УДК 616.8-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВЫСШИХ КОРКОВЫХ ФУНКЦИЙ

Ефимова М.Ю.[1,2], Иванова Н.Е.[3], Алексеева Т.М.[1], Иванов А.Ю.[4], Терешин А.Е. [2], Поспелова М.Л.[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, e-mail: medice_levsha@mail.ru;
[2]СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Петергоф, e-mail: aet-spb@yandex.ru;
[3]Российский научно-исследовательский институт имени профессора А.Л. Поленова - филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ivamel@yandex.ru;
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, e-mail: alexey-iv@yandex.ru

Целью настоящего обзора было обобщение современных представлений о механизмах восстановления высших корковых функций при очаговом поражении головного мозга. Обеспечение нервной системой когнитивного функционирования человека рассматривается с позиции коннектома. Коннектом – математическая модель, отражающая структурные и функциональные связи между анатомически разными областями головного мозга. Исследование коннектома стало возможным благодаря развитию нейровизуализационных технологий, в первую очередь функциональной магнитно-резонансной томографии. Общий принцип организации коннектома детерминирован генетически, однако многообразие нейрональных сетей обеспечивается влиянием внешних стимулов, в том числе и повреждающих. Адаптация нервной ткани к условиям среды возможна благодаря нейропротекции, нейропластичности и нейрогенезу. Нейропластичность – свойство нервной системы изменять структурно-функциональную организацию за счет молекулярных, ультраструктурных, клеточных механизмов и межклеточных взаимодействий. Нейрогенез у взрослого человека происходит в гиппокампе и стенках боковых желудочков, однако мультипотентные клетки обнаружены и в других отделах головного мозга. Всестороннее исследование механизмов формирования когнитивных нарушений, а также анатомо-физиологических основ для их последующего восстановления дает возможность разработки подходов к когнитивной реабилитации пациентов с очаговой патологией головного мозга.

Ключевые слова: высшие корковые функции, коннектом, когнитивные нарушения, нейропластичность, синаптогенез, нейрогенез.

PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF REHABILITATION OF HIGHER CORTICAL FUNCTIONS

Efimova M.Y.[1,2], Ivanova N.E.[3], Alexeeva T.M.[1], Ivanov A.Y.[4] , Tereshin A.E.[2], Pospelova M.L.[1]

[1]"National Medical Research Center named after V.A. Almazov" Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: medice_levsha@mail.ru;
[2] "Nikolaev Hospital", Saint-Petersburg, Peterhof, e-mail: aet-spb@yandex.ru;
[3]Russian Polenov Neurosurgical Institute – Branch of "National Medical Research Center named after V.A. Almazov" Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: ivamel@yandex.ru;
[4] «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: alexey-iv@yandex.ru

The aim of this review was to generalize modern ideas about the mechanisms of recovery of higher cortical functions in focal brain damage. The provision of the human cognitive functioning with the nervous system is considered from the connectome position. Connectom is a mathematical model that reflects the structural and functional relationships between anatomically different areas of the brain. Connectome research became possible due to the development of neuroimaging technologies, primarily functional magnetic resonance imaging. The General principle of connectome organization is determined genetically, but the variety of neuronal networks is provided by the influence of external stimuli, including damaging ones. Adaptation of nervous tissue to environmental conditions is possible due to neuroprotection, neuroplasticity and neurogenesis. Neuroplasticity is a property of the nervous system to change the structural and functional organization due to molecular, ultrastructural, cellular mechanisms and intercellular interactions. Neurogenesis in an adult occurs in the hippocampus and the walls of the lateral ventricles, but multipotent cells are found in other parts of the brain. A comprehensive study of the formation mechanisms of cognitive impairment, as well as the anatomical and

physiological basis for their subsequent recovery, makes it possible to develop approaches to the cognitive rehabilitation of patients with focal brain pathology.
Keywords: higher cortical functions, connectome, cognitive disorders, neuroplasticity, synaptogenesis, neurogenesis.

Нарушение высших корковых функций – достаточно распространенный синдром у пациентов с очаговыми поражениями головного мозга (инсультом, черепно-мозговой травмой, нейроонкологической патологией), в значительной степени снижающий качество их жизни. До недавнего времени серьезным препятствием к разработке научно обоснованной системы когнитивной реабилитации был недостаток знаний о патофизиологических основах восстановления когнитивных функций.

Целью настоящего обзора было обобщение современных представлений о механизмах восстановления высших корковых функций при очаговых поражениях головного мозга с позиции коннектома.

