

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

A detailed microscopic image of a neural network, showing a dense web of neurons and their connections. The neurons are stained in various colors, including green, blue, red, and yellow, highlighting different cell types and their intricate branching structures. The background is a complex, interconnected network of fine lines representing axons and dendrites.

Докладчик: студент 5 курса
лечебного факультета НГМУ
Андреев Михаил Александрович

15 ноября 2018

Нейропластичность — это способность мозга изменяться структурно и функционально под действием внутренних и внешних факторов, которое может оказывать отрицательное или положительное влияние на протяжении всей жизни.

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

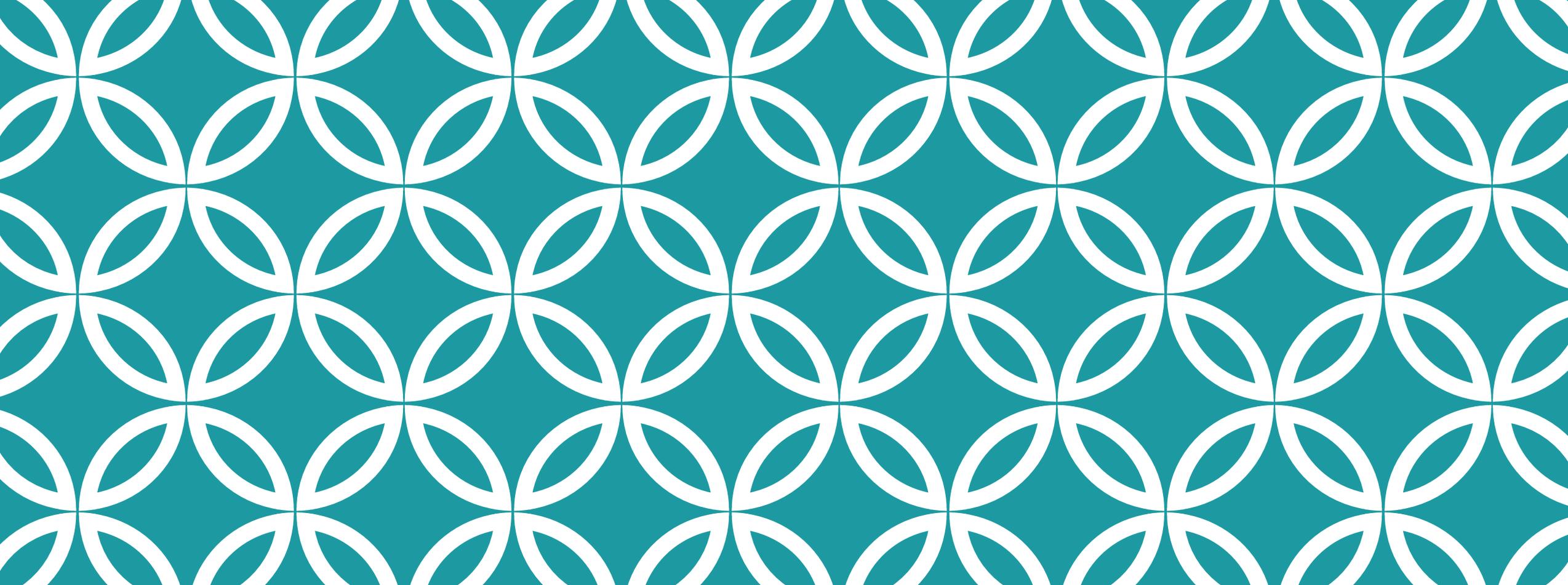
```
graph TD; A[НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ] --> B[СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ]; A --> C[НЕСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ];
```

СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

— изменение силы связей между нейронами, включая количество выделенных нейротрансмиттеров из пресинаптической мембраны и ответ, сгенерированный на постсинаптической мембране

НЕСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

— изменение внутренней возбудимости в аксоне, дендритах и теле нейрона вне синапсов



СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ



ТЕОРИЯ ХЕББА

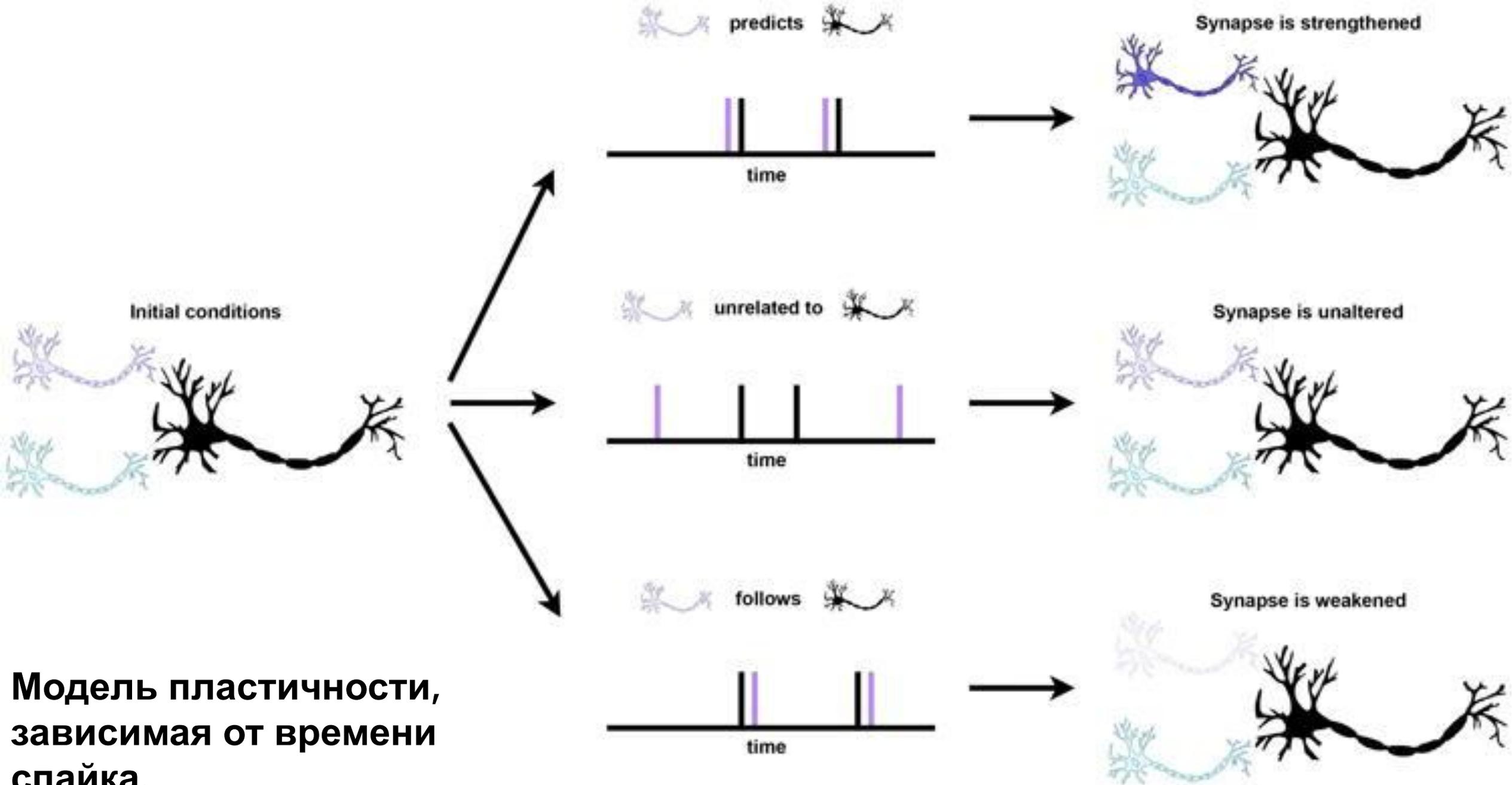
«Если аксон клетки А находится достаточно **близко**, чтобы возбуждать клетку В, и неоднократно или постоянно **принимает участие** в ее возбуждении, то наблюдается некоторый процесс **роста** или **метаболических изменений** в одной или обеих клетках, ведущий к увеличению эффективности А, как одной из клеток, возбуждающих В»

