

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПЛАСТИЧНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТЬ СИНАПСОАРХИТЕКТониКИ МОЗГА

Н. Н. Боголепов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Regularities of Plasticity and Stability of Synapsoarchitectonics of the Brain

N. N. Bogolepov

Scientific centre of neurology RAMS, Moscow

В статье показаны механизмы пластичности синапсов. Обращено внимание на различия в пластичности разных типов синапсов. Подчеркнуто, что пластичность синапсоархитектоники может иметь как положительный эффект при адаптации, обучении и т.д., так и отрицательный, например, при хронической морфинной интоксикации.

The article describes the mechanisms of plasticity of the synapses. There is attract the attention to differences in the plasticity of the various types of synapses. Underline that plasticity of synapsoarchitectonics may have the positive effect in adaptation, learning and so on, and the negative effect, for example, at chronic morphine intoxication.

Введение

В настоящее время синапсоархитектоника является одной из наиболее важных проблем в изучении мозга. Это объясняется тем, что организация межнейронных связей лежит в основе системной деятельности мозга, механизмов адаптации, обучения, компенсации нарушенных функций.

Полиморфизм межнейронных контактов отражает сложность организации коры большого мозга и других образований головного мозга, т. к. каждый из видов контакта имеет особенности ультраструктуры и функционального значения, а совокупность различных типов контактов в значительной мере определяет структурно-функциональную организацию различных образований большого мозга.

Это положение основывается на том, что синапсоархитектоника является стабильной.

С другой стороны, результаты наших исследований и многочисленные литературные данные позволяют сделать вывод, что в коре большого мозга синапсоархитектоника не является раз и навсегда зафиксированной структурой, но представляет собой динамичную систему. Эта возможность изменения синапсоархитектоники в образованиях головного мозга взрослого человека или экспериментального животного определяется термином пластичность.

Пластичность межнейронных связей связана, прежде всего, с функциональными воздействиями достаточной длительности и интенсивности.

Пластичность межнейронных контактов является важной составляющей функциональных систем

[1, 2]. Изменения функциональных систем взаимосвязаны с пластичностью систем межнейронных связей, определяющих реализацию поведенческих актов.

Пластичность синапсоархитектоники тесно связана с динамичностью организации медиаторных систем. Роль холинергической, норадренергической, серотонинергической, дофаминергической систем в реализации поведенческих реакций и биологических мотиваций опосредуется благодаря взаимосвязанным системам межнейронных контактов. При этом следует учитывать теоретическое положение о том, что каждый корково-подкорковый комплекс мотивационного возбуждения при реакциях различного биологического качества представляет собой специфическую нейрхимическую интеграцию [3].

Анализ участия нейромедиаторных механизмов в центральной архитектонике различных мотиваций позволяет понять решающие факторы, влияющие на пластичность мотивационных возбуждений [4].

Пластичность межнейронных связей на протяжении многих лет изучалась в нашей лаборатории [5, 6].

Эти исследования показали, что не все формы межнейронных связей пластичны в равной степени, что среди межнейронных связей могут быть выделены системы стабильных, надежно закрепленных связей и системы пластичных, достаточно легко изменяющихся под влиянием функциональных воздействий связей. Было выявлено, что только часть межнейронных связей пластична и изменения этих контактов обратимы.

Цель настоящей работы — показать основные закономерности пластичности ультраструктуры синапсов, выявить признаки пластичности межнейронных

ных контактов и их отличие от деструктивных изменений синапсов, приводящих к патологическим изменениям образований мозга, определять возможность и пределы структурно-функциональной организации мозга в норме.

Материалы и методы исследования

В поведенной работе были обобщены результаты исследований по формированию синапсов в онтогенезе, изучению синапсоархитектоники мозга взрослых экспериментальных животных в норме и патологии, исследованию межнейрональных связей в мозгу человека.

Основные результаты получены при изучении коры большого мозга.

