо от того, венчаются ее усилия успехом или нет: пораженные структуры и функции пытаются себя модифицировать, с тем чтобы восполнить дефицит или сформировать новую схему организации, одновременно отклоняющуюся от нормы и ее восстанавливающую.

При включении механизмов нейропластичности при повреждении мозга возникают новые ошибочные межнейрональные связи, которых не было в норме. Они нередко усугубляют имеющиеся церебральные расстройства или способствуют возникновению новых нарушений. Постепенно под влиянием патологической пластичности повышается активность деятельности патологических функциональных систем, и они становятся резистентными к различным, в том числе медикаментозным, воздействиям. Патогенетические изменения в нервной системе представляют собой два рода явлений. Первое из них – повреждение и разрушение морфологических структур, функциональных связей и физиологических систем. Оно обозначено И.П. Павловым как «полом» и является результатом непосредственного действия патогенного агента. Другое явление заключается в возникновении новых, патологических интеграций из измененных нервных структур.

Наглядным примером патологической пластичности является киндлинг («разжигание» или «раскачка») (Goddard G.V., 1969). Он заключается в том, что ежедневные электрораздражения миндалин или некоторых других структур мозга подпороговыми электростимулами, не вызывающими видимой реакции, приводят с течением времени к повышению возбудимости и судорожной готовности этих образований, а затем и всего мозга. Особенностью этого феномена является то, что повышенная скрытая судорожная готовность и снижение активности биохимических механизмов

тормозного контроля могут сохраняться длительное время. Киндлинг является моделью того, как, благодаря пластическим процессам, накапливаются скрытые изменения, которые при недостаточности контролирующих и саногенетических механизмов реализуются в клинически выраженную патологию

Одним из типовых патологических процессов в ЦНС в условиях влияния на организм неадекватных (болезнетворных) факторов является генератор патологически усиленного возбуждения. Такой генератор представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, продуцирующих интенсивный, неконтролируемый поток импульсов. Гиперактивный отдел ЦНС, под влиянием которого формируется новая патодинамическая организация из тех образований ЦНС, которые испытывают это влияние, приобретает свойства системообразующего фактора. Генератор может развивать самоподдерживающуюся и даже возрастающую активность, не нуждаясь в дополнительной стимуляции с периферии или из других источников. На основании этих данных Г.Н. Крыжановский предложил теорию возникновения хронической боли.

Изучение нейропластических процессов при инсультах и черепно-мозговой травме позволило несколько изменить проведение реабилитационных мероприятий. Было установлено, что чрезмерно активная нагрузка на пораженные конечности в первые 2 недели от начала болезни неблагоприятно влияет на восстановление двигательных нарушений и увеличивает очаг поражения. Это может быть обусловлено повышенным образованием глутамата и катехоламинов, вызывающих повышенную возбудимость нейронов в перифокальной зоне. Более интенсивно нагрузку на пораженные конечности рекомендуется проводить после стабилизации повреждения, что, по мнению И.В. Дамулина обусловлено активизацией синаптогенеза.

С позиции пластической перестройки деятельности мозга так же можно объяснить патогенез многих форм эпилепсии, которая обусловлена цикличностью возбуждения по вновь сформированным кольцевым связям. Органическое поражение мозга в результате морфофункциональных перестроек приводит к избыточной спайковой активности частично поврежденных нейронов в очаге деструкции. Если эта группа нейронов достаточно ограничена, то ее активность не дает клинических проявлений. При вовлечении в процесс относительно сохранных нейронов, непосредственно окружающих патологически измененные, появляются клинические проявления. Возросшая масса синхронизированных в эпилептическом режиме нейронов может вовлекать в процесс ближайшие функционально сохранные нейроны или нейроны, связанные с ними проводящими специфическими и неспецифическими путями

ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА

Особый интерес для детской неврологии представляет изучение развития мозга в онтогенезе. С появлением новых технологий фундаментальных и клинических исследований возник ряд новых интегративных нейробиологических позиций. Изменяется традиционный подход к организации клинических исследований и лечебно-диагностического процесса болезней нервной системы, включая перинатальные поражения ЦНС с точки зрения повреждения мозга и восстановления поврежденных функций. Развитие головного мозга в норме подразумевает скоординированные процессы синаптогенеза, нейронглиального сопряжения, пролиферации, дифференцировки и миграции клеток. В последнее десятилетие появились представления о социальном плане развития ребенка. В постнатальном периоде происходит формирование сложных форм поведения и социализации. Выделяют два основополагающих принципа:

- развитие ЦНС не предопределено полностью и зависит от воздействия внешних факторов;
- формирование и развитие нейрональных связей зависит от их функциональной активности.

