

Ступенчатая модуляция нейропластичности

С.П. Маркин

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Резюме. В статье рассмотрен современный взгляд на проблему нейропластичности головного мозга. Описаны основные составляющие концепции нейропластичности. Показана роль медикаментозной терапии в поддержании процессов нейропластичности после поражения головного мозга.

Ключевые слова: нейропластичность, нейротрофический фактор мозга BDNF, нейромидин, когнифен.

В течение длительного времени было общепринятым мнение, что структура головного мозга остается неизменной после того, как формируется в детстве. Тем не менее еще в тибетской культуре концепция нейропластичности применялась издавна. Тибетцы всегда знали, что человеческий мозг на протяжении всей жизни способен меняться и развиваться. Был предложен термин «le-su-gung-wa», что означает «гибкость ума».

Идею пластичности мозга впервые предложил американский психолог Уильям Джеймс в 1890 году. Он рассматривал сознание «как индивидуальный поток, в котором никогда не появляются дважды одни и те же ощущения или мысли». Однако этой идеи не придавали значение на протяжении последующих пятидесяти лет. Даже основатель современной нейробиологии испанский физиолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль в 1928 году писал: «По завершению развития источники роста пересыхают безвозвратно. Нервные пути у взрослых неизменны. Все может быть разрушено, но ничто не подлежит восстановлению». Лишь в 1948 году польский нейрофизиолог Ежи Конорски предложил термин «нейропластичность». Он впервые указал на феномен «синаптического прунинга» как постоянного процесса разрушения и создания новых межнейронных связей.

В настоящее время нейропластичность определяют как способность нервной си-

стемы восстанавливать свою функцию посредством качественных и количественных нейрональных перестроек, изменения нейрональных связей и глиальных элементов [2]. Первый закон нейропластичности гласит: «Что не используется — умирает» или «не использовать — значит потерять».

На данный момент установлено, что мозг взрослого человека состоит из 86 миллиардов нейронов, каждый нейрон имеет до 10 000 связей с другими нейронами, длина которых составляет 2,8 миллиона километров. Группы интегрированных, т.е. связанных между собой нервных клеток называются нейронными сетями. Несколько упрощая, можно сказать, что каждая нейронная сеть представляет собой мысль, воспоминание, блок информации и т.д. По образному выражению Джо Диспенза (2017), «у каждого есть собственная коллекция переживаний и навыков, представленная в нейросетях его мозга».

Американский нейробиолог Себастьян Сеунг (2015) поставил перед собой цель воссоздать коннектом человеческого мозга, т.е. совокупность всех нервных связей головного мозга, представленной в виде детальной карты. В интервью ученый сказал: «В один прекрасный день армия микроскопов со вместит каждый нейрон и каждый синапс в огромной базе данных фотографий. И однажды суперкомпьютер с искусственным

© С.П. Маркин

интеллектом проанализирует все эти изображения без участия людей и объединит их в коннектом».

Процесс нейропластичности тесно связан с явлением долговременной потенциации, т.е. усилением синаптической передачи между нейронами, которое позволяет надолго сохранить проводящий путь. При этом большая роль в этом процессе отводится сну. В свое время знаменитый испанский писатель Мигель де Сервантес в романе «Дон Кихот» написал: *«Благословен Господь наш, придумавший сон: это плащ, укрывающий путника в ночи, это пища голодному, глоток воды жаждущему, тепло озябшему»*. Именно когда человек спит, клетки мозга сжимаются до 60% своего «дневного» объема, уступая место глиальным клеткам, которые обрезают лишние синапсы, помеченные специальным белком. Многим знакомо чувство, когда хорошо выспишься и просыпаешься с ясной головой. Это следствие синаптического прунинга. Это примерно как запустить дефрагментацию диска на компьютере. Именно благодаря данному феномену русскому химику Дмитрию Менделееву удалось открыть свою периодическую систему элементов. Он писал: *«Очевидно, я увидел во сне таблицу, в которой элементы были расположены по мере необходимости. Я проснулся и сразу же записал данные на листе бумаги и снова заснул»*.