Материалом для этой работы были исследования онтогенетического материала организации межнейрональных связей двигательной, теменной и зрительной коры большого мозга, исследования коры большого мозга старых крыс. Эти исследования проводились на нормальных белых крысах линии Вистар.

Проводились также исследования пластичности межнейрональных связей при острой и хронической морфинной интоксикации экспериментальных животных (крыс).

Исследования, проведенные на экспериментальных животных, сопоставлялись с изучением мозга человека в зрелом и старческом возрасте.

Результаты исследования

В проведенных исследованиях было показано, что пластичность синапсоархитектоники осуществляется в рамках афферентно-эфферентных взаимоотношений, характерных для того или иного образования мозга или той или иной области коры большого мозга.

Поэтому следует, прежде всего, обратить внимание на то, как формируются афферентно-эфферентные взаимоотношения в коре большого мозга, как создается «каркас» разветвления дендритов и аксонов, образующих синапсы на этих дендритах и телах нервных клеток. В какой-то мере эти взаимодействия дендритов и аксонов, образующих основную массу межнейрональных связей, генетически predeterminedены, но в какой мере они пластичны? Ответ на эти вопросы дало изучение развития синапсов коры большого мозга в пренатальном и постнатальном онтогенезе.

Формирование синапсов в онтогенезе идет двумя основными путями.

Во-первых, синапсы формируются, проходя стадию десмосомовидного контакта. В пренатальном онтогенезе десмосомовидные контакты между отростками незрелых нервных клеток достаточно широко распространены. Синаптические пузырьки вблизи от специализации мембран сначала отсутствуют, затем один-два или несколько синаптических пузырьков постепенно приближаются к мембране десмосомовидного контакта, который превращается в незрелый синапс, а затем в зрелый, полноценно функционирующий синапс.

Во вторых, синапсы могут формироваться через точечную активную зону, в которой с самого начала к пресинаптической мембране примыкают один или несколь-

ко синаптических пузырьков. Созревание таких синапсов идет по линии увеличения площади активной зоны синапса и количество синаптических пузырьков в пресинаптическом отростке и у пресинаптической мембраны.

Синапсы, проходящие в своем развитии стадию десмосомы, формируются раньше и в основном в пренатальном онтогенезе. По-видимому, их образование регулируются генетическими программами в большей степени, чем синапсов, формирующихся через точечную активную зону, которые, в свою очередь, образуются в большей степени под влиянием функциональных воздействий. Их количество резко возрастает, например, в зрительной области коры в период прозревания или в двигательной области коры в первые дни после рождения.

Межнейрональные связи различного типа созревают неравномерно, что, с одной стороны, формируют закономерную и в определенной мере стабильную синапсоархитектонику каждого из образований мозга, а с другой стороны — создают основу для пластических изменений системы межнейрональных связей в результате особенностей индивидуального развития, обучения, тренировки и т. д. При этом все контакты разделяются на две категории: рано созревающие — стабильные и позднее формирующиеся в онтогенезе — более изменчивые и динамичные.

Следует остановиться более подробно на механизмах пластичности межнейрональных связей, включающих в себя как изменения отдельных контактов, так и изменения синапсоархитектоники образований в целом за счет образования новых или деструкции ранее существовавших контактов, что является наиболее выраженной стадией пластичности синапсоархитектоники.

Согласно полученным нами и литературным данным пластичность включает в себя следующие механизмы: Во первых, изменения в пределах существующего синаптического контакта. Это изменения величины синапса, площади контакта пре- и постсинаптического отростка, величины активной зоны, конфигурации (искривленности) синаптических мембран. Во вторых, изменение количества синапсов за счет их новообразования или деструкции. В третьих, реорганизация синапсоархитектоники за счет изменения набора синапсов различного типа. Особо следует выделить пластичность шипиков дендритов и синапсов на них. Шипики дендритов являются наиболее динамичной частью нейрона, они весьма пластичны, их число быстро и активно увеличивается или уменьшается в зависимости от воздействия на нейроны.