Таким образом, чем чаще активируются нейроны и синапсы, тем сильнее их взаимодействие, и наоборот. Многочисленные нервные клетки и их связи, присутствующие на ранних этапах развития, в дальнейшем утрачиваются, оставшись «без работы». Однако, часть из этих «избыточных» нейронов и их проводящих путей может сохраниться при повреждении определенных участков головного мозга или периферическом нарушении проведения сенсорной информации. В отсутствие конкуренции от поврежденных нейронов в норме утрачиваемые структуры могут продолжить функционировать и таким образом поддерживать свое существование.

Непосредственно развитие ЦНС условно подразделяют на 3 процесса:

- индукция нейроэктодермы;
- нейруляция;
- региональная специализация.

Вне зависимости от периода развития организма процессы нейрогенеза находятся под влиянием большого числа эндо- и экзогенных факторов. К особенностям эмбрионального нейрогенеза относят высокий уровень пролиферативной и миграционной активности клеток во всех регионах развивающегося мозга; формирование всех видов новых нейронов и клеток

глии из стволовых клеток, а не из специализированных глиальных популяций; миграцию новых нейронов посредством радиальной глии. Накапливаются данные, свидетельствующие о наличии отдаленных последствий воздействия на процессы нейрогенеза развивающегося мозга. Так гипоксия в неонатальном периоде в эксперименте на животных вызывает увеличение интенсивности пролиферации клеток в отдельных регионах мозга, что связывают с риском развития шизофрении в более позднем периоде развития мозга. Нарушение нейрогенеза, вызывающее дисфункцию гиппокампа, ответственно за развитие депрессии. Нейростероиды эффективны для нормализации дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, опосредующей увеличение содержания глюкокортикоидов и снижение уровня экспрессии нейротрофического фактора BDNF, необходимого для эффективного нейрогенеза, при депрессии. Активация в пренатальном периоде иммунного ответа (через механизмы, опосредованные активностью рецепторов TLR-3) вызывает изменения в интенсивности пролиферации клеток развивающегося мозга, а активность иммунокомпетентных клеток в раннем периоде жизни (например, вследствие перенесенной инфекции) во многом определяет особенности развития мозга и формирования сложных форм поведения (А.Б. Пальчик, 2013).

Одной из наиболее признанных является нейроэволюционная концепция развития H.F.R. Prechtl (отдел неврологии развития Университета Гронингена (Нидерланды):

1. Онтогенетическая адаптация. Смена видов двигательной активности и поведения плода, новорожденного, младенца и ребенка старшего возраста направлена на адаптацию организма к требованиям внешней и внутренней среды на различных этапах онтогенеза.

2. Функциональный репертуар. Совокупность рефлексов, реакций, сложноорганизованных функциональных актов поведения, которые должны удовлетворять внешним и внутренним требованиям.

3. Каждый уровень (этап) развития имеет свою организацию (концепцию) нервной системы. Нервная система незрелого или недоношенного ребенка имеет неоптимальную организацию.

4. Двигательная активность первична по отношению к другим формам деятельности плода и младенца.

5. Имеется четкая преемственность основных функций плода, новорожденного и младенца от анте- к постнатальному периоду жизни.

Кортикоспинальные тракты у нормально развивающегося нерожденного ребенка достигают спинного мозга уже в начале третьего

триместра беременности, исходно включая в себя билатеральные проекционные пути от каждого полушария. В ходе дальнейшего развития ипсилатеральные пути постепенно утрачиваются; сохраняются лишь контралатеральные. При одностороннем повреждении кортикоспинального тракта у новорожденного с гемипаретической формой ДЦП дополнительные («избыточные» при рождении) ипсилатеральные проводящие пути сохраняются и служат для связи неповрежденной ипсилатеральной моторной коры с пострадавшей конечностью. Это позволяет здоровому полушарию взять на себя контроль за паретичной конечностью. Очевидно, что этот механизм реорганизации эффективнее работает в пре- и перинатальном периоде.

Когнитивные функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. Развитие когнитивных нарушений связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций.