Согласно данным американских исследований (Стивен Хайман и др., 2016), нарушение процесса синаптического прунинга может быть основной причиной развития шизофрении. В настоящее время найден ген шизофрении, являющийся частью иммунной системы и способный запускать избыточное сокращение числа синапсов нейросети. Так, по данным Беты Стивенс (2016), *«соответствующие гены подают на нейроны сигнал типа «съешь меня», и тогда прунинг выходит из-под контроля. Результатом является аномальная потеря серого вещества»*. Тем не менее ученые полны решимости продолжить свои исследования в плане открытия способов лечения шизофрении. Бета Стивенс отмечает: *«Мы далеки от самого процесса излечения, основанного на наших открытиях, но приятно осознавать, что однажды мы смогли бы повернуть вспять процесс сокращения числа синапсов и сни-*

зить риск возникновения и развития шизофрении у пациентов».

Группа шведских ученых (Кирсти Сполден и др., 1998) доказала, что новые нейроны (нейрогенез) продолжают появляться на протяжении всей жизни организма, по крайней мере в гиппокампе. Ежедневно в этой области рождаются примерно 1400 новых нейронов. После этого новые нейроны мигрируют в различные области головного мозга, туда, где они нужны, поддерживая тем самым «нейронную дееспособность мозга». Согласно данным американского нейробиолога Лоуренса Каца (1998), *причиной уменьшения умственных способностей с возрастом является не отмирание нервных клеток, а истощение дендритов*. Если дендриты постоянно не стимулировать, то они теряют способность к проводимости. Одни и те же ежедневные действия формируют шаблонное поведение — наши привычки, при этом используются и укрепляются одни и те же нейронные связи. Для продуктивной работы мозгу нужны новые впечатления, новые задачи, новая информация, — одним словом — перемены.

Лоуренс Кац явился разработчиком нейробики (упражнения для развития мозга или «аэробика для нейронов»). По словам ученого, *«мозг необходимо поддерживать в «рабочем состоянии», не давая ему «уснуть»*. Основным отличием данной методики от многих других является то, что упражнения нейробики нацелены на широкое использование всех пяти чувств человека. Причем они используются необычным образом и в максимально непривычных комбинациях. Так, например, для правой то, что обычно делается правой рукой (чистка зубов, держание ложки во время еды и т.д.), необходимо делать левой. Данное упражнение стимулирует проводящие пути и укрепляет связи между обоими полушариями мозга.

В последнее время большое внимание отводится так называемому методу Айвазовского (или рисованию по памяти), который помогает активировать нейропластичность мозга (рис. 1). Методика названа в честь художника потому, что он мог мысленно остановить на мгновение движение волны, перенести ее на полотно так, чтобы она не казалась застывшей. Решить эту задачу было очень непросто, это требовало от художника хорошего развития зрительной памяти. Чтобы достичь такого

эффекта, Айвазовский очень много наблюдал за морем, закрывал глаза и по памяти воспроизводил морские пейзажи. Он говорил: «Писать молнии, порыв ветра, всплеск волны — невысказано с натуры. Сюжет картины слагается у меня в памяти, как сюжет стихотворения у поэта».

Основываясь на последних исследованиях, американский геронтолог Джин Коэн (2016) утверждает, что мозг пожилого человека гораздо более пластичен, чем принято считать. В соответствии с его данными мозг начинает работать в полную силу в возрасте 60-80 лет. В этом возрастном периоде в головном мозге увеличивается количество миелина (интеллектуальная сила мозга повышается до 300% по сравнению со средними показателями), при этом человек может использовать обе части мозга одновременно, регулируя их включение легким наклоном головы в ту или другую сторону. Однако только при здоровом образе жизни интеллектуальная «мощь» не



Рисунок 1 Д., 75 лет, рисует по памяти картину Айвазовского

падает с возрастом, а только возрастает, достигая пика в 80 лет. Так, по данным Нади Штайбер (Австрия, 2015), в настоящее время результаты когнитивных тестов людей старше 50 лет совпадают с результатами тех, кто был младше на 4-8 лет при сравнении с тестами шестилетней давности. По мнению Штайбер, «проникновение в жизнь людей сложных систем коммуникации, информационных технологий, а также распространение умственного труда в преклонном возрасте способствует развитию познавательных навыков».