СЛЕДСТВИЯ ТЕОРИИ

- 1. Причинно-следственная связь —>**
тенденция к усилению
- 2. Местоположение изменений:** рост/
изменение метаболизма
- 3. Совокупное возбуждение**

*Нейроны, что вместе горят, единую память хранят,
А тем, что включаются врозь, связаться не удалось.*

*("neurons that fire together, wire together"
"neurons that fire out of sync, fail to link")*



**Модель пластичности,
зависимая от времени
спайка.
Спайк — деполяризация**

Синаптическая пластичность

```
graph TD; A[Синаптическая пластичность] --> B[Кратковременная (секунды, минуты)]; A --> C[Долговременная (часы, дни, года)]; B --> D[Депрессия]; B --> E[Потенциация]; C --> F[Депрессия]; C --> G[Потенциация];
```

Кратковременная
(секунды, минуты)

Депрессия

Потенциация

Долговременная
(часы, дни, года)

Депрессия

Потенциация

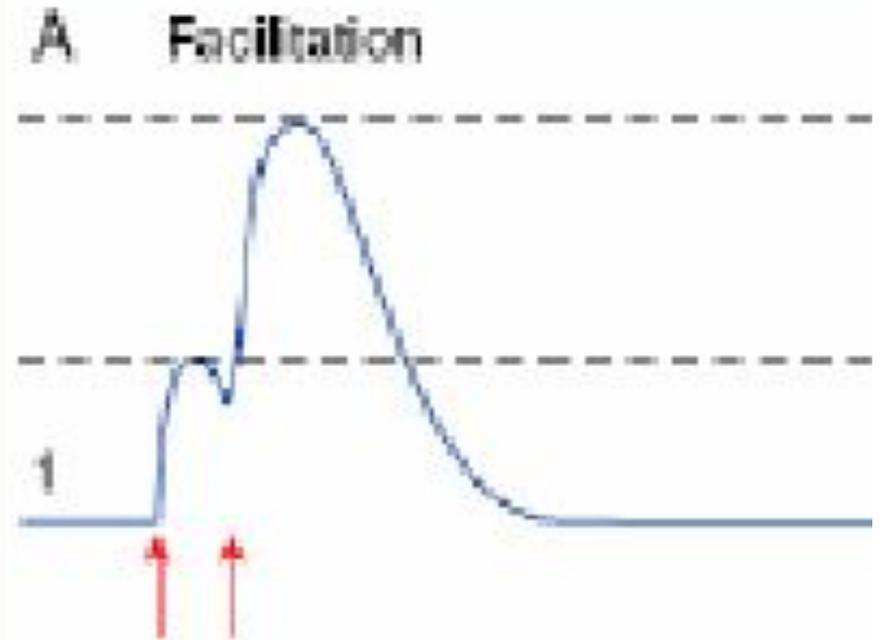
КРАТКОВРЕМЕННАЯ СП

проявляется в виде изменения величины секреции медиатора, и может проявляться:

В увеличении секреции медиатора

- облегчении или фасилитации (несколько сотен мс);
- усилении (augmentation) (несколько с);
- посттетанической потенциации (десятки мин).

В уменьшении секреции медиатора – депрессии.



КРАТКОВРЕМЕННАЯ СП

1. Пресинаптические механизмы, связанные с:

- повышением концентрации и изменением динамики спада внутриклеточного кальция,
- изменениями величины входящего кальциевого тока,
- удлинением временного хода секреции,
- нарушением соотношения между тратой и восполнением запаса медиатора.
- структурно-функциональной организацией активных зон нервных окончаний

КРАТКОВРЕМЕННАЯ СП

2. Постсинаптические механизмы, связанные с:

- повышением (**потенциацией**) чувствительности постсинаптических рецепторов к медиатору;
- снижением (**депрессией**) чувствительности постсинаптических рецепторов к медиатору.

