

УДК 612.8:616-092.18-036.82:612.017

**О.В. Погорелов,**  
**Ю.В. Букреева,**  
**О.А. Гавва** \*,  
**В.І. Пашковський** \*,  
**О.М. Толубаєв** \*,  
**Е.К. Духовенко** \*

## ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ, ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра неврології і офтальмології  
(зав. – д. мед. н., О.В. Погорелов)

вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» \*

(голов. лікар – д. мед. н., проф. С.А. Риженко)

пл. Соборна, 14, Дніпро, 49005, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of neurology and ophthalmology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: aleksei.pogorelov@gmail.com

«Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov» \*

Soborna square, 14, Dnipro, 49005, Ukraine

**Ключові слова:** нейропластичність, нейрогенез, нейросітківка, синапс, адаптація, спраутинг, синаптична передача, нейрореабілітація

**Key words:** neuroplasticity, neurogenesis, neuroretina, synapse, adaptation, sprouting, synapse transmission, functions recovery

**Реферат.** Основные теоретические, патофизиологические и практические аспекты нейропластичности. Погорелов А.В., Букреева Ю.В., Гавва Е.А., Пашковский В.И., Толубаев А.Н., Духовенко Е.К. В статье приведены результаты аналитического обзора развития понятийного содержания термина «нейропластичность» и новые данные о патофизиологических, саногенетических, нейрофизиологических, био- и нейрхимических основах восстановительных процессов в нервной системе. Выделены ключевые механизмы данных процессов в рамках первичной и вторичной нейропластичности, адаптивной, дезадаптивной, реактивной и перекрестно-модальной форм нейропластичности. Очерчены особенности нейрогенеза и функциональной перестройки нейросетей в модально-специфических и регуляторно-значимых структурах мозга в норме и патогенезе. Приведены контрверсии взглядов на функциональные и морфологические аспекты нейропластических процессов. Рассмотрены и системно классифицированы прикладные методы изучения нейропластичности, включая клиническую диагностику с уточненными нейровизуализационными, нейрхимическими, нейрофизиологическими критериями и коэффициентами. Обозначены конкретные методы нейрореабилитации и перспективные актуальные направления нейро-саногенеза с использованием физических, рефлекторных, нейропсихологических, поведенческих методов стимуляции мозга и фармакологической терапии.

**Abstract.** Main theoretical, pathophysiological and practical aspects of neuroplasticity. Pogorelov A.V., Bukreyeva Yu.V., Gavva O.A., Pashkovsky V.I., Tolubayev O.M., Dukhovenko E.K. Results of the state-of-the-art review of the "neuroplasticity" term development and new data about the sanogenetic, pathophysiological, neurophysiological, bio - and neurochemical bases of the nervous system recovery processes are given in this article. Key mechanisms of adaptive, desadaptive, responsive and cross modal forms of neuroplasticity within primary and secondary neuroplasticity are distinguished. The specific character of neurogenesis and functional reorganization of neuronets in specific regulatory structures of the brain in the norm and pathogenesis are outlined. Controversies about functional and morphological aspects of neuroplastic processes are presented. Application-oriented methods of neuroplasticity study are considered and systemically classified. Clinical diagnostics with the specified neurovisualization, neurochemical, neurophysiological criteria and coefficients is considered also. Specific methods of neurorehabilitation and perspective urgent directions of neuro- sanogenesis are designated using physical, reflex, neuropsychological, behavioural brain stimulation methods and pharmacological therapy.

Припущення про «пластичність» мозку вперше опубліковано психологом Вільямом Джеймсом (The Principles of Psychology) в 1890 р.

[12], у 1920 р. досліді Карла Лешлі надали докази наявності змін у нейронних структурах макак-резусів, у працях фізіолога Єжи Конорського

(Koporski J., 1948) вперше використовується термін «нейропластичність» (НП) [9]. До кінця ХХ сторіччя в галузі нейронаук переважали погляди на статичність та незмінність структур мозку після досягнення людиною дорослого віку. Вважалося, що стовбур та кора головного мозку не формують нових зв'язків та не змінюють свою структуру [3, 12]. Процеси навчання, пам'яті розглядалися переважно в аспекті закріплення сформованих зв'язків. Вивчення функцій гіпокампу, відповідального за процеси фіксації нейрохімічних слідів пам'яті в корі головного мозку, забування та фільтрацію інформації, показали не тільки функціональну перебудову цієї структури, але й наявність нейрогенезу в лімбічній системі, який, за деякими оцінками (Kirsty Spalding), становить 700 нейронів на добу [8]. На сьогодні незаперечною є не тільки функціональна пластичність мозку, але і морфологічна, в основі якої лежить нейрогенез, тобто «нервові клітини відновлюються». Вважають, що НП – це здатність нервової системи до адаптації під впливом умов зовнішнього і внутрішнього середовища, що реалізується шляхом структурно-функціональних перебудов, має позитивний або негативний ефект [1, 3, 12]. Завдяки нейропластичності забезпечується компенсація і можливість відновлення втраченої функції при різних неврологічних захворюваннях. Виділяють декілька типів нейропластичності:

1. Первинна нейропластичність – це процеси ремодельовання синаптичних зв'язків, спрямованих на оптимізацію функціонування нейрональних мереж у процесах філогенезу й онтогенезу.

2. Вторинна - компенсаторна функціональна активність мозку при церебральному ушкодженні, що супроводжується порушенням функції.

Вторинна НП може бути розділена на адаптивну і дезадаптивну. Адаптивна нейропластичність має позитивний ефект. Відоме МРТ-дослідження [15] таксистів Лондона виявило суттєве, порівняно з водіями простих маршрутів, збільшення ділянок гіпокампу. НП також може мати негативний вплив (формування ділянок з патологічною активністю при захворюваннях). За швидкістю процесу розрізняють реактивну (безпосередня відповідь нейронів на патологічну дію) і репаративну (є тривалішим процесом, запускає компенсаторно-відновні механізми) нейропластичність [4] (рис. 1). Якщо патологічний осередок повністю виключає дієздатність структури, можлива активізація структур, модально не пов'язаних з цією конкретною функцією – перехресно-модальна НП [13, 16]. Наприклад, пацієнти із вродженою сліпотою мають підвищене слухове просторове орієнтування за рахунок додаткової активізації ділянок зорової кори при звуковій стимуляції [8].

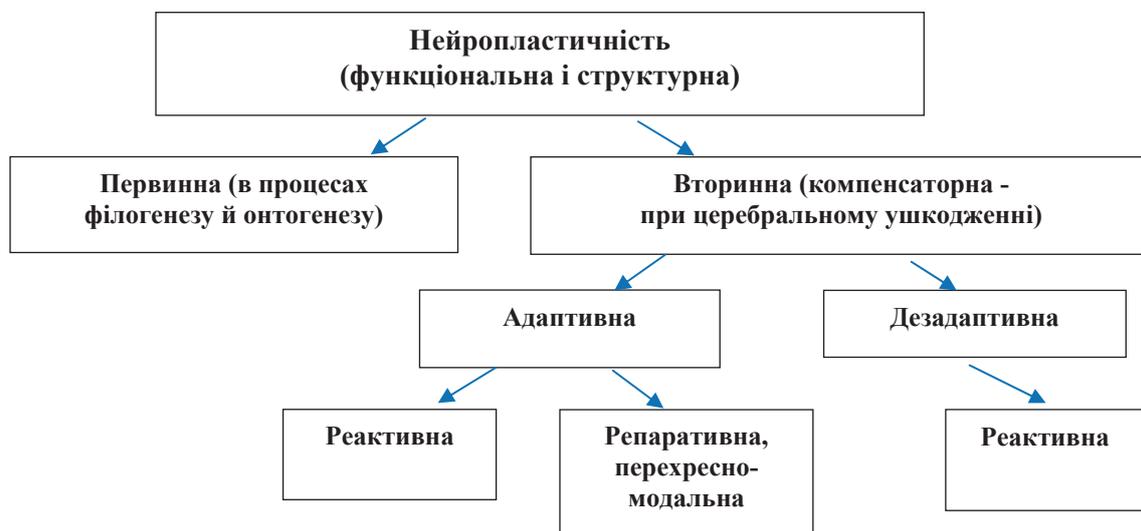


Рис. 1. Блок-схема класифікації типів нейропластичності та її механізмів

Описано такі механізми НП:

- зміна функціональної активності синапсів;
- зміна кількості, протяжності і конфігурації активних синаптичних зон;
- зміна кількості шипиків дендриту в синапсах;

- формування нових синапсів, пов'язане з аксональним або дендритним спраутингом (регенеративним, коллатеральним);
- тривале потенціювання або гальмування, що регулює ефективність синаптичної передачі;

- зміна порогу збудливості потенціалзалежних мембранних каналів;

- компенсаторні можливості метаболізму на мембранному і молекулярному рівнях.