Коннектомика – это новая сфера научного поиска, одной из основных задач которой служит воссоздание карты контактов нейронов головного мозга (коннектома). Коннектом является математической моделью, отражающей структурные и функциональные связи между анатомически разнящимися мозговыми регионами с опорой на мультимодальные нейровизуализационные методики [1]. Структурные связи визуализируются методом трактографии и не освещают концепции коннектома в полной мере. Функциональные связи определяются функциональной МРТ в покое или в момент реакции на внешние стимулы и отражают взаимное влияние различных церебральных областей [2].

Установлено, что развитие синаптических связей в головном мозге реализуется в ответ на возбуждающие стимулы разной интенсивности и модальности. Сила связей в пределах коннектома определяет когнитивный профиль индивида. Однако наряду с «сильными» связями существуют и «слабые» связи между отдаленными церебральными регионами, и их число коррелирует с уровнем интеллекта. В процессе формирования связей происходит естественное разделение нейронов на группы – модули, активируемые стимулами, которые генерируются конкретными обучающими выборками [3]. Модульная парадигма была выдвинута В. Маунткаслом для объяснения принципов динамической организации нейронной сети головного мозга. Модуль по сути является локальной нервной цепью, имеющей вход и выход и передающей информацию после преобразований, специфических для данного модуля. Внешние межмодульные связи избирательны, многочисленны и специфичны и представляют собой реципрокную сеть коммуникаций между структурами анатомически разных областей. Деятельность каждого модуля обусловлена соотношением тормозных и возбуждающих импульсов, активированных общим афферентным стимулом. В основу когнитивных процессов заложен повторный вход

импульсов в одни и те же модули после их процессинга в других нейронных ансамблях, что позволяет сопоставлять имеющуюся информацию с преобразованиями, произошедшими в системе со временем. Данный механизм детально описан для гиппокампа, мозжечка и неокортекса.

Помимо этого, нейроны, входящие в модули, обладают способностью к генерации спонтанных аритмичных осцилляций, возможно, лежащих в основе интуитивного мышления [4]. Флюктуации покоя регистрируются в BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)-режиме функциональной МРТ головного мозга. Активное состояние покоя определяет характер реагирования системы на внешние стимулы. Интенсивность осцилляций покоя коррелирует с результатами выполнения когнитивных тестов, достоверно снижается в пожилом возрасте, а также при депривации сна [5; 6]. По данным исследований, активация префронтальной коры во время оценки регулирующих функций также напрямую связана с исходным уровнем спонтанных осцилляций. При этом выявлены функциональные связи между активацией покоя префронтальной коры и немоторных областей мозжечка. Состояние покоя коннектома индивида определяет степень выраженности и направление нейропластических процессов, эффективность нейроцитопротекции и медиаторной терапии [7].

Самоорганизация нервной системы основана на внутренней способности нейронов и модулей проявлять те или иные свойства для облегчения интеграции [8]. При этом между популяциями нейронов в процессе самоорганизации может быть как сотрудничество, так и конкуренция. Конкуренция нейронов приводит к разнообразию их синаптических контактов. Обучившись, нервные клетки будут распознавать те или иные свойства образа независимо от локации этого образа в поле многомерных нейронных сетей. Это свойство определяет потенции коннектома к регенерации. Если обученный нейрон погибает, его место занимает другой, реагирующий максимально интенсивно и обученный заново. Предопределенность этого процесса опосредована геномом, к которому организм постоянно обращается, применяя те или иные нейронные программы. Формирование модулей находится под контролем гомеобоксных (селекторных) генов.

Геном человека – своего рода фундамент, биоинформационный план архитектоники нервной системы. Вместе с тем головной мозг удивительно пластичен и изменчив в рамках заданных геномом исходных параметров. Адаптация нервной ткани к условиям среды – базовый биологический процесс, включающий нейропротекцию, нейропластичность и нейрогенез. Под нейропротекцией понимают все приспособительные нейрональные механизмы, направленные против повреждающих факторов. Нейропластичность – свойство нервной системы изменять структурно-функциональную организацию – лежит в основе обучения, адаптации организма к меняющимся условиям среды, восстановления после