В пластичности синапсоархитектоники, так же как и в организации межнейрональных связей коры большого мозга шипики дендритов и синапсы на них играют особую роль.

В механизмах пластичности шипиков следует подчеркнуть изменение размеров и конфигурации головки шипика.

Согласно нашим и литературным данным можно считать, что синапсы на шипиках дендритов являются одной из наиболее лабильных форм межнейрональ-

ных контактов, которая весьма чувствительна к самым различным воздействиям на центральную нервную систему. Шипики могут достаточно быстро исчезать при ишемии, интоксикациях и других воздействиях. В то же время известно, что при длительной потенциации головка шипика набухает, площадь контакта увеличивается, затем формируется перфорация, затем возможно даже раздвоение шипика, вследствие чего формируются новые шипики [7]. Этот механизм дополняет известные пути образования шипиков из выпячиваний или филоподий дендритов, из тончайших ответвлений дендритов, которые превращаются в шипики с головкой и шипиковым аппаратом.

Следует отметить, что ультраструктурная динамика шипиков играет критическую роль в пластичности нервной системы. Наши данные показывают, что шипики неоднородны в своей пластичности. Среди них выделяются стабильные формы, которые, вероятно, могут быть структурной основой сохранения долгосрочной информации.

В большинстве экспериментальных работ, посвященных пластичности синапсоархитектоники, внимание обращено на изменения ультраструктуры синапсов при повышении функциональной активности системы, к которой принадлежат контакты. В частности, это относится к новообразованию синапсов в зрительной области коры большого мозга при включении ее в функцию в онтогенезе, новообразование синапсов показано при длительной потенциации [8]. Пластические изменения синапсоархитектоники при обучении, тренировке, адаптации играют положительную роль, однако, в некоторых случаях пластичность межнейрональных связей может играть негативную роль и быть одним из симптомов патологии мозга.

Позитивную роль, как уже указывалось, пластичность синапсов играет в деятельности функциональных систем. В то же время пластичность синапсоархитектоники может играть и негативную роль, участвуя в формировании патологических систем. Наиболее ярким примером этого являются изменения межнейрональных связей при морфинной интоксикации. Электронно-микроскопическое изучение синапсов коры больших полушарий показывает, что их изменения складываются из нескольких процессов: повреждения определенного числа контактов, активации некоторой части синапсов, образование новых межнейрональных контактов.

Выявленное нами образование новых искусственных связей под влиянием морфинной интоксикации является важным экспериментальным фактом. Согласно высказанной нами гипотезе формирования новых связей при морфинизме может являться структурной предпосылкой образования физической зависимости от наркотика [9].

Количество мелких ветвей аксонов и синапсов увеличивается спустя 1 час после введения морфина и возрастает к 24 часам. В хроническом эксперименте при ежедневном однократном введении (как с учетом толе-

рантности, так и в одной дозе) количество синапсов нарастает в течение первых 10 дней, а затем даже несколько увеличивается к 40 дням после начала эксперимента. Под влиянием морфина, особенно при его хроническом введении в возрастающих дозах в течение 20—40 дней, меняется не только количество и распределение синапсов в коре полушарий большого мозга, но и их состав.

Увеличение количества синапсов, деструкция части контактов, изменения состава синапсов, формирование искусственных связей служит ультраструктурной основой зависимости от наркотика вследствие изменения замыкательной и интегративной функций в образованиях мозга, прежде всего, в коре полушарий большого мозга.

Следует отметить, что количественные изменения даже в самых выраженных случаях укладываются в 10—15% увеличения количества контактов за счет образования новых синапсов. Это указывает на то, что большая часть синапсов остается стабильной, обеспечивающей закономерности связей в рамках цито- и нейроархитектоники, и лишь часть контактов определяет реорганизацию функции нервных центров.