NMDA receptor

synaptic cleft

glycine Ca^{2+} Na^{+} glutamate

Zn^{2+} modulatory site
polyamine modulatory site

NMDA recognition site

Mg^{2+} binding site

dissociative anaesthetics (ketamine)
and dizocilpine binding site

post-synaptic membrane

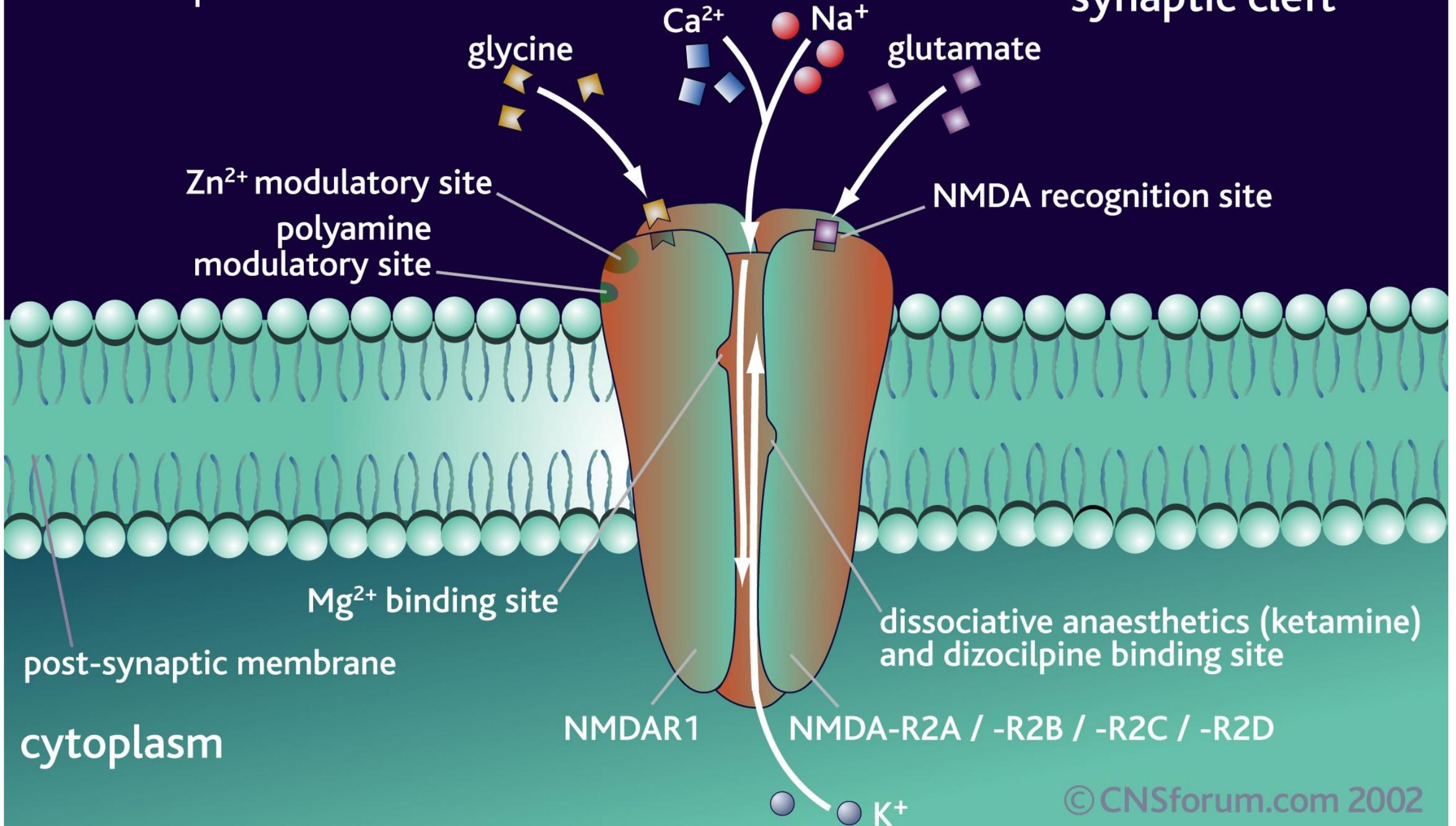
cytoplasm

NMDAR1

NMDA-R2A / -R2B / -R2C / -R2D

K^{+}

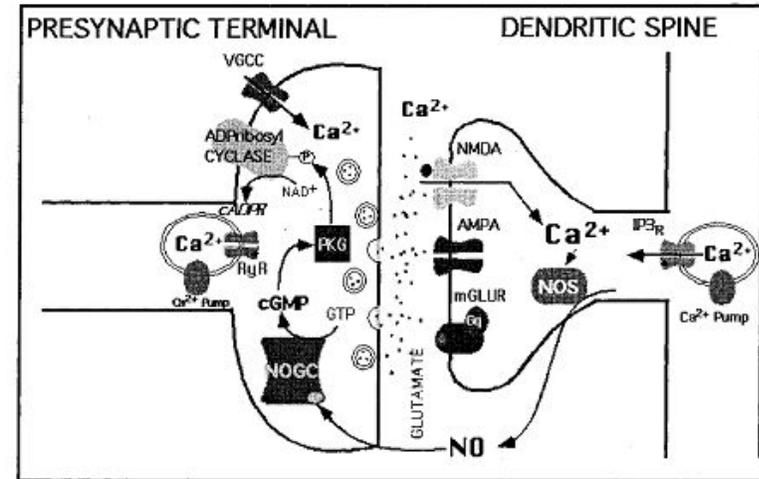
© CNSforum.com 2002



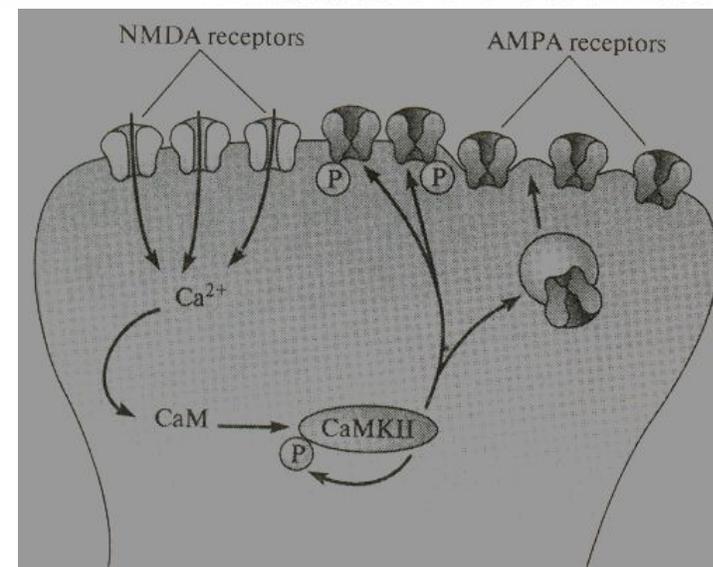
ДОЛГОВРЕМЕННАЯ СП

Долговременная потенцияция: механизмы:

- **Пресинаптические** — фасилитация, предполагает наличие ретроградного посредника в синапсе (NO)
- **Постсинаптические**
 - Включение молчащих синапсов;
 - Увеличение количества постсинаптических рецепторов.



Пресинаптический механизм индукции LTP

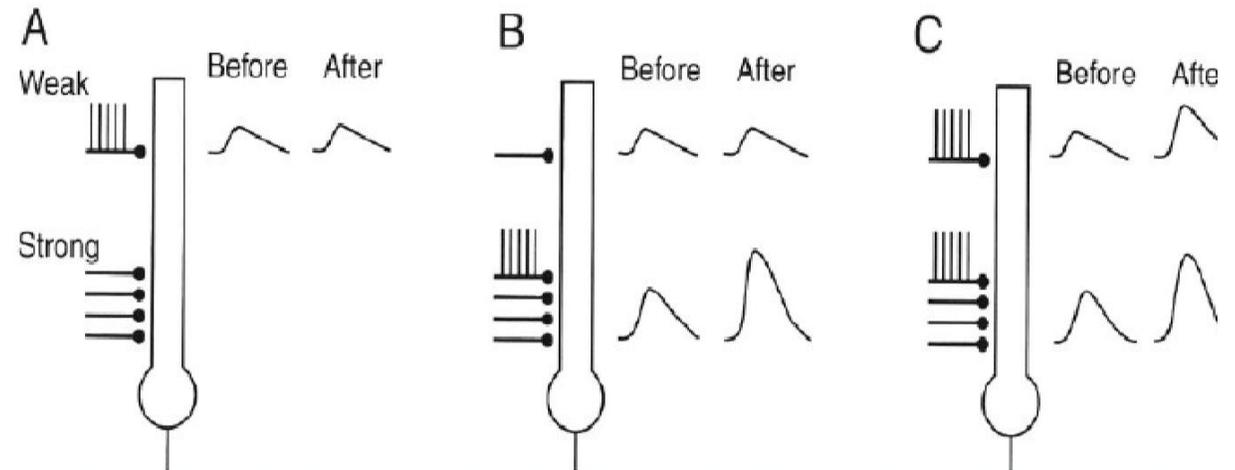


Увеличение количества постсинаптических рецепторов

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ СП

Долговременная потенциация:

- Гомосинаптическую — потенциация в ответ на сильный вход;
- Гетеросинаптическую — потенциацию в ответ на одновременную стимуляцию двумя слабыми входами



А – тетаническая стимуляция слабого входа не приводит к LTP;

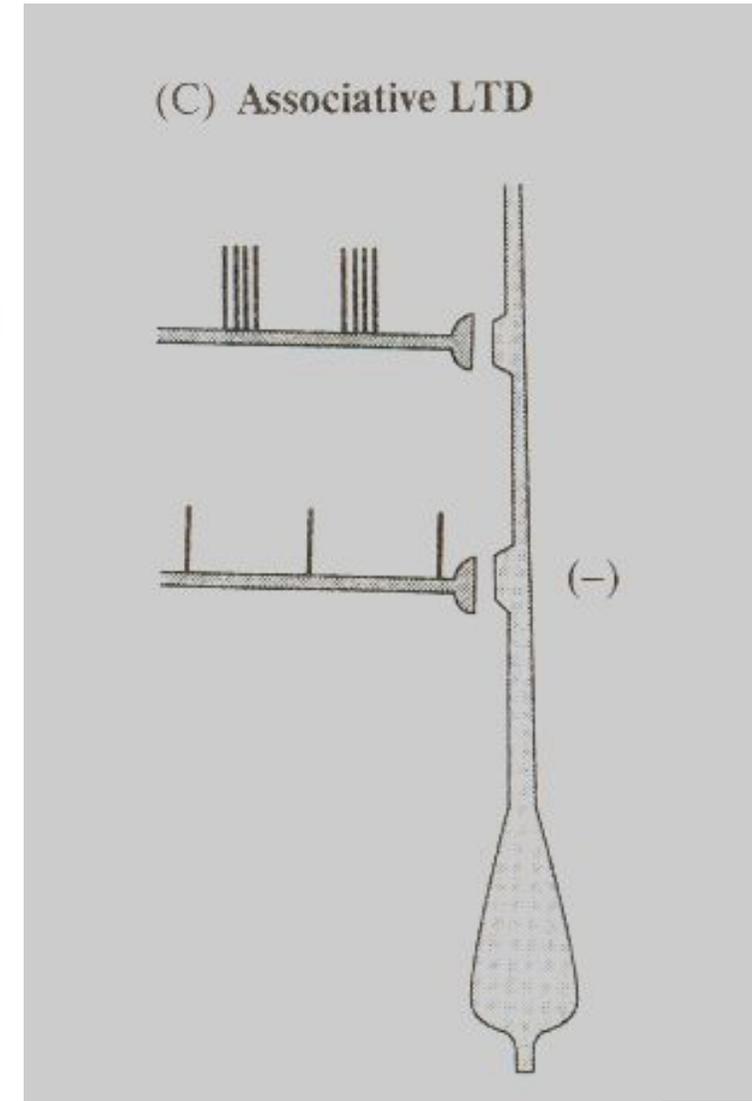
В – тетаническая стимуляция сильного входа приводит к LTP;