В настоящее время выделяют два профиля нейропластичности:

1. Адаптивный профиль:

- первичная естественная нейропластичность (поддержание функционирования существующих связей);
- восстановление утраченных функций после повреждения мозга (вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы и т.д.).

2. Маладаптивный профиль — в основе развития некоторых патологических состояний (спастичность, хронический болевой синдром и др.) [6].

Основой адаптивного профиля нейропластичности является церебральный резерв. Церебральный резерв — число нейронов, готовых образовывать синапсы и включаться в новые функциональные системы.

Основные составляющие церебрального резерва:

1. Пассивная защита от повреждающих факторов:
 - большие размеры головного мозга;
 - большее количество синапсов;
 - большее количество нейронов.
2. Активная защита от повреждающих факторов (компенсация повреждений за счет альтернативных путей передачи сигнала — т.н. когнитивный резерв):
 - высокое образование;
 - большая активность в профессиональной сфере.

Специалисты медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна (США, 2016) рассчитали среднюю максимальную продолжительность жизни человека, равную 115 годам. По их словам, вероятность того, что кто-либо в мире доживет до 125 лет, составляет 1 на 10 тыс. человек. Достичь подобного результата становится реальным, если учесть, что американские уче-

ные из Йельского университета (2013) открыли молекулярный «переключатель», позволяющий повернуть вспять процесс старения, заблокировав функцию гена Nogo Receptor 1 (тормозит рост аксонов).

В настоящее время доказана связь между негативными психологическими установками в отношении старения и выраженностью патологических изменений в мозге. В этом отношении весьма интересны наблюдения Герольда Хютера (Германия, 2016). Ученый рассказал об эксперименте, в ходе которого велись многолетние наблюдения за канадскими монахинями, чей возраст превышал 100 лет. Их мозг регулярно обследовали с помощью магнитно-резонансной томографии. Исследования показывали наличие в мозге этих женщин признаков нейродегенеративных заболеваний, но никаких клинических проявлений старческого слабоумия у них не наблюдалось. Герольд Хютер пришел к выводу, что *«причиной сохранения у монахинь-долгожительниц потенциала восстановления мозговых структур является согласованность между ожиданиями и реальностью, устойчивая картина мира и активная деятельная позиция — молиться, чтобы изменить мир к лучшему»*.

Само по себе острое поражение головного мозга является мощным фактором, активизирующим процессы пластичности. Многие потенциально опасные медиаторы повреждения являются индукторами пластичности, способствуя репарации поврежденной ткани. Так, даже при обширном мозговом инсульте возможно спонтанное восстановление нарушенных функций. При этом появляется все больше доказательств того, что повреждение мозга может раскрыть необыкновенные творческие таланты. В частности, обычный строитель из Великобритании Томми Макхью (2001) после перенесенного кровоизлияния в мозг почувствовал непреодолимые позывы к творчеству: сначала к поэзии — он начал много и быстро писать стихи для своего удовольствия, а через два месяца — к рисованию. Оказавшись после больницы дома, он не мог удержать своих порывов, брал кисти и разрисовывал все поверхности: стены, пол, потолок, мебель (рис. 2).

Для Томми мир стал по-настоящему красочным, в картинах он смешивает такие цвета, названия которым сам не знает и не может объяснить, как это происходит. Врачи сходятся во мнении, что на мозговую деятельность худож-



Рисунок 2 Творчество Томми Макхью

ника повлиял инсульт, который активизировал участки мозга, отвечающие за творчество.