Примером нейропластичности в раннем онтогенезе может служить тот факт, что у детей до 10 лет доминантным полушарием (в 85% случаев) в формировании речевых и образных функций является правое полушарие, а в дальнейшем эти функции переходят к левому. Таким образом, в процессе онтогенеза происходит не только изменение структуры психических функций, но и их анатомической организации. В то же время если нормальная латерализация нарушается при поражении одного из полушарий, то речевая функция перемещается в здоровое полушарие, которое и становится доминантным в вербальной функции.

Важно то, что мозг подвержен как положительным, так и негативным изменениям ещё до рождения человека. Проведённые на животных исследования показали, что, если будущие матери находятся в окружении положительных стимулов, у младенцев образуется больше синапсов в определённых областях мозга. И наоборот, при включении яркого света при беременных, который вводил их в состояние стресса, количество нейронов в префронтальной коре головного мозга плода снижалось.

Существенные различия в функционировании клеток нейрональной и глиальной природы в развивающемся и зрелом мозге диктуют необходимость рассмотрения патогенеза заболеваний центральной нервной системы с позиции нейробиологии развития, ориентированной на понимание

ключевых событий развития мозга с использованием функционального анализа на молекулярно-генетическом, биохимическом, клеточном, анатомическом и физиологическом уровне.

Наибольшей пластичностью обладает мозг в раннем онтогенезе. В первую очередь идёт развитие тех нервных центров, которые обеспечивают после рождения выживание и адекватное приспособление организма к новым условиям существования. Это требует изменения воззрений на церебральную патологию у новорождённых и детей раннего возраста. Ещё и теперь повсеместно пишут о том, что одной из причин частой встречаемости неврологических расстройств на этом этапе жизни является незрелость мозга. А зачем новорождённому или ребёнку грудного возраста иметь зрелый мозг, окончательное созревание которого заканчивается в 21-24 года? Поэтому правильнее говорить об особенностях строения мозга, но не о его незрелости.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ПЛАСТИЧНОСТИ

Gornick и др. (1999) описывают нейроны как растущие телефонные провода, которые общаются друг с другом. После рождения мозг новорожденного наполняется информацией от органов восприятия ребенка. Эта сенсорная информация так или иначе возвращается к мозгу, где обрабатывается. За первые несколько лет жизни мозг растет быстро. При созревании каждый нейрон отсылает многократные ответвления (аксоны и дендриты), увеличивая число синаптических контактов и прокладывая определенные связи от нейрона к нейрону. При рождении у каждого нейрона в коре головного мозга есть приблизительно 2,500 синапсов. К возрасту 24-32 месяцев число синапсов - приблизительно 15,000 синапсов на нейрон (Gornick, и др., 1999). Эта цифра приблизительно в два раза больше, чем в среднем у взрослого. С возрастом старые связи удаляются путем синаптического (нейронального) прунинга. Считается, что значительный прунинг происходит в процессе раннего развития мозга ребёнка. В Оксфордском исследовании 2007 года у взрослых людей в медиодорсальном ядре таламуса оказалось примерно на 41% меньше нейронов, чем у новорожденных.

С возрастом снижается пластичность нервной системы. Начиная с 50 лет вес мозга снижается на 2-3% за каждое десятилетие. В возрасте 90 лет наступает потеря 10% из 20 миллиардов нейронов, а взрослый человек каждую секунду теряет 1 нейрон. В оставшихся «выживших» нейронах изменяется проницаемость оболочки, снижается объём перикариона, количество миелинизирующих волокон и синапсов. Имеются различия

между полами в характере и степени атрофии лобных долей при старении. Так, уменьшение объема лобных долей отмечается в основном у мужчин, у женщин при старении наиболее существенно уменьшается объем теменных долей. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о том, что у взрослых уменьшение объема головного мозга за год составляет 0,32 %, при этом уменьшение объема височных долей за этот же срок достигает 0,68%, а гиппокампа – 0,82%. Однако эти изменения в большинстве случаев носят субпороговый характер и не сопровождаются очаговыми и мнестическими нарушениями.