В старческом возрасте в коре большого мозга уменьшается количество синапсов на тонких ветвях дендритов, на шипиках дендритов, уменьшается число дендро-дендритных и аксо-аксональных связей. Реже встречаются синапсы с активными зонами небольшой протяженности, что, вероятно, свидетельствует о снижении возможностей образования новых межнейрональных связей. Однако, большая часть синапсов сохраняется, определяя основные закономерности синапсоархитектоники образований мозга. В старческом возрасте сохраняются синапсы, являющиеся стабильными связями, наряду с возможными изменениями пластичных связей, зависящими от функциональных изменений.

При изучении возрастных изменений синапсов мозга человека можно выделить особую форму изменений синапсов, ультраструктура которых позволяет думать. Что они не участвуют в передаче импульса. Об этом свидетельствуют нарушения взаимодействия синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны. Однако, в целом ультраструктура синапса сохраняется, что позволяет считать, что такие синапсы могут вернуться к активной функции при определенных условиях. Согласно нашим предположениям подобные изменения контактов могут быть выделены в особую форму пластичности межнейрональных контактов, которую можно определить как функциональную асинапсию.

Функциональная асинапсия — это такая форма изменений межнейрональных связей, при которой сохраняются пресинаптическая и постсинаптическая мембраны, синаптические пузырьки в пресинаптическом отростке и другие признаки межнейронального контакта. Однако, синаптические пузырьки не образуют скопления у пресинаптической

мембраны; отсутствуют соприкосновения синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной. Между пресинаптической мембраной и скоплениями синаптических пузырьков выявляются скопления осмиофильного материала, которые не могут интерпретироваться как измененные синаптические пузырьки. В некоторых случаях между синаптическими пузырьками и пресинаптической мембраной выявляется полоска просветления. В таких синапсах, естественно, отсутствуют синаптические пузырьки, открывающиеся в синаптическую щель. Подробнее синапсы особенно часто выявлялись в коре большого мозга людей пожилого и старческого возраста. Согласно нашим представлениям такие синапсы не функционируют, но остаются способными к возобновлению функции при определенных условиях.

Обсуждение и выводы

Таким образом, в результате обобщения собственных и литературных данных можно сделать вывод, что пластичность межнейронных связей может реализовываться в рамках генетически predetermined схемы афферентно-эфферентных взаимоотношений.

В рамках пластичности межнейронных связей рассматриваются различные аспекты их изменения: величина, форма, тип контакта, перфорации активной зоны и т. д. вплоть до новообразования и деструкции контактов [10 и др.].

Не все синапсы пластичны в равной степени. Наши данные показывают, что, несмотря на большие возможности пластичности межнейронных связей, большую часть синапсов составляют стабильные формы контактов, являющиеся основой афферентно-эфферентных взаимоотношений и представляющих собой «каркас» межнейронных связей того или иного образования мозга. Эти связи рано формируются в онтогенезе, сохраняются в старческом возрасте.

Среди межнейронных связей наиболее пластичными являются синапсы на шипиках дендритов, тончайших веточках дендритов и концевых разветвлений дендритов. Синапсы на крупных стволах дендритов, аксо-соматические, аксо-аксональные и дендродендритные контакты являются более стабильными.

Синапсы, образованные концевыми окончаниями аксонов, являются более стабильными по сравнению с контактами, образованными по ходу аксона.

Имеются особенности пластичности межнейронных контактов в зависимости от ультраструктуры контактирующих отростков. Например, синапсы с несколькими митохондриями в пресинаптическом отростке более стабильны по сравнению с синапсами, контактирующие отростки которых не содержат митохондрий. Шипики с хорошо развитым шипиковым аппаратом более стабильны по сравнению с шипиками со слабо выраженным шипиковым аппаратом.

В литературе имеются данные о том, что синапсы, связанные с разными системами волокон имеют разную степень, а подчас и разные механизмы пластичности [11].