повреждений, вызванных теми или иными патологическими состояниями [9]. Исследования в этой области проводятся у пациентов с очаговыми поражениями головного мозга методами диффузионно-взвешенной и функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии и транскраниальной магнитной стимуляции. Максимальный пластический потенциал зафиксирован в неокортексе, однако аналогичные процессы протекают в той или иной степени во всех церебральных областях. Феномен нейропластичности реализуется благодаря целому ряду процессов: изменениям количества нейронов и связей между ними, реакции нейроглии, ультраструктурным изменениям внутри нейронов, адаптации микроциркуляторного русла [10]. Важнейшая роль отводится синаптическим перестройкам, которые реализуются с помощью явления долговременной потенциации – длительного повышения электрической и белоксинтезирующей активности нейронов определенного модуля вследствие тетанизации его афферентного входа. Долговременная потенциация обеспечивает разрешение неврального шока после уменьшения отека, лежит в основе денервационной гиперчувствительности при повреждении терминали пресинаптического аксона и синаптической гиперэффективности при повреждении нескольких его ветвей. Регенеративный аксональный спраутинг – рост поврежденного аксона – возможен только в периферической нервной системе. В ткани головного мозга травма аксона носит необратимый характер из-за отсутствия фактора роста нервов (NGF), продуцируемого на периферии шванновскими клетками, ингибирующих влияний олигодендроглии и фагоцитарной активности микроглии. Тем не менее ряд исследований доказал наличие в коре головного мозга коллатерального аксонального спраутинга, который, по-видимому, играет важную роль в восстановлении высших корковых функций [11].

Помимо химических синапсов, в ткани головного мозга при некоторых патологических состояниях описаны другие формы связи между нейронами. Электрические контакты мембраны формируют комплекс пор, проницаемый как для ионов и небольших молекул, так и для олигопептидов – своеобразный синцитий из слившихся нейронов. Этот феномен описан в мозжечке и неокортексе при ишемическом повреждении, нейроСПИДе, лейкоэнцефалите, токсическом поражении головного мозга [12]. Его роль в реализации нейропластичности нуждается в выяснении.

Синаптогенез и спраутинг сопровождаются структурными изменениями астроглии, увеличением площади контактов между астроцитами и синапсами, изменением метаболической активности глиальных клеток. Помимо аксональных перестроек, повреждающий агент провоцирует и активацию латентных нейрональных сетей. Этот феномен играет важную роль при выполнении многоэтапных нейрохирургических операций по удалению больших объемов патологических образований: последовательная активация

латентных нейрональных сетей позволяет максимально сохранить высшие корковые функции [11]. В дальнейшем утраченные функции могут взять на себя ранее не задействованные области пораженного полушария, гомологичные области интактного полушария, а также нейроны, расположенные перифокально патологическому очагу.

Частичный регресс когнитивных нарушений в течение первых недель после остро развившегося патологического состояния (инсульт, черепно-мозговая травма) связан с уменьшением выраженности диашиза [10]. Исследование когнитивных нарушений и нейровизуализационной картины при поражении гемисферы мозжечка выявило функциональное подавление теменной, лобной и височной коры, что может быть объяснено феноменом диашиза [13]. Этим же можно объяснить когнитивное снижение с уменьшением кровотока в теменной и височной коре при мостовом кровоизлиянии, апраксическую аграфию с гипоперфузией префронтальных областей при таламическом инсульте и ряд других структурно-функциональных несоответствий. Явление диашиза наиболее подробно описано при инсульте и нейроонкологической патологии. Различают функциональный диашиз, проявляющийся при физиологической активации; динамический диашиз с нарушением функции областей, дистантных от патологического очага; коннекционный вследствие утраты афферентации конкретного нейронального узла и коннектомный, затрагивающий наивысший уровень интеграции. Считается, что при полушарном поражении диашиз играет положительную роль в восстановлении утраченных функций. Эта концепция была применена в разработке метода транскраниальной магнитной стимуляции интактного полушария у пациентов с полушарными поражениями [13].

Нейропластичность регулируется целым рядом биологически активных веществ. Согласно концепции «единой регуляторной метасистемы» эндокринная, иммунная и нервная системы функционально взаимосвязаны, и при повреждении в одной из них остальные также претерпевают изменения [14]. Активация ГАМК-А-рецепторов головного мозга приводит к снижению интенсивности пластических процессов, а активация NMDA-рецепторов глутамата, рецепторов норадреналина, дофамина и серотонина способствует регенерации нервной ткани, консолидации следа памяти и обучению. В масштабных исследованиях по лечению деменции была доказана эффективность антиглутаматергического препарата мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) [15]. Микроглия и астроциты экспрессируют при повреждении факторы роста BDNF и нейротрофин-3. В наблюдениях с черепно-мозговыми травмами было показано, что восстановление аффективных и когнитивных функций зависит от концентрации мозгового нейротрофического фактора; низкий уровень нейротрофина имел место при выраженном когнитивном дефиците, в первую очередь при нарушении функций планирования и контроля

[16].