В настоящее время доказано, что восстановление функциональных систем мозга после повреждения происходит за счет повышения эффективности синаптического пула, от активации сохранившихся синапсов до неосинаптогенеза и роста нервных отростков. Получено множество доказательств вовлечения в процессы нейропластичности нейротрофических ростовых факторов. Среди множества нейротрофических ростовых факторов особое положение занимает нейротрофический фактор мозга BDNF. Основная функция BDNF в организме заключается в поддержке выживания нейронов, их росте и формировании новых синапсов. В 2002 г. F. Karege и соавт. продемонстрировали наличие корреляции между концентрацией BDNF в плазме крови и головном мозге. Концентрация BDNF в сыворотке крови определяется методом иммуноферментного анализа:

- 0-15 пг/мл — низкая продукция (маркер нейрональной дисфункции);
- 15-30 пг/мл — средняя продукция;
- более 30 пг/мл — высокая продукция (кос-

венный признак активации адаптивной нейропластичности).

Стимуляция нейропластичности у пациентов с поражением головного мозга возможна за счет повышения уровня BDNF в результате раннего назначения восстановительных мероприятий в сочетании с препаратами, влияющими на проведение нервного импульса в головном мозге (Маркин С.П., 2016). Так, даже 30-минутная прогулка пять раз в неделю стимулирует выработку BDNF. Повышению уровня BDNF способствует также «терапия занятостью». Для этой цели подойдут практически любые занятия, где присутствуют мелкие точные движения (например, игра в домино, составление пазлов и т.п.) [5].

При двигательных расстройствах восстановлению функции паретичной конечности способствуют «touch-терапия» (пациент без контроля со стороны зрения находит предметы в емкости с гречневой крупой или пакете и на ощупь пытается определить название предмета), «принудительно индуцированная двигательная терапия» (здоровая рука фиксируется так, что больной не может ее использовать (создаются условия, при которых все внимание пациента фиксируется на использовании паретичной руки)), зеркальная терапия (рис. 3).

Среди препаратов, влияющих на нейропластичность, особое внимание заслуживает *нейромидин* (ипидакрин). Ключевые механизмы терапевтической эффективности нейромидина обусловлены его двойным механизмом действия:

- блокада калиевых каналов мембраны нейронов;
- обратное ингибирование холинэстеразы в синапсах.

Вследствие этого нейромидин действует на все звенья проведения возбуждения:

- повышение активности пресинаптического аксона;
- увеличение выброса медиатора ацетилхолина в синаптическую щель;
- уменьшение разрушения медиатора ацетилхолина ферментом;
- повышение активности постсинаптической клетки.

Нейромидин увеличивает содержание BDNF в сыворотке крови в 2,7 раза.

По данным Живолупова С.А. (2016), назначение нейромидина при ишемическом



Рисунок 3 Восстановление мелкой моторики

инсульте оказывает модулирующее влияние на диашиз (уменьшение зоны «ишемической полутени» вокруг очага некроза), что способствует более полному восстановлению нарушенных функций [1].

С целью оценки эффективности применения препарата нейромидин в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта нами проведены собственные исследования (Маркин с соавт., 2016). В исследовании приняли участие 28 больных (15 женщин и 13 мужчин), перенесших ишемический инсульт давностью 2-3 недели. Средний возраст пациентов составил 60,4 года. Степень нарушения двигательных функций оценивалась в соответствии с индексом мобильности Ривермид, «качество жизни» — по шкале общего психологического благополучия. Так, до лечения индекс мобильности составил $7,1 \pm 1,2$ балла, что соответствовало $63,8 \pm 4,7$ балла по шкале «качества жизни».

В последующем все пациенты были разделены на две группы: основную (15 человек) и контрольную (13 пациентов). Больные ос-

новой группы на фоне основных методов лечения (ЛФК, массаж и психотерапия) получали препарат нейромидин (внутримышечно по 2 мл 0,5% раствора в течение 10 дней, далее внутрь по 1 таблетке (20 мг) 3 раза в день на протяжении 3 недель), в то время как пациенты контрольной группы — лишь основные методы лечения. Контроль состояния пациентов осуществлялся по окончании курса лечения.