Весьма интересными являются данные о том, что изменения синапсоархитектоники связаны с увеличением или уменьшением кругооборота синапсов. В частности, показано, что обучение приводит к увеличению кругооборота синапсов [12]. При этом, по-видимому, кругооборот касается не всех форм синапсов в равной степени и захватывает не все межнейронные связи.

В механизмах пластичности синапсоархитектоники следует подчеркнуть, что большинство изменений, связанных с функциональными адекватными воздействиями, развиваются в рамках сформированной в онтогенезе синапсоархитектоники и нейроархитектоники и лишь экстремальные воздействия большой силы и длительности могут приводить к образованию новых межнейронных связей и деструкции существовавших ранее. При этом деструкция контактов может проходить не сразу, а проходить стадию показанной в этой работе функциональной асинапсии, когда синапс не функционирует, но ультраструктура его еще сохраняется.

Контакты в стадии функциональной асинапсии наблюдались в коре большого мозга взрослых экспериментальных и, по-видимому, могут возвращаться к полноценной функции.

В механизмах пластичности наряду с реактивным синапсогонезом, включающим механизмы регенерации аксона, и изменениями действенности синаптической передачи, такими как длительная потенциация, выделяется и активация «молчащих» синапсов [15].

В работе подчеркивалось большое значение шипиков дендритов и синапсов на них в механизмах пластичности.

Общепринято полагать, что каждый шипик дендрита в коре большого мозга формирует синапс. Однако, имеется и другая точка зрения, согласно которой только небольшая часть шипиков несет на себе четко выраженный синапс. Так называемые несинаптические шипики это мелкие, не имеющие головки отростки, напоминающие филоподии. Они могут быть резервом для образования новых синапсов в коре большого мозга взрослого животного [14].

В механизмах пластичностью следует также выделить возрастной аспект этого вопроса. Пластичность межнейронных связей особенно выражена в развивающемся мозге у молодых животных, наиболее стабильна в зрелом возрасте и заметно уменьшается к старости.

Связанная с возрастом редукция синаптической пластичности может быть тем клеточным механизмом, который лежит в основе возрастных нарушений когнитивных и двигательных функций. [15].

В этих нарушениях могут играть также существенную роль нарушения взаимодействия синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны, которые указывают на снижение функциональных возможностей таких контактов [16].

Таким образом, можно сделать вывод, что пластичность синапсоархитектоники играет важную роль в структурно-функциональной организации мозга. Пла-

стичность синапсов происходит в рамках афферентно-эфферентных взаимоотношений, характерных для данного образования, при том не все типы синапсов пластичны в равной степени. Пластичность синапсоархитектоники может играть как положительную роль при адаптации, компенсации нарушенных функций и т. д., так и отрицательную, например, при хронической морфинной интоксикации.