Нейрогенез, наблюдается не только в период развития головного мозга, но и на протяжении всей жизни, хотя с течением времени его скорость заметно уменьшается. Снижение нейрогенеза, обусловленное возрастными изменениями, приводит к функциональным нарушениям, включая ухудшение памяти, однако до настоящего времени наблюдается отсутствие данных, подтверждающих прямое влияние нейрогенеза на предотвращение мозговых нарушений, вызванных возрастными изменениями. Снижение нейрогенеза становится еще более выраженным при хроническом нейродегенеративном заболевании головного мозга. В отличие от хронического нейродегенеративного заболевания острое поражение ЦНС, например, инсульт, приводит к увеличению нейрогенеза. Экспериментально установлен ряд особенностей нейрогенеза:

- нейроны, которые формируются в гиппокампе, мигрируют всего лишь на расстояние двух-трех клеточных диаметров и остаются практически в том же месте, где продуцируются;
- нейроны субвентрикулярной зоны мигрируют на большие дистанции в обонятельные луковицы четко определенным путем, который ограничивают глиальными трубками;
- в другие области нейроны из субвентрикулярной зоны не мигрируют;
- при некоторых патологических процессах мигрирующие нейроны из субвентрикулярной зоны могут попадать в стриатум.
- клетки, формирующиеся во взрослом мозге, детерминированы и их судьба predetermined, они могут превращаться только в нейроны определенных классов, которые расположены в определенных местах мозга.

РОЛЬ ОБУЧЕНИЯ И ОБРАЗОВАНИЯ

Процессы создания структуры нервной системы подкрепляются сознательным опытом, особенно тем, что происходит на переднем плане сознания. Многие ученые считают, что обучение и память основаны исключительно на синаптической пластичности (потенциации и депрессии передачи сигнала в синапсах). Нейроны, при этом, выполняют лишь интегративную функцию для возбуждающих и тормозных синаптических токов, результатом которой является вероятность возникновения потенциала действия в аксоне. Принципиально важным при этом является то, что каждая высшая психическая функция, в том числе и речевая – результат взаимодействия разных мозговых зон. Это требует активации разных проводников, в разных отделах мозга, поскольку приобретение каждого знания, умения, навыка требует участия разных анализаторов. Когда ребенок учится читать, все больше и больше клеток головного мозга и нервных цепочек вовлекаются в поставленную задачу. Мозг использует пластичность, когда ребенок начинает распознавать слова и понимать то, что читает. От состояния межзональных связей, объема поступающей в мозг информации зависит продуктивность его работы. По мере продвижения вперед в познании мира, человек знакомится с все большим числом различных по сложности объектов, что приводит к постепенному увеличению работающих площадей мозга. Кроме того, установлена связь между уровнем образования и ветвистостью (арборизацией) дендритов. Наибольшее дендритное поле имело место у лиц с высшим образованием, значительно меньшее при среднем и минимальное при низком образовании. Аналогично с этим был меньшим риск болезни Альцгеймера у лиц с академическим образованием и постоянной творческой деятельностью, а при низком уровне образования риск деменции был выше в 4 раза.

У взрослых примером нейропластичности может также служить увеличение определённых структур мозга, связанных с профессиональной деятельностью. У профессиональных переводчиков это увеличение левой височной доли, у музыкантов – первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела, у таксистов, чья профессиональная деятельность связана с пространственным ориентированием, размеров гиппокампа.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Нейропротекция представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов. Она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов. В зависимости от возможных механизмов воздействия выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. Первая преимущественно связана с нейротрофическими факторами и нейротрофно-подобными молекулами, а также прерывает быстрые реакции глутамат кальциевого каскада. Трудности в ее осуществлении связаны с дифференцировкой рецепторов-мишеней. Вторичная нейропротекция направлена на снижение степени выраженности отдаленных последствий ишемии, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита. Основные эффекты связаны с блокаторами ионных каналов, агонистами и антагонистами определенных рецепторов, «ловушками» свободных радикалов, хелаторами металлов и др. Наибольшее практическое значение среди средств вторичной нейропротекции имеют ноотропы.