Нейропластичність характеризується здатністю нейронів змінювати свою структуру, свої функції, кількість і типи нейротрансмітерів. Найбільш високий потенціал пластичності має лімбічна система і моторна кора півкуль великого мозку. Були відмічені активні процеси нейропластичності в ділянках таламуса, стовбура, ретикулярної формації, лімбічної системи, а також у гліальних структурах [3, 7, 13, 14]. Методами вивчення нейропластичності є магнітно-резонансна томографія (МРТ), позитронно-емісійна томографія, однофотонна емісійна томографія, електрофізіологічні дослідження, транскраніальна магнітна стимуляція, гістологічні методи [9, 10]. У клінічній практиці нервових хвороб для оцінки нейропластичності застосовні такі методики, як електроенцефалографія (ЕЕГ), метод викликаних потенціалів (ВП), зокрема когнітивні викликані потенціали (КВП), соматосенсорні викликані потенціали (ССВП), функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ) [8]. Перевагою методів ВП є можливість зіставлення компонентів викликаних потенціалів із структурами мозку, що надає змогу оцінити нейропластичні процеси в динаміці лікування (табл.).

### **Вторинна нейропластичність як основа ефективного лікування неврологічних хвороб**

При ушкодженні мозку спостерігається деструкція синапсів і нейронів, але активуються компенсаторно-відновні процеси. Зрілі нейрони втрачають здатність ділитися, тому основним резервом відновлення функції нейронних мереж мозку є інтенсивне використання нейронів, що збереглися, реорганізація міжнейронних взаємозв'язків і активація нейроглії [3, 8, 14]. Завдяки тому, що одна й та ж функція має своє представництво в різних ділянках певної області, існує можливість адаптації мозку до ушкодження. Це відбувається за рахунок феномену локальної гіперзбудливості, шляхом активізації сусідніх "запасних" ділянок. При великих патологічних осередках процес відновлення функцій лише за рахунок активізації "запасних" представництв виявляється недостатнім. Тому необхідне залучення інших зон конкретної функціональної мережі – як розташованих навколо вогнища ушкодження, так і віддалених зон іпсилатеральної півкулі [7, 18]. На практиці відомі труднощі при лікуванні пацієнтів з постінсультними, посттравматичними афазіями,

коли результати інтенсивних і скоординованих відновних засобів не мають передбачуваного результату, на відміну від реакції зон представництва рухового стереотипу. Так, не відбувається достовірного розширення або заміщення зон мови, хоча виявлена часткова структуризація зони Брока і лівої надкрасової звивини, а також активація зон недомінантної півкулі [16, 17]. Вірогідно, НП у цих випадках має свої обмеження, залучення нейрональних сітківки для виконання особливих модально-специфічних функцій може в підсумку виявитися принципово неможливим. Характер і механізми таких обмежень є темою наступних досліджень.

### **Нейропластичність як прикладне поняття в терапії неврологічних хвороб**

Реабілітація, з урахуванням механізмів нейропластичності, включає повторне виконання певних завдань, що призводить до закріплення необхідного рухового стереотипу. За допомогою методів функціональної нейровізуалізації доведено, що спостереження пацієнтом за певним руховим актом призводить до активації сенсомоторних ділянок кори головного мозку, те ж саме відбувається при спробах пацієнта уявляти руховий акт або ж при пасивному тренуванні [5, 16]. Досить перспективним вважається використання методу активних рухів "із супротивом". І навпаки, іммобілізація кінцівок здатна призвести до зменшення зони її кіркового представництва [1, 16]. Використовується метод транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). При ТМС відбувається активізація або ж навпаки гальмування (залежно від частоти) певних зон кори головного мозку. ТМС здатна швидко і на довгий час активізувати зону М1, що полегшує відновлення моторних навичок у неврологічних пацієнтів і може бути використана для нейрокогнітивної реабілітації [4, 6, 12]. Високо-частотна електрична стимуляція (ВЕС) глибинних ядер сірої речовини головного мозку здатна модулювати функцію кірково-підкіркових трактів, покращуючи рухову, когнітивну і поведінкову функції при хворобі Паркінсона, дистонії, есенціальному треморі, у випадках тяжко-курабельного кластерного головного болю, психіатричних захворюваннях, а також при резистентній до лікування епілепсії [19]. Фармакологічні методи стимуляції нейропластичності включають переважно препарати ацетилхолінергічної дії, антидепресанти, ті, що регулюють обмін речовин і мають перспективи розвитку, препарати, що модулюють ендогенну захисну активність.