Как показали результаты исследования, включение нейромидина в комплексное восстановительное лечение больных, перенесших инсульт, способствует улучшению двигательных функций (индекс мобильности Ривермид составил $12,5 \pm 1,3$ балла ($p < 0,01$)) с одновременным улучшением «качества жизни» ($89,7 \pm 4,5$ балла по шкале общего психологического благополучия ($p < 0,001$)). В контрольной же группе также отмечалась положительная динамика, но в меньшей степени, чем в основной группе ($10,6 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) и $76,5 \pm 4,3$ ($p < 0,05$) балла соответственно по шкале Ривермид и индекса общего психологического благополучия).

Нейропластичность зависит от многих факторов. Так, тревожные расстройства могут оказывать повреждающее действие на нейрональную ткань. Этот феномен получил название негативной (дезадаптивной) нейропластичности. Люди, которые постоянно тревожатся и испытывают страх, старятся быстрее, поскольку фобии вызывают повреждение на клеточном уровне. В результате эксперимента выяснилось, что у женщин с фобиями теломеры (концевые участки хромосом) были короче, а разница в длине теломер с женщинами без фобических расстройств была эквивалентной шести годам (Meddaily.ru, 2012). В то же время адекватная терапия тревожных расстройств может остановить развитие негативных изменений мозга и даже привести к их компенсации.

В этом отношении широко используется препарат ноофен (фенибут). Ноофен — производное γ -аминомасляной кислоты и фенилэтиламина (γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид). Основное свойство препарата заключается в улучшении ГАМКергической нейромедиаторной передачи, повышении энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшении функциональных особенностей нейронов. Кроме того, ноофен опосредованно способствует активации

синтеза ацетилхолина. Помимо транквилизирующего действия ноофен также способствует улучшению когнитивных функций.

С целью оценки эффективности применения препарата ноофен у пациентов с постинсультными тревожными расстройствами нами проведены собственные исследования (Маркин с соавт., 2012). В исследовании приняли участие 47 больных (24 женщины и 23 мужчины), перенесших ишемический инсульт давностью более 6 месяцев. Средний возраст пациентов составил 58,7 года. Степень выраженности тревожных расстройств оценивали с помощью шкалы HADS, нарушения когнитивных функций — теста 5 слов и пробы Шульте. Так, до лечения выраженность тревоги составила $12,4 \pm 1,1$ балла, что сопровождалось ухудшением когнитивных функций (тест 5 слов — $3,4 \pm 0,1$ слова, проба Шульте — $52,1 \pm 4,4$ с).

В последующем все пациенты были разделены на две группы: основную (25 человек) и контрольную (22 пациента). Больные основной группы на фоне основных методов лечения (ЛФК, психотерапия) получали препарат ноофен по 500 мг 3 раза в день на протяжении 4 недель, в то время как пациенты контрольной группы — лишь основные методы лечения. Контроль состояния пациентов осуществлялся по окончании курса лечения. Как показали результаты исследования, включение ноофена в комплексное восстановительное лечение больных, перенесших инсульт, способствует нормализации эмоционального состояния пациентов с улучшением когнитивных функций (по шкале HADS — $3,5 \pm 2,3$ балла ($p < 0,01$), тест 5 слов — $4,5 \pm 0,2$ слова ($p < 0,001$), проба Шульте — $34,3 \pm 4,7$ с ($p < 0,01$)). В контрольной же группе также отмечалась положительная динамика, но в меньшей степени, чем в основной группе (по шкале HADS — $6,4 \pm 2,7$ балла ($p < 0,05$), без изменения показателей теста 5 слов и пробы Шульте).

В настоящее время появился новый, инновационный комбинированный препарат когнифен производства фармацевтического завода «Олайнфарм» (Латвия), содержащий 300 мг ноофена и 5 мг нейромидина, оптимально дополняющих друг друга с точки зрения клинико-фармакологических эффектов. Так, объединение нейромидина и ноофена в рамках одного комбинированного препарата имеет ряд преимуществ:

- сочетание системных (нейромедиаторных) и клеточных (нейрометаболических) эффектов;
- возможность максимально полного и одновременно точечного воздействия на профили нейропластичности (активация адаптивной нейропластичности с одновременным нивелированием проявления маладаптивного профиля);
- высокая степень безопасности.