Литература

1. Судаков К. В. Общая теория функциональных систем. М., Медицина 1984; 224.
2. Судаков К. В. Информационные процессы в функциональных системах организма. В кн: Энергоинформационные поля функциональных систем. М. НИИ нормальной физиологии РАМН 2001; 49—127.
3. Зиллов В. Г. Особенности интеграции корково-подкорковых образований при формировании различных биологических мотиваций. В кн: Проблемы физиологии гипоталамуса. Киев, Вища школа 1980; Вып. 14: 13—20.
4. Зиллов В. Г. Доминирующие биологические мотивации в деятельности мозга. В кн: Мозг, теоретические и клинические аспекты. М. Медицина 2003; 68—84.
5. Боголенов Н. Н. Пластичность межнейронных связей коры большого мозга. Морфология 1992; т.102: вып. 2: 49—63.
6. Боголенов Н. Н. О пластичности синапсов коры больших полушарий головного мозга. В кн: Мозг, теоретические и клинические аспекты. М., Медицина 2003; 106—116.
7. Vuste R., Bonhoeffer T. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; v 24: 1071—1089.
8. Engert F., Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999; v 399: 66—70.
9. Морозов Г. В., Боголенов Н. Н. Морфинизм, М., Медицина 1984; 175.
10. Marrone D. F., Petit T. L. The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural integrations underlying synaptic power. *Brain. Res., Reviews* 2002; 38: 291—308.
11. Raju D. V. et al. Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27: (7): 1647—1658.
12. Trachtenberg I. T., Chen B. E., Knott G. W. et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity of adult cortex. *Nature* 2002; Dec., 420: (6917): 788—794.
13. Bergamo-Rosado J. A., Almaguer-Melian W. Cellular mechanisms of neuroplasticity. *Rev. Neurol.* 2000; Dec 1—15: 31 (11): 1074—1095.
14. Arréano J. I., Espinosa A., Farren A. et al. Non-synaptic dendritic spines in neocortex. *Neuroscience* 2007; Mar. 16: 145 (2): 464—469.
15. Wang V. Differential effect of aging on synaptic plasticity in ventral and striatum. *Neurobiol. Learn Mem.* 2008; Jan: 89(1): 70—75.
16. Боголенов Н. Н. Ультраструктура синапсов коры большого мозга человека в старческом возрасте. *Анналы неврологии* 2008; т. 2: №4: 22—27.

**Международная научная конференция
«Борьба против старения. Новые перспективы в медицине»
International scientific conference
«Struggle against ageing. New prospects in medicine»**



при участии Лауреата Нобелевской премии в области медицины Люка Монтанье, Франция.

8 апреля 2010 года в конференц-зале «Москва» отеля Ritz Carlton в рамках Программы Года Франции в России, при поддержке правительства РФ и посольства Франции в России состоится крупная международная конференция «Борьба против старения. Новые перспективы в медицине».

В конференции примут участие видные ученые, авторитетные клиницисты, организаторы здравоохранения и общественные деятели Учебно-научного центра Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания РФ, Российской медицинской академии последипломного образования, Института человека РАН, научно-исследовательских и клинических институтов Российской Академии медицинских наук и Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Департамента здравоохранения г. Москва, Института психологии и педагогики, Ассоциации клиник пластической хирургии и косметологии и многих других организаций.

Впервые в Москве по приглашению коллективного члена Русской секции Международной академии наук — медицинской корпорации RHANA — с научным докладом выступит известный французский вирусолог, Лауреат Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2008 года, Кавалер ордена Почетного легиона, почетного профессор Института Пастера, основатель Всемирного Фонда исследований и профилактики СПИДа и давний партнер корпорации RHANA по внедрению современных методик борьбы со старением, профессор Люк Монтанье (Luc Montagnier). В своем докладе «Антивозрастная медицина — медицина будущего» он изложит новый взгляд на проблемы старения, в частности на окислительный стресс организма и его профилактику на всех уровнях: пищевом, медицинском, терапевтическом. Окислительный стресс на сегодняшний день признан всем научным сообществом как основная причина старения. С другой стороны, показатели окислительного стресса являются надежными индикаторами состояния нашего здоровья, что позволяет использовать их в качестве основы антистарительной медицины.

Академик РАМН, профессор К. В. Судаков выступит с обобщающим докладом «Психоземotionalный стресс — угроза жизни». Еще один доклад французского хирурга-гинеколога, Президента международной Ассоциации медицинских исследований в области борьбы против старения, Кавалера ордена Почетного легиона доктора Жерара Салама (Gerard Salama) будет посвящен анализу статистических данных исследований в области старения после гормонального лечения у мужчин и женщин, методах их лечения и профилактики.

Планируется участие в конференции с короткими сообщениями ряда российских специалистов по антистарительной медицине.

**За подробной информацией о Конференции, возможности участия, получения информационных материалов и приглашений обращаться в пресс-центр медицинской корпорации RHANA по телефонам:
(495) 254-31-52, (499) 766-22-51. E-mail: mail@rhana.ru.**