С – одновременная стимуляция обоих путей приводит к LTP даже в слабом входе.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ СП

Долговременная депрессия:

- Гомосинаптическая — вызвана предшествующей ритмической активностью этого же входа.
- Гетеросинаптическая — вызвана предшествующей ритмической активностью в другом афферентном входе.
- Ассоциативная — депрессия в слабом входе, вызванная предшествующей совпадающей по времени сильной и слабой ритмической активностью в двух входах этой же клетки.

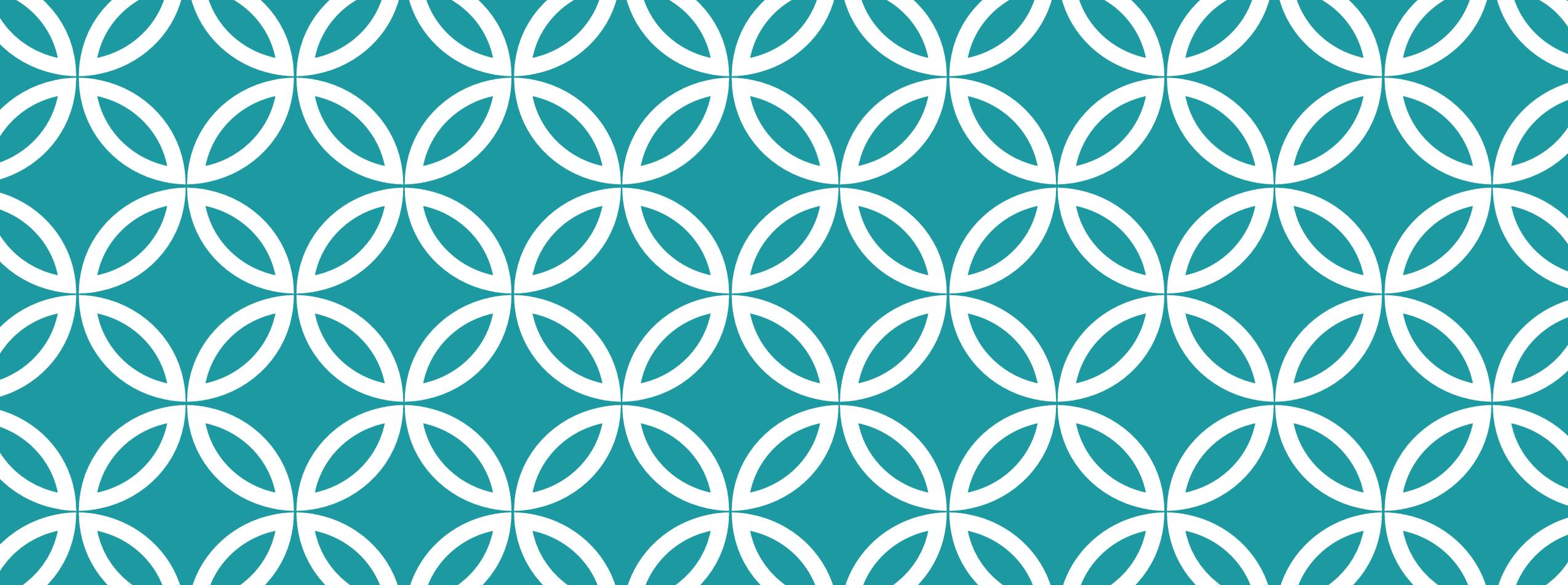


ДОЛГОВРЕМЕННАЯ СП

Долговременная депрессия:

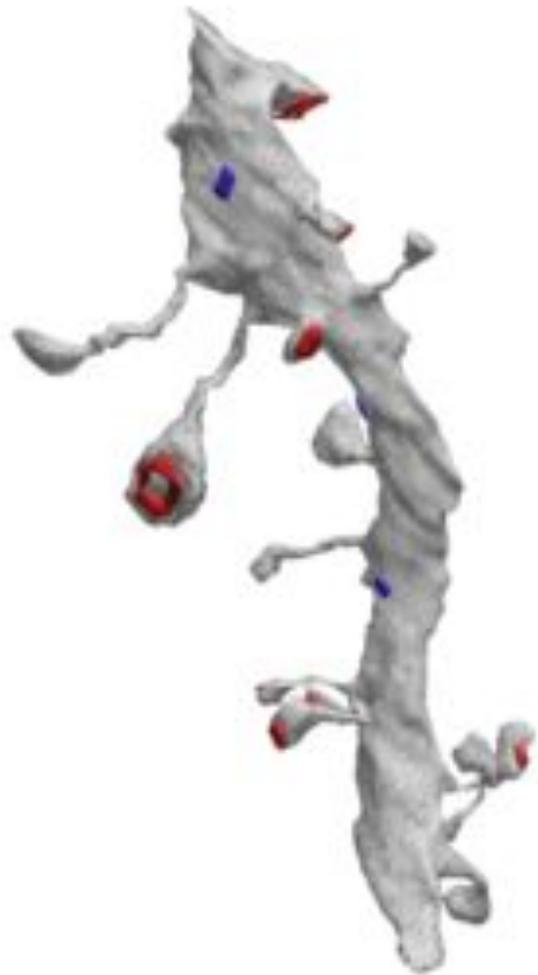
Механизмы:

- Деполяризация;
- Избыточное повышение ионов Ca ;
- Уменьшение количества рецепторов;
- Изменение выброса нейротрансмиттора.



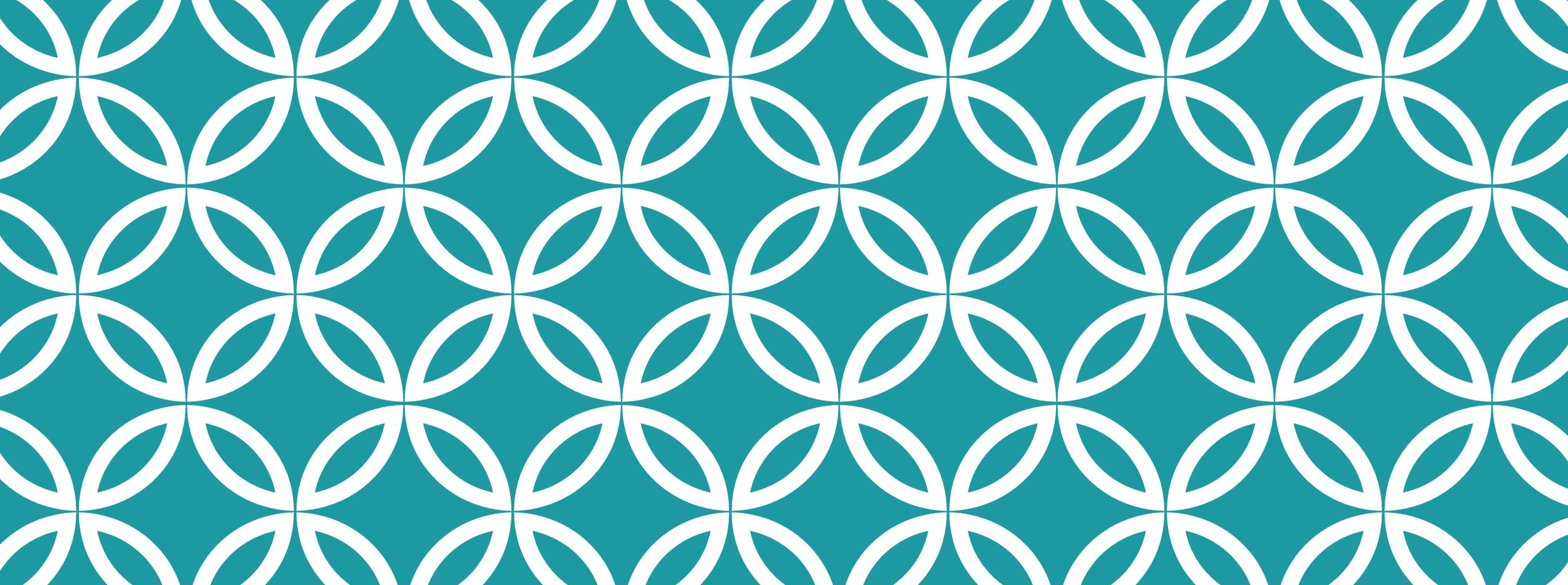
НЕСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ





Шипиковый дендрит с CA1 stratum radiatum.
Возбуждающие синапсы показаны красным,
ингибирующие — синим

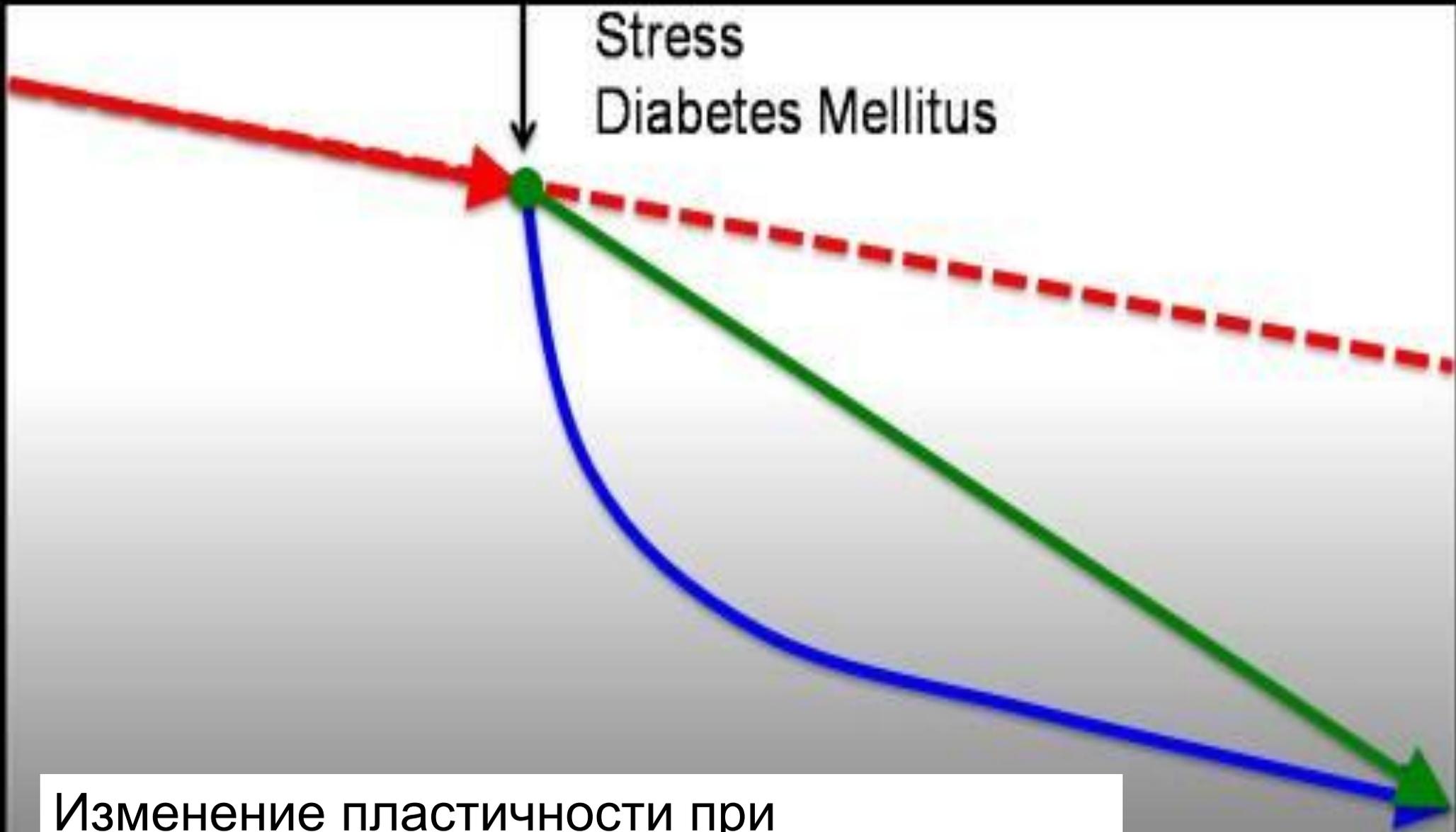
Несинаптическая
пластичность проявляется в
изменениях характеристик
несинаптических структур,
таких как сома, аксон или
дендриты. Одним из
механизмов этих изменений
является **модификация
вольтаж-зависимых
каналов**



НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ И НЕЙРОГЕНЕЗ у ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