Препарат назначают по 1 капсуле 2-3 раза в день. Стандартный курс лечения — 30 дней. Эффективность применения когнифена при поражениях головного мозга различного генеза продемонстрирована в ряде исследований.

Так, по данным исследования Кузнецова В.В. с соавт. (Киев, 2016), в раннем восстановительном периоде инсульта (до 6 мес.) когнифен способствует снижению степени гемипареза на 23,5%, мышечного тонуса в паретичных конечностях — на 33,3% и улучшению когнитивных функций — на 74,5% [4]. При этом, по данным Козелкина с соавт. (Запорожье, 2017), препарат оказался высокоэффективным и в позднем восстановительном периоде инсульта (от 6 месяцев до 1 года), что проявлялось значимой положительной динамикой когнитивных (MMSE, MoCa, FAB, методика «память на числа») и психоэмоциональных нарушений (шкала оценки состояния здоровья пациентов RNQ-9) [3].

Таким образом, в соответствии с личным опытом и данными других исследователей автор (Маркин С.П., 2018) предложил концепцию «ступенчатой модуляции нейропластичности», которая основана на преемственности применения препаратов *нейромидин* и *когнифен*:

I ступень. Стимуляция адаптивной нейропластичности:

- внутримышечно по 1-2 мл 0,5% раствора нейромидина в течение 2 недель,
- далее внутрь по 1 таблетке (20 мг) 3 раза в день в течение 3 недель.

II ступень. Поддержание достигнутого уровня адаптивной нейропластичности + нивелирование дезадаптивной нейропластичности:

- внутрь когнифен по 1 капсуле 2-3 раза в день в течение 4 недель.

Такой подход к модуляции нейропластичности после заболеваний или травм головного мозга будет способствовать быстрому восстановлению нарушенных функций, предупреждению инвалидизации и улучшению «качества жизни» пациентов.

«Процесс развития мозга можно сравнить с театральной постановкой: она разворачивается по сценарию, написанному генетическим кодом. Но у нее нет режиссера, а актеры ни разу в жизни не разговаривали друг с другом до того, как выйти на сцену. И, несмотря на все это, спектакль идет. Для меня это настоящее чудо» (Сьюзан МакКоннел, Стэнфордский университет).

Список использованной литературы

1. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцева О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П. и др. Нейромидин в клинической практике. Медицинское информационное агентство. — М., 2016. — 60 с.
2. Живолупов С.А. с соавт. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 4. — С. 78-85.
3. Козелкин А.А. с соавт. Эффективность препарата когнифен у больных с мозговым ишемическим полшарным инсультом в позднем восстановительном периоде // Международный неврологический журнал. — 2017. — № 7. — С. 16-23.
4. Кузнецов В.В. с соавт. Комбинированная нейрометаболическая терапия больных, перенесших ишемический инсульт // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. — 2016. — № 7. — С. 74-80.
5. Маркин С.П. Нейропластичность — основа восстановительной неврологии // Научно-практический журнал «Прикладные информационные аспекты медицины». — 2017. — Т. 20, № 2.
6. Маркин С.П. Нейропластичность и травма головного мозга. Материалы XIX Международной конференции «Возрастная стратегия профилактики, терапии и реабилитации в неврологии». — Трускавец, 2017.

Надійшла до редакції 28.10.2018 року

STEPWISE MODULATION OF NEUROPLASTICITY

S.P. Markin

Abstract

The article considers the modern view on the problem of neuroplasticity of the brain. The main components of the concept of neuroplasticity are described. The role of drug therapy in maintaining neuroplasticity after brain damage is shown.

Keywords: neuroplasticity, brain-derived neurotrophic factor BDNF, neuromidin, cogniphen.