## Основні методи і їх значення в діагностиці нейропластичності

Нейровізуалізаційні				
МРТ, КТ, фМРТ	індекси структурних співвідношень	вогнищеві порушення	дифузні порушення	структурні аномалії
Значення в діагностиці	Атрофії, асиметрії, вентрикуло-краніальний коефіцієнт, ступені поперечної, аксіальної дислокації, коефіцієнт дифузії молекул води, товщина сірої речовини великих півкуль, ніжок мозку, інше.	Розмір, характер, локалізація, динаміка	Лейкоареоз, щільність тканин, інше	Гідроцефалії, кісти, дефекти розвитку структур мозку, мальформації
Електрофізіологічні				
ЕЕГ	нормативні ритми	патологічні ритми	фокальні, специфічні феномени	фармакологічні, функціональні проби
Значення в діагностиці	співвідношення потужностей, рівень, лабільність, інше	локалізація, характер, стійкість, інше	локалізація, характер, інше	реакція адекватна, ні
ВП	латентності, амплітуди відгуку	повторюваність показників	стовбурові, зорові ВП -	реакція на фарм., функц. проби
Значення в діагностиці	зниження, підвищення, співвідношення	динаміка змін	деформації, зміни часу, амплітуд	адекватна, ні
Когнітивні ВП	підвищення латентності P300	подовження латентності N2	пік N2	амплітуда N2 / P3
Значення в діагностиці	порушення запам'ятовування та прийняття рішень	порушення сенсорної інтеграції	когнітивні	об'єм оперативної пам'яті
Нейропсихологічні				
Сфери діагностики	моторна	сенсорна	емоційно-вольова	пізнавальна, поведінкова
Значення в діагностиці	парези, плегії, інше	зони мозку	зони змін	зони змін
Клінічні				
Сфери діагностики	рухова система	координаторна система	система чутливості	вегетативна система
Значення в діагностиці	м'язова сила, функції ураженої кінцівки	дискоординація	гіпестезії, коркові с-ми	автономна регуляція
Біохімічні				
Показник	NGF (nerve growth factor) – фактор росту нервів (ліквор, плазма)	BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	VGF (nerve growth factor) – білок	Меланокортини (альфа-меланостимулюючий, АКТ)
Значення в діагностиці	пряма кореляція між рівнем NGF і швидкістю відновлення нервової тканини	збільшує кількість і диференціацію нових нейронів та синапсів	підвищення – емоційно-вольова та поведінкова сфери. Зниження - когнітивні порушення	вплив на ріст, диференціацію нейронів, проростання відростків, щільність нейронних мереж

## ВИСНОВКИ

1. Під нейропластичністю (НП) нервової системи розуміють як функціональну адаптаційну спроможність мозку, так і морфологічну, тобто нейрогенез, при цьому обидва типи НП можливі в будь-якому віці.

2. НП може бути розділена на адаптивну, що має позитивний ефект, і дезадаптивну, при цьому обидва типи нейропластичності потрібно діагностувати в клінічній практиці нервових хвороб.

3. Всі методи оцінки нейропластичності (нейровізуалізаційні, електрофізіологічні, клінічні,

нейропсихологічні, біохімічні) потребують динамічного спостереження.