Важную роль в регуляции нейрогенеза, синаптогенеза, нейротрансмиссии принадлежит ганглиозидам. По некоторым данным, их метаболизм изменяется при очаговой патологии головного мозга воспалительной, опухолевой, инфекционной этиологии [17]. В опытах экзогенно применяемые ганглиозиды способствовали аксональному росту, реализовывали нейропротективный и антиапоптотический эффекты. Выявлено, что взаимодействие между ганглиозидами, ионами кальция и мембранными ионными каналами играет ключевую роль в хранении и передаче информации, связанной с памятью, которая формирует базис для когнитивной трансформации следующего порядка [17]. Ведутся исследования по использованию ганглиозидов в качестве медикаментозных препаратов для коррекции острых и хронических когнитивных нарушений.

Реакция нервной ткани на гибель нейронов в патологическом очаге определяется активностью микроглии как компонента забарьерной иммунной системы, поведением фагоцитов и характером иммунного ответа. Получена информация об избирательной проницаемости гемато-энцефалического барьера для антител к структурам нервной системы и цитокинов при разных патологических состояниях [18]. В наблюдениях с острыми нарушениями мозгового кровообращения был описан генерализованный системный иммунный ответ, спровоцированный первичным повреждением головного мозга. Выявлено, что динамика концентрации антител к мембраноспецифическому белку S-100 в раннем восстановительном периоде инсульта коррелировала с эффективностью реабилитационных мероприятий, направленных в том числе и на когнитивную сферу. В случаях отсутствия активации аутоиммунных процессов прогноз был неблагоприятным: пациент погибал или выписывался из стационара с выраженными двигательными или когнитивными нарушениями. Повышенная продукция аутоантител к нейрональным структурам (MBP, GFAP, S-100 и т.д.) после повреждения мозговой ткани, вероятно, способствует очищению нервной системы от продуктов тканевой деструкции. Экспериментальные данные свидетельствуют о вовлеченности иммунных процессов в механизмы памяти, активно исследуется инверсная иммунорегуляция поведения [19].

Нейрогенез – многоэтапный процесс, начинающийся с деления клеток-предшественниц, дифференцировки и миграции новых клеток и приводящий к формированию зрелого нейрона, интегрированного в нейрональную сеть. В головном мозге нейрогенез осуществляется в нейрогенных нишах, построенных из нейронов разной степени зрелости и астроглии, поддерживающей оптимальную для нейроногенеза микросреду. Матрицей служат клетки эндотелия, выполняющие сигнальную функцию и способствующие выходу растворимых факторов нейро- и ангиогенеза [20]. Также важную роль играет

расположение ниши рядом с базальными ганглиями, которые содержат ГАМКергические нейроны, способные модулировать корково-подкорковые взаимосвязи. Во взрослом возрасте у человека функционируют две нейрогенные ниши: первая находится в субвентрикулярной зоне боковых желудочков, вторая – в зернистом слое зубчатой извилины гиппокампа. Митогенным сигналом для невральных стволовых клеток служит АТФ в сочетании с комплексом факторов роста. Так как концентрация АТФ повышается при повреждении нервной ткани, ее эффект определяет репаративный потенциал нейрогенных ниш. Описано усиление нейрогенеза в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы [21]. Нейрогенез, происходящий в гиппокампе, важен для формирования и поддержания памяти; повышение его интенсивности коррелирует с улучшением выполнения когнитивных тестов [20]. В то же время аберрантный нейроногенез может усугублять течение заболевания, провоцируя, например, симптоматическую эпилепсию.

Помимо описанных нейрогенных ниш, обоснована возможность запуска нейрогенеза в тех регионах головного мозга, в которых он обычно не происходит. В разных мозговых областях обнаружены мультипотентные клетки-предшественники, способные дифференцироваться в зрелые нейроны. Доказана способность клеток-предшественников мигрировать на большие расстояния [22]. Все это делает нейронную заместительную терапию методом эндогенной индукции предшественников вероятной в ближайшем будущем. Экзогенное введение клеток-предшественников с помощью внутривенной, интрацеребральной, периневральной их доставки к очагу поражения для коррекции когнитивных нарушений также активно применяется в исследованиях подходов к терапии различных патологических состояний, среди которых инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания [23].