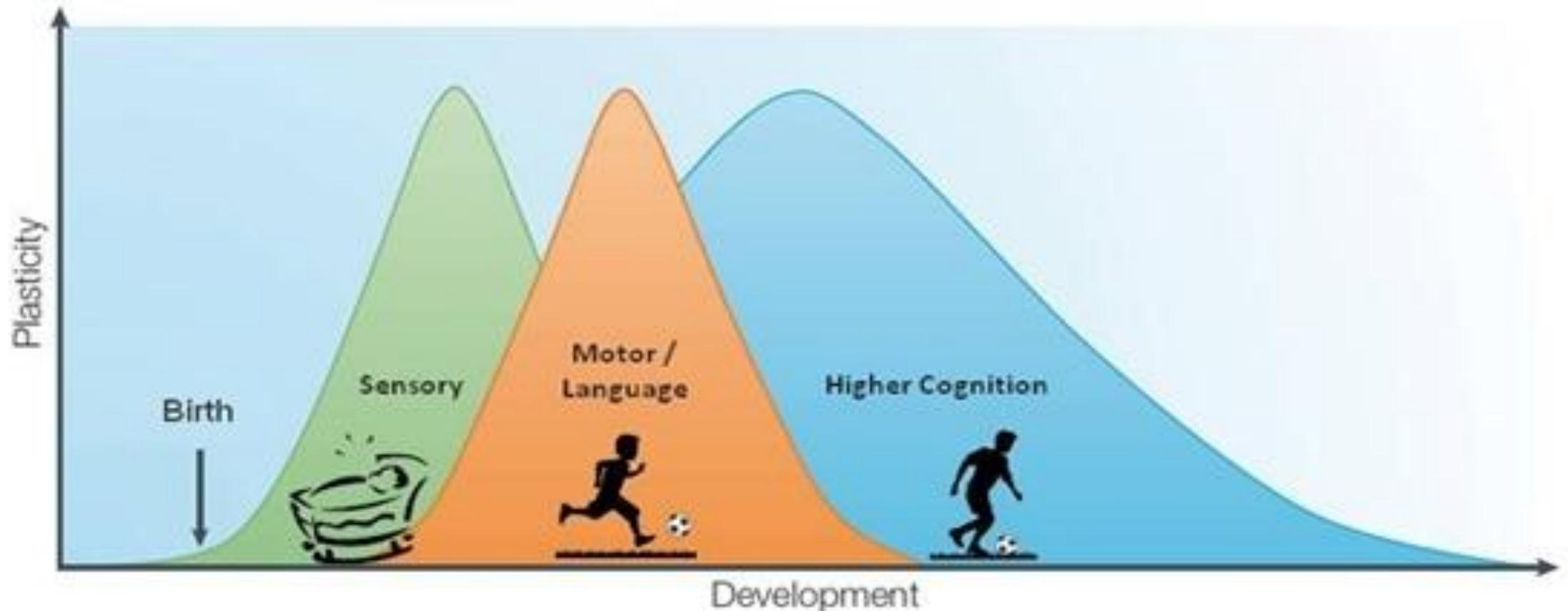


BRAIN
PLASTICITY

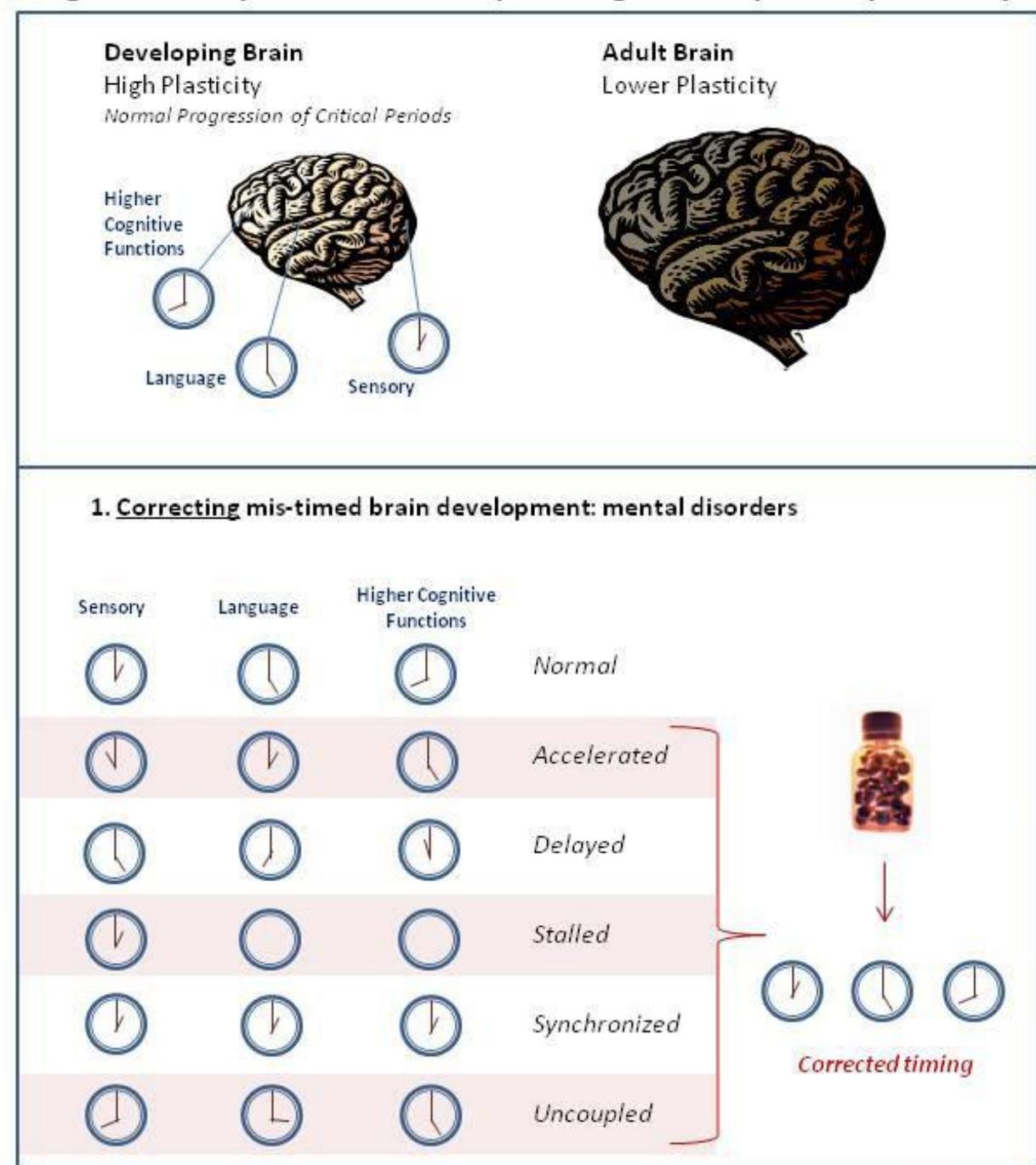


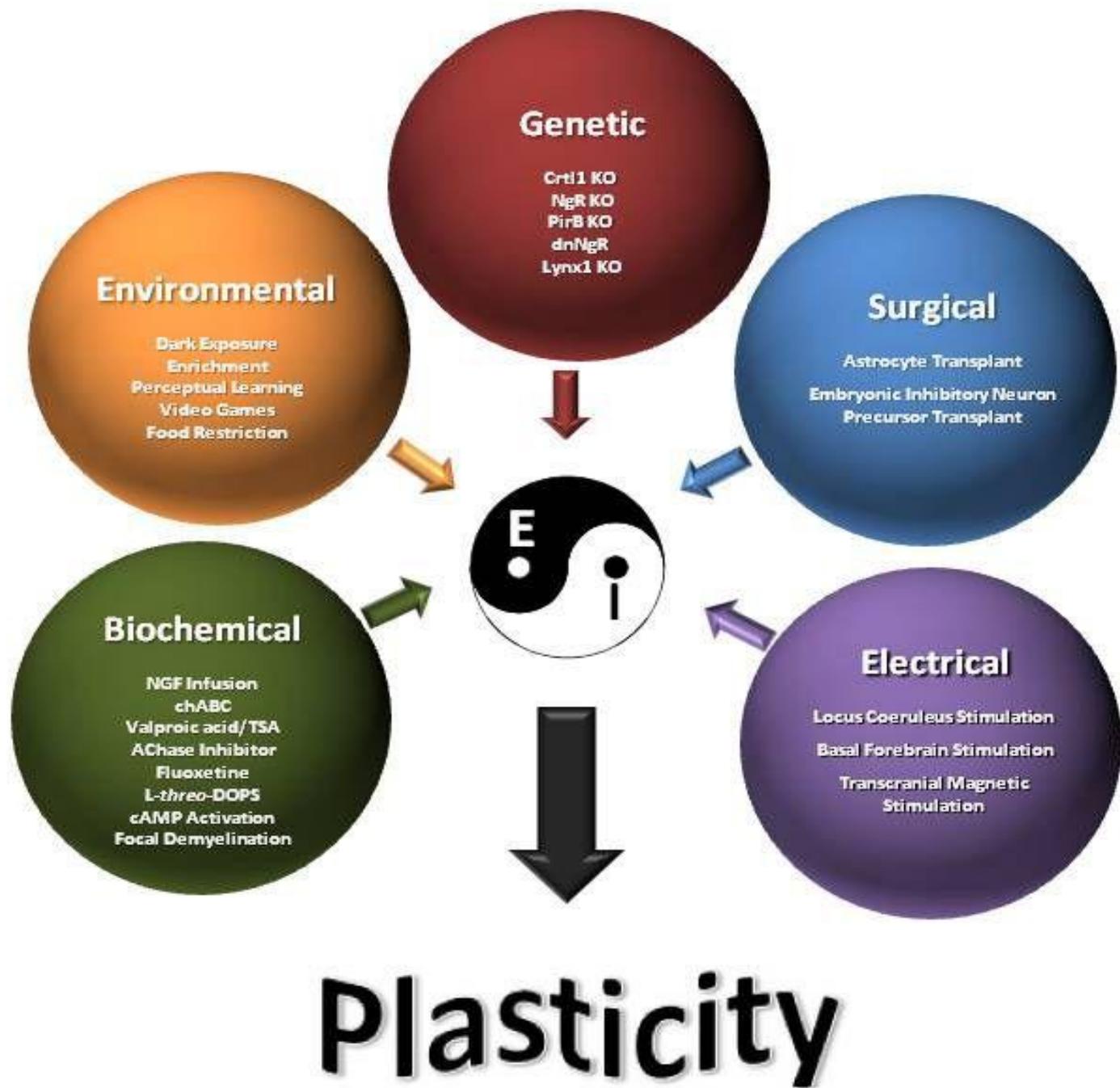
Изменение пластичности при
повреждающих факторах (стресс, болезни,
ЧМТ и др.)