Всемирная Организация Здравоохранения постановила считать ноотропными препаратами средства, оказывающие активирующее влияние на память, обучение и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям. Название ноотропы имеет греческие корни: «ноос» – мышление, разум; «тропос» – стремление. Они вошли в педиатрическую практику более 20 лет назад. В терапии различных повреждений ЦНС активно используются препараты, влияющие на метаболизм и процессы пластичности нервной ткани. В механизме действия ноотропных средств можно выделить два основных звена: нейромедиаторное и метаболическое. Каждый из механизмов имеет место в обеих группах препаратов, но один из механизмов – доминирующий. Сегодня нет протокольных рекомендаций, как их совместно применять, но уточнение этиологии, приведшей к снижению когнитивных функций, – это ключ к назначению именно нейропротекторов

По химической структуре ноотропы представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств:

1. Производные пирролидона (пирацетам).
2. Производные гамма аминomásляной кислоты – ГАМК (ноофен, фенибут, пантогам, пантокальцин).
3. Нейропептиды и их аналоги (церебролизин, кортексин, семакс).
4. Производные пиридоксина (энцефабол).

5. Цереброваскулярные препараты (винпоцетин).

6. Многокомпонентные лекарственные средства (инстенон, актовегин).

7. Холинергические вещества: усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, ацетил-L-карнитин, цитиколин); агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины, хинуклеотиды); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (нейромидин, амиридин, эртастигмин, галантамин, и др.).

Целями и задачами нейропротекторной терапии у взрослых пациентов является максимальное восстановление утраченных функций, либо замедление процессов потери познавательных функций при нейродегенеративных процессах. То есть, работаем в ситуации, когда существует некий исходный когнитивный уровень, к которому мы будем стараться вернуться с помощью медикаментозного лечения.

Сложности в оценке эффективности действия нейропротекторов педиатрии обусловлены тем, что чаще всего такого исходного уровня не существует. Специалист делает назначение в соответствии с предполагаемыми механизмами повреждения «вслепую», не имея возможности определить индивидуальный потенциальный уровень когнитивного развития ребенка, к которому надо стремиться.

Ожидаемыми эффектами нейропротекторной терапии являются:

- активизирующее воздействие на высшие психические функции;
- нормализация нейротрансмиттерных нарушений;
- усиление проведения холинергических импульсов в центральной нервной системе;
- ускорение метаболизма клетками головного мозга, особенно в коре больших полушарий;
- ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер;
- стабилизация клеточных мембран за счет повышения синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах;
- ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов;
- активация церебральной микроциркуляции;
- улучшение кортикально-субкортикального взаимодействия.

ПОВЫШЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

В настоящее время имеет место снижение потенциала физиологической нейропластичности. Специалисты рассматривают различные факторы, отрицательно влияющие на процессы нейропластичности головного мозга человека

Романчук [и соавт.] (2016) систематизировали основные отрицательно влияющие факторы и представили в виде:

- 1) электромагнитная «перегрузка» и интернет-зависимость;
- 2) хронический стресс;
- 3) бессонница и хронические виды инсомний;
- 4) отсутствие культуры жизнедеятельности;
- 5) низкий уровень духовности и нравственности;
- 6) тунеядство и паразитирование в обществе;
- 7) прелюбодеяние;
- 8) загрязненная питьевая вода;
- 9) плохая экология;
- 10) несбалансированное питание и продукты низкого качества.

К основным положительным факторам, способствующим физиологической пластичности, относят:

- 1) здоровый образ жизни, гигиена мозга и гимнастика для мозга;
- 2) творческие виды деятельности;
- 3) достаточный сон;
- 4) хорошая экология;
- 5) качественная и чистая питьевая вода;
- 6) качественное, сбалансированное и функциональное питание;
- 7) гармоничная семья;
- 8) духовность и нравственность личности;
- 9) повышение стрессоустойчивости.

Наиболее известные способы тренировки мозга и улучшения памяти:

- занятия спортом;
- чтение;
- ведение дневника;
- разгадывание кроссвордов, логических загадок, пазлов, головоломок;
- изучение иностранных языков и пополнение словарного запаса;
- выучивание текстов наизусть;
- нейробика.

Наш мозг нуждается в упражнениях. Необходимо каждый день менять рутинные и шаблонные действия на новые, непривычные вам, которые задействуют несколько органов чувств; выполнять обычные действия необычным способом, решать новые проекты, стараясь уходить от «автопилота» привычных схем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе нейропластичности, открывает широкие терапевтические перспективы по восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы.

Все защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и сочетанно вызывают комплекс процессов, таких как сохранение и регенерацию нервной ткани. В раннем детстве, когда проходит самый интенсивный период обучения, для ребенка крайне важна богатая и разнообразная развивающая среда.