4. При лікуванні з використанням знань особливостей нейропластичності має бути врахована специфічність зони ураження, ефективність як фізичних, так і ментальних вправ, потреба включати в схеми реабілітації контрлатеральну гемісферу, підтримувати комплексний підхід з використанням фізичних, рефлекторних, нейропсихологічних, поведінкових методів стимуляції мозку та фармакологічної терапії.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боголепова А.Н. Проблема нейропластичності в неврологии / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова – 2010. – № 8. – С. 62 – 65.
2. Дзяк Л.А. Нейропластичность и вестибулярная дисфункция / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Междунар. неврол. журнал. – 2006. – № 6. – С. 10.
3. Семченко В.В. Синаптическая активность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты) / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Н.Н. Боголепов. – Москва: Директ – медиа, 2014. – 499 с.
4. Chollet F. Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity: insights from the stroke model / F. Chollet // Dialogues Clin Neurosci. – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 67-76.
5. Cortical sensory plasticity in a model of migraine with aura / J.J. Theriot [et al.] // J. Neurosci. – 2012. – Vol. 32, N 44. – P. 54-61.
6. Dieterich D.C. Proteomics of the Synapse – A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity / D.C. Dieterich, M.R. Kreutz // Mol. Cell. Proteomics. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 368-381.
7. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects / V. Dietz // Exp. Neurol. – 2012. – Vol. 235, N 1. – P. 110-115.
8. Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans / L. Kirsty [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 153, N 6. – P. 1219-1227.
9. Froemke R.C. Plasticity of cortical excitatory – inhibitory balance / R.C. Froemke // Ann. Rev. Neurosci. – 2015. – Vol. 38. – P. 195-219.
10. Griesbach G.S. Cellular and molecular neuronal plasticity / G.S. Griesbach, D.A. Hovda // Handb. Clin. Neurol. – 2015. – Vol. 128. – P. 681-690.
11. Growth factors and synaptic plasticity in relapsing – remitting multiple sclerosis / F. Mori [et al.] // Neuromolecular Med. – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. 490-498.
12. Hegde A.N. Proteolysis, synaptic plasticity and memory / A.N. Hegde // Neurobiol. Learn. Mem. – 2016. – Vol. 7. – P. 11-18.
13. Hübener M. Neuronal plasticity: beyond the critical period / M. Hübener, T. Bonhoeffer // Cell. – 2014. – Vol. 159, N 4. – P. 727-737.
14. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress / J.C. Delpech [et al.] // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 96, Pt. A. – P. 19-28.
15. Navigation – related structural change in the hippocampi of taxi drivers / E.A. Maguire [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, N 8. – P. 4398-4340.
16. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity / F. Khan [et al.] // J. Neurol. – 2016. – Vol. 24. – P. 1-13.
17. Neuroplasticity as a function of second language learning: anatomical changes in the human brain / P. Li [et al.] // Cortex. – 2014. – Vol. 58. – P. 301-324.
18. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization? / S.M. Gustin [et al.] // J. Neurosci. – 2012. – Vol. 32 (43). – P. 74-84.
19. Stogsdill J.A. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity / J.A. Stogsdill, C. Eroglu // Curr. Opin. Neurobiol. – 2016. – Vol. 42. – P. 1-8.
20. Wefelmeyer W. Homeostatic Plasticity of Subcellular Neuronal Structures: From Inputs to Outputs / W. Wefelmeyer, C.J. Puhl, J. Burrone // Trends Neurosci. – 2016. – Vol. 39, N 10. – P. 656-667.

## REFERENCES

1. Bogolepova AN. [Problem of neuroplasticity in neurology]. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2010;8:62-65. Russian.
2. Dzjak LA. [Neuroplasticity and vestibular dysfunction]. International neurologic journal. 2006;6(10). Ukrainian.
3. Semchenko VV. [Synaptic activity of the brain (fundamental and applied aspects)]. Moscow: Direkt – media. 2014;499. Russian.
4. Chollet F. Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity : insights from the stroke model. Dialogues Clin. Neurosci. 2013;15(1):67-76.
5. Theriot JJ, et al. Cortical sensory plasticity in a model of migraine with aura. J. Neurosci. 2012;32(44):54-61.
6. Dieterich DC, Kreutz MR. Proteomics of the Synapse – A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity. Mol. Cell Proteomics. 2016;15(2):368-81.
7. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects. Exp Neurol. 2012;235(1):110-5.
8. Kirsty L, et al. Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. Cell. 2013;153(6):1219-27.
9. Froemke RC. Plasticity of cortical excitatory – inhibitory balance. Annu. Rev. Neurosci. 2015;38:195-219.
10. Griesbach GS, Hovda DA. Cellular and molecular neuronal plasticity. Handb Clin Neurol. 2015;128:681-90.
11. Mori F, et al. Growth factors and synaptic plasticity in relapsing – remitting multiple sclerosis. Neuromolecular Med. 2014;16(2):490-8.
12. Hegde A.N. Proteolysis, synaptic plasticity and memory. Neurobiol Learn Mem. 2016;7:11-8.
13. Hübener M., Bonhoeffer T. Neuronal plasticity : beyond the critical period. Cell. 2014;159(4):727-37.
14. Delpéch JC, et al. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. Neuropharmacology. 2015;96:19-28.
15. Maguire EA, et al. Navigation – related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc. Natl. Acad Sci U S A. 2000;97(8):4398-40.
16. Khan F. et al. Neurorehabilitation : applied neuroplasticity. J. Neurol. 2016;24:1-13.
17. Li P, et al. Neuroplasticity as a function of second language learning : anatomical changes in the human brain. Cortex. 2014;58:301-24.
18. Gustin SM, et al. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization? J. Neurosci. 2012;32(43):74-84.
19. Stogsdill JA, Eroglu C, Stogsdill JA. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. Curr Opin Neurobiol. 2016;42:1-8.
20. Wefelmeyer W, Puhl CJ, Burrone J. Homeostatic Plasticity of Subcellular Neuronal Structures : From Inputs to Outputs. Trends Neurosci. 2016;39(10):656-67.

Стаття надійшла до редакції  
02.12.2016