Критический период — это время, когда требуется вклад окружающей среды для надлежащего развития конкретной нейронной сети (системы)



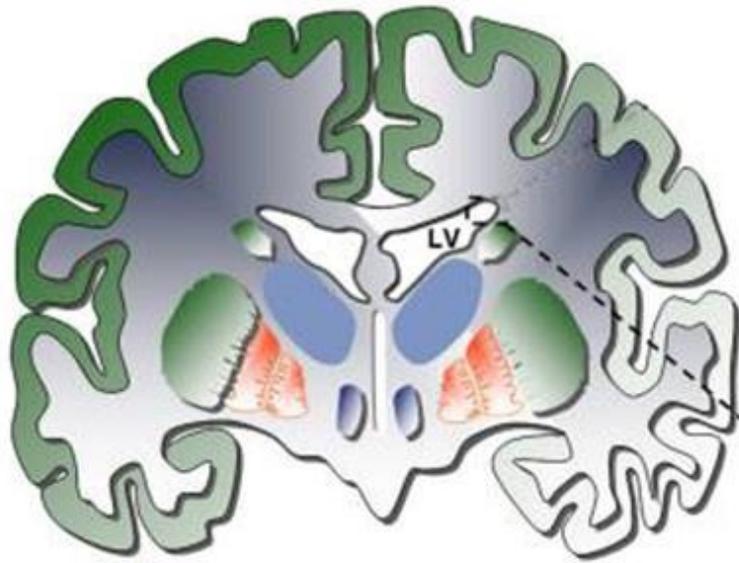
Нарушения возбуждающих/тормозных влияний может изменять сроки чувствительных периодов (например, ускоренное или замедленное начало, остановка, рассинхронизация), что может лежать в основе не только изолированных патологий (зрения, речи и т. д.), но и таких нейропатологий как эпилепсия, аутизм и



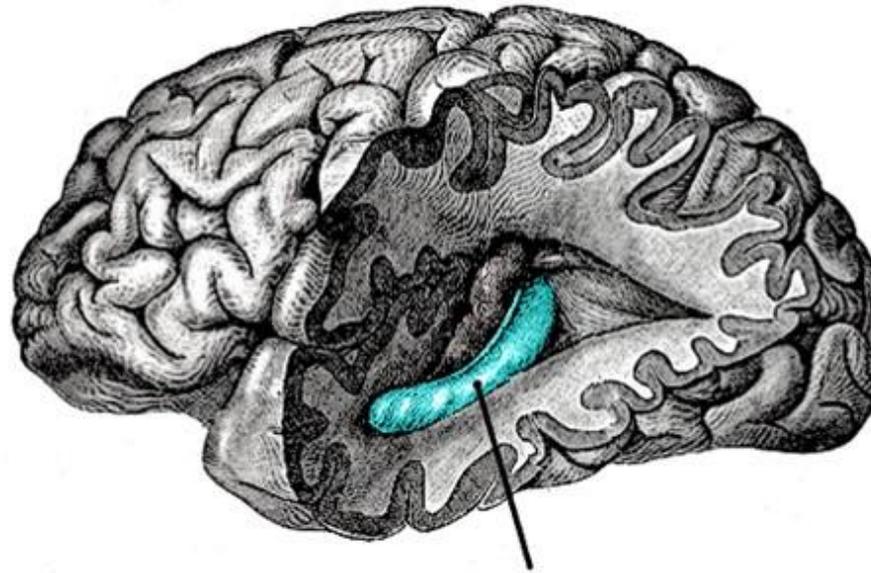


Факторы, влияющие
на время
критических
периодов
нейропластичности.

НЕЙРОГЕНЕЗ



Субвентрикулярная зона
латеральных желудочков



Зубчатая извилина
гиппокампа

НЕЙРОГЕНЕЗ

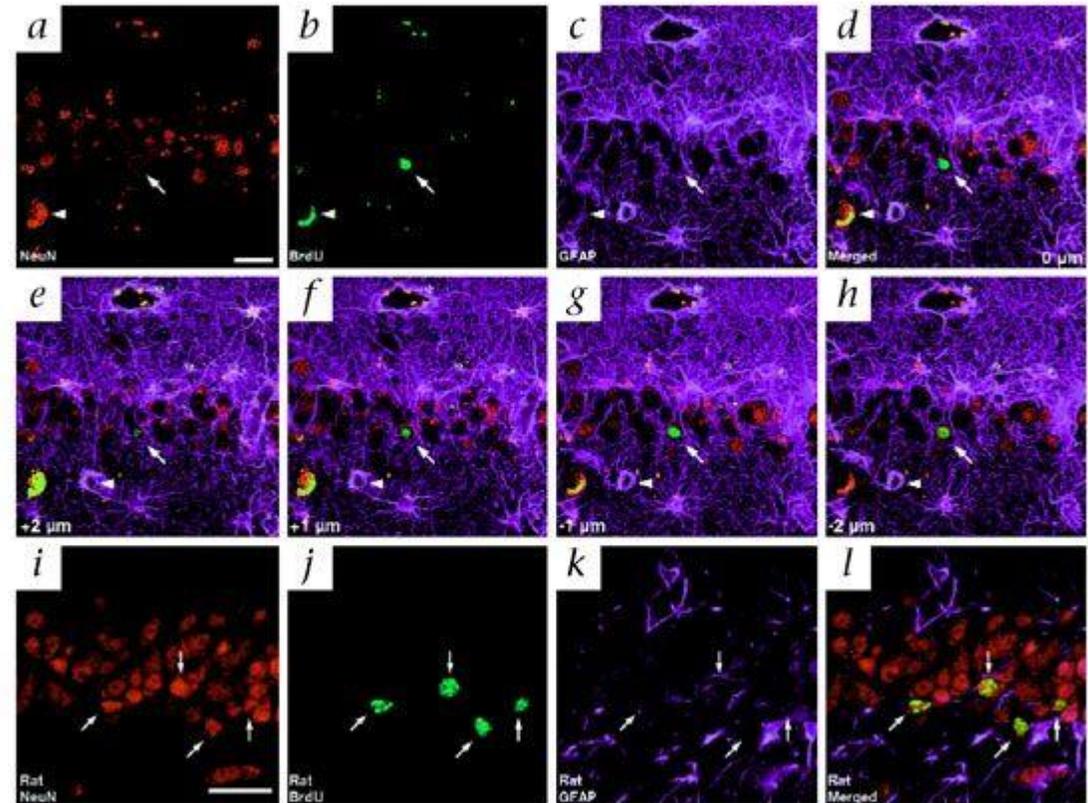
Лим и соавт. Нейрогенез желудочно-поджелудочковой зоны и обонятельной луковицы у взрослых. 2016:

- Популяция нейрональных стволовых клеток (НСК) находится в **желудочно-поджелудочковой зоне (Ж-ПЖЗ)**, расположенной в стенках боковых желудочков. Оттуда НСК **мигрируют в обонятельную луковицу**, где дифференцируются (преимущественно в интронеуроны). Миграция (до нескольких мм у крыс) осуществляется посредством **рострального миграционного тракта (РМТ)**.
- Активная миграция наблюдается у маленьких детей (до 6 мес). Кроме РМТ у них находят и медиальный миграционный тракт, соединяющий Ж-ПЖЗ с медиальной префронтальной корой
- Данные об активности нейрогенеза в стриатуме у взрослых людей **противоречивы**. Предполагается, что большинство НСК находятся в состоянии покоя и их миграция редка или отсутствует

НЕЙРОГЕНЕЗ

Эрикссон и соавторы. Нейрогенез в гиппокампе взрослых людей. 1998:

- Аутопсия ткани мозга пациентов, которые получали бромдезоксимуридин (БрДУ), который маркировал ДНК в S-фазу. Используя иммунофлюоресцентный маркер у БрДУ и другие нейронные маркеры искали новые нейроны.
- Новые нейроны, определенные этими маркерами, генерируются из делящихся клеток-предшественников в зубчатой извилине взрослого человека. Также показано, что гиппокамп человека сохраняет свою способность генерировать нейроны на протяжении всей жизни.



НЕЙРОГЕНЕЗ

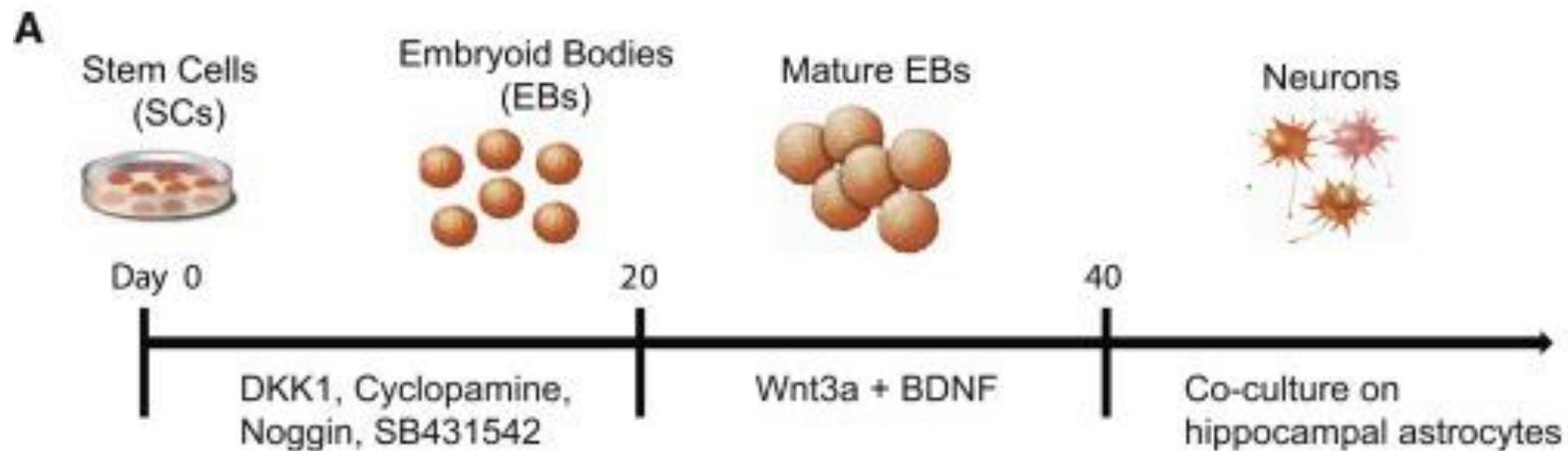
Перейра и соавторы. Корреляция физических упражнений и нейрогенеза в зубчатой извилине взрослых людей *in vivo*. 2007

- Сравнивали влияние физ упражнений на объём мозгового кровотока (ОМК) с помощью МРТ (ОМК коррелирует с изменением нейрогенеза).
- Физические упражнения оказывают основное влияние на ОМК зубчатой извилины, а изменения ОМК избирательно коррелируют с сердечно-легочной и когнитивной функцией.

НЕЙРОГЕНЕЗ

Ю и соавторы. Моделирование гиппокампального нейрогенеза, используя плюрипотентные стволовые клетки (ППСК) человека. 2014

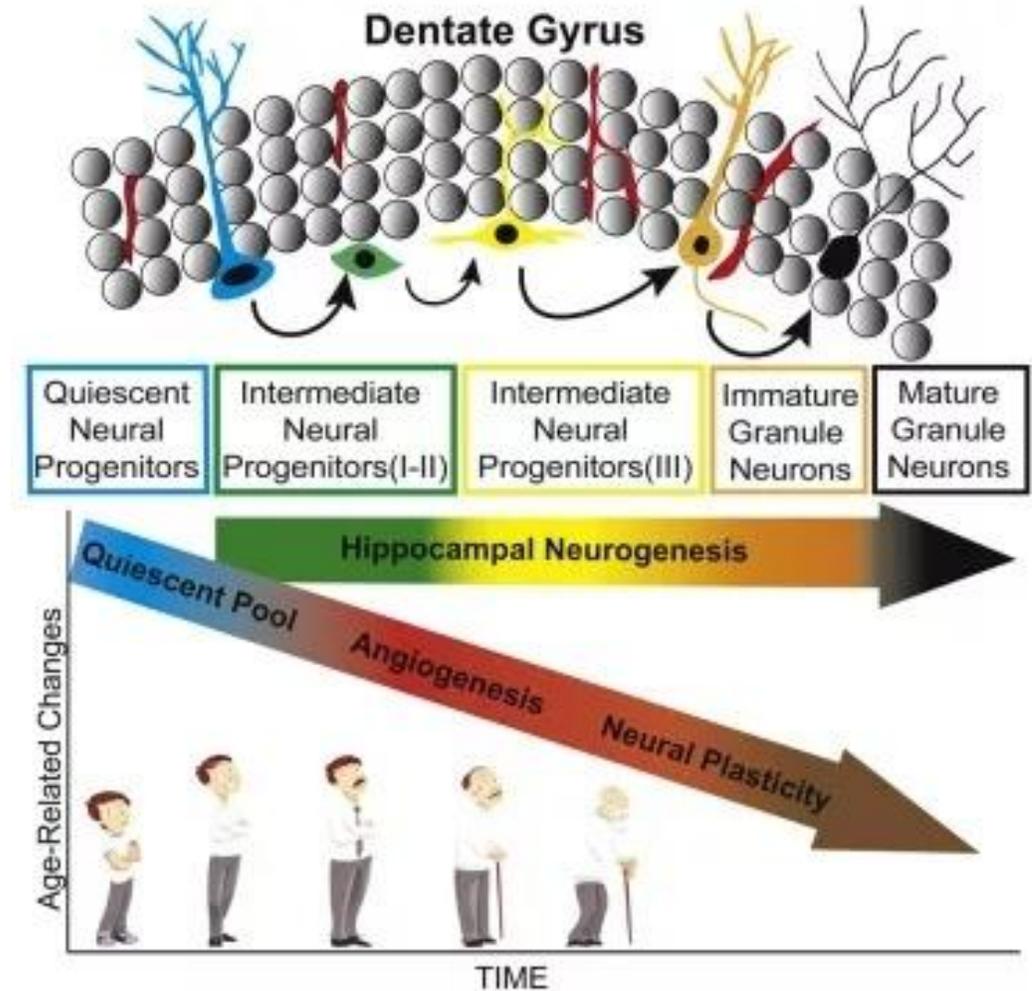
- ППСК увеличивали количество гранулярных нейронов в зубчатой извилине гиппокампа



НЕЙРОГЕНЕЗ

Болдрини и соавт. Сохранение гиппокампального нейрогенеза у человека на протяжении старения. 2018

- Нейрогенез в гиппокампе сохраняется всю жизнь, хотя нейропластичность снижается при старении.