Здоровый образ жизни – это комплекс социальных, семейных, педагогических, общегигиенических и медицинских мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья людей, гармоничное духовное и физическое развитие человека. Здоровый образ жизни ребенка возможен в социально и психологически здоровой семье.

Основные принципы

1. Антенатальная охрана плода.
2. Правильное вскармливание детей грудного возраста.
3. Проведение необходимых санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий: гигиеническое воспитание, профилактические прививки, половое воспитание
4. Идеологическая работа, моральное (нравственное) воспитание детей с раннего возраста.
5. Раннее приобщение ребенка к труду (трудовое воспитание).
6. Санитарное просвещение.
7. Повышение общей культуры и медицинской активности всех слоев населения.
8. Соблюдение рационального режима дня.
9. Занятия физической культурой и спортом.
10. Профилактика здорового питания, профилактика ожирения.
11. Рациональная и доступная программа школьного обучения.
12. Профилактика и искоренение известных факторов риска: курение, употребление алкоголя, гиподинамия, неблагоприятные условия труда родителей.
13. Уменьшение влияния на ребенка выраженных психостимулирующих и отрицательных психогенных воздействий,

ограничение просмотра телевизора (не более 1,5-2 часов в сутки), исключение компьютерных игр, к которым дети быстро привыкают.

14. Повышение знаний участковых педиатров и врачей общей практики.

15. Исключить гипердиагностику болезней, что особенно имеет место у новорожденных и детей раннего возраста.

16. При повышении квалификации врачей различных профилей больше внимания уделить теоретическим аспектам медицины и необходимости работы с населением по ЗОЖ.

17. Соблюдение принципов медицинской этики и деонтологии.

18. Статистический учет здоровых и выделение группы риска детей с заболеваниями нервной системы.

19. При лечении детей по возможности чаще использовать лекарственные средства в виде монотерапии. Ограничить необоснованный прием медикаментов.

20. Активно работать в направлении всеобщей диспансеризации всего детского населения.

21. Охрана окружающей среды.

Здоровый образ жизни должен стать философией жизни, потребностью каждого человека и общества в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология, 2012. – № 9 (6). – С. 24–32.
2. Гомазков, О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О.А. Гомазков. – М : Икар, 2013. – 136 с.
3. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.Ю. Поварнина, С.Б. Середенин // Фармакокинетика и фармакодинамика, 2017. – № 3. – С. 3–13.
4. Гусев, Е.И. Пластичность нервной системы / Е.И. Гусев, П.Р. Камчатнов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2004. – № 3. – С. 73
5. Иоффе, М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений / М.Е. Иоффе // Журнал высшей нервной деятельности, 2003. – № 1. – С. 5.
6. Патолофизиологические закономерности, определяющие восстановление утраченных функций при травматических невропатиях и плексопатиях / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // Клиническая патофизиология, 2008. – № 1-2. – С. 12–27.
7. Пальчик, А.Б. Лекции по неврологии развития / А.Б. Пальчик. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 372 с.
8. Шанько, Г.Г. Здоровье и болезнь в клиническом понимании : пособие для врачей / Г.Г. Шанько. – Минск : БелМАПО, 2011. – 11 с.
9. Шанько, Г.Г. Нейропластичность и ее роль в неврологии и психиатрии : материалы III съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь / Г.Г. Шанько, Ю.Г. Шанько, Н.Г. Барановская. – Минск, 2009. – С. 318-319.
10. Шанько, Г.Г. Пластичность головного мозга : II international symposium “Cerebral Palsi Syndrome: Treatment Methods and Research on Effektivness / Г.Г. Шанько, Ю.Г. Шанько. – Truskavets, Ukraine, 2010.8-10 April. – С. 45–48.
11. Buonomano, D.V. Cortical plasticity: from synapses to maps / D.V. Buonomano, M.M. Merzenich // Annu Rev Neurosci, 1998. – Vol. 21. – P. 149–86.
12. Feldman, D.E. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses / D.E. Feldman, R.A. Nicoll, R.C. Malenka // J. Neurobiol., 1999. – Vol. 41 (1). – P. 92–101.

Учебное издание

Филипович Елена Константиновна
Ивашина Елена Николаевна

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.05.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,81. Тираж 100 экз. Заказ 107.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской неврологии

Е.К. Филипович, Е.Н. Ивашина

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Минск, БелМАПО
2020