Заключение. Таким образом, к настоящему времени отечественными и зарубежными исследователями накоплен обширный материал о патофизиологии нарушений высших корковых функций. Всестороннее исследование механизмов формирования когнитивных нарушений, а также анатомо-физиологических основ для их последующего восстановления дает возможность разработки подходов к когнитивной реабилитации пациентов с очаговой патологией головного мозга.

Список литературы

1. Меринов А.А., Кочкаров А.А. Анализ сетевой структуры коннектомов человеческого мозга и их классификация // Современная наука. 2016. № 3. С. 9-16.
2. Bassett D.S., Bullmore E.T. Human brain networks in health and disease. Nature Methods.

2016. no 10 (6). P. 524-539.
3. Романчук Н.П., Пятин В.Ф., Волобуев А.Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 19 (2). С. 97-101.
4. Hilger K., Ekman M., Fiebach C.J., Basten U. Efficient hubs in the intelligent brain: Nodal efficiency of hub regions in the salience network is associated with general intelligence. Intelligence. 2017. no 60. P. 10-25.
5. Дамулин И.В. Системная психоневрология: основные факторы, влияющие на коннектом // Российский медицинский журнал. 2017. № 23 (5). С. 263-269.
6. Zhou X., Wu T., Yu J., Lei X. Sleep deprivation makes the young brain resemble the elderly brain: a large-scale brain networks study. Brain Connect. 2017. no 7 (1). P. 58-68.
7. Mak L.E., Minuzzi L., MacQueen G., Hall G., Kennedy S.H., Milev R. The default mode network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. Brain Connect. 2017. no 7 (1). P. 25-33.
8. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Самоорганизация нейронных систем и модульная архитектоника головного мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 4. С. 8-11.
9. Живолупов С.А. Нейропластитчность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 4 (109). С. 78-85.
10. Magavi S., Friedmann D., Banks G. Coincident Generation of Pyramidal Neurons and Protoplasmic Astrocytes in Neocortical Columns. J of Neurosci. 2012. no 32 (14). P. 4762-4772.
11. Nudo R.J., Milliken G.W. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. J. Neurophysiol. 1996. no 75. P. 2144-2149.
12. Сотников О.С., Фрумкина Л.Е., Майоров В.Н., Парамонова Н.М., Лактионова А.А., Боголепов Н.Н. Реабилитация межнейронной синцитиальной связи в нервной системе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 75-83.
13. Strother M.K., Buckingham C., Faraco C.C., Arteaga D.F., Lu P., Xu Y., Donahue M.J. Crossed cerebellar diaschisis after stroke identified noninvasively with cerebral blood flow-weighted arterial spin labeling. MrI. Eu. J. Radiol. 2016. no 85 (1). P. 136-142.
14. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы // Вестник «МЕДСИ». 2011. № 13. С. 14-21.
15. Мавлиханова А.А., Павлов В.Н., Ян Б., Катаев В.А., Ван Н., Аглетдинов Э.Ф., Ху Д. Ганглиозиды и их значение в развитии и функционировании нервной системы // Медицинский вестник Башкоркостана. 2017. № 4 (70). С. 121-126.

16. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы // Медицинский альманах. 2017. № 5 (50). С. 76-79.
17. Arba F., Quinn T., Hankey G.J. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. Acta Neurol Scand. 2017. no 135 (6). P. 603-607.
18. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Zaichik A.Sh. Autoimmunity versus Autoallergy in Autoimmune regulation and Disregulation / ed. by A. B. Poletaev. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine // Bentham Sci. Publ.: Sharja a.e. 2013. Chapter 4. P. 72-166.
19. Умрюхин А.Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // Фундаментальные исследования. 2013. № 3. С. 425-430.
20. Butti E., Cusimano M., Bacigaluppi M., Martino G. Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. Front. Neurosci. 2014. № 8. С. 1-11.
21. Ernst A., Alkass K., Bernard S. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. Cell. 2014. no 156. P. 1072-1083.
22. Вайншенкер Ю.И., Ивченко И.М., Коротков А.Д., Катаева Г.В., Медведев С.В. Полифункциональность нейронов: блокирование патологической экстремальной афферентации приводит к улучшению высших функций мозга (на примере больных в вегетативном состоянии) // Физиология человека. 2013. № 1 (39). С. 26-29.
23. Zerna C., Lindsay M.P., Fang J., Swartz R.H., Smith E.E. Outcomes in Hospitalized Ischemic Stroke Patients with Dementia on Admission: A Population-Based Cohort Study. Can. J. Neurol. Sci. 2018. no 3 (45). P. 290-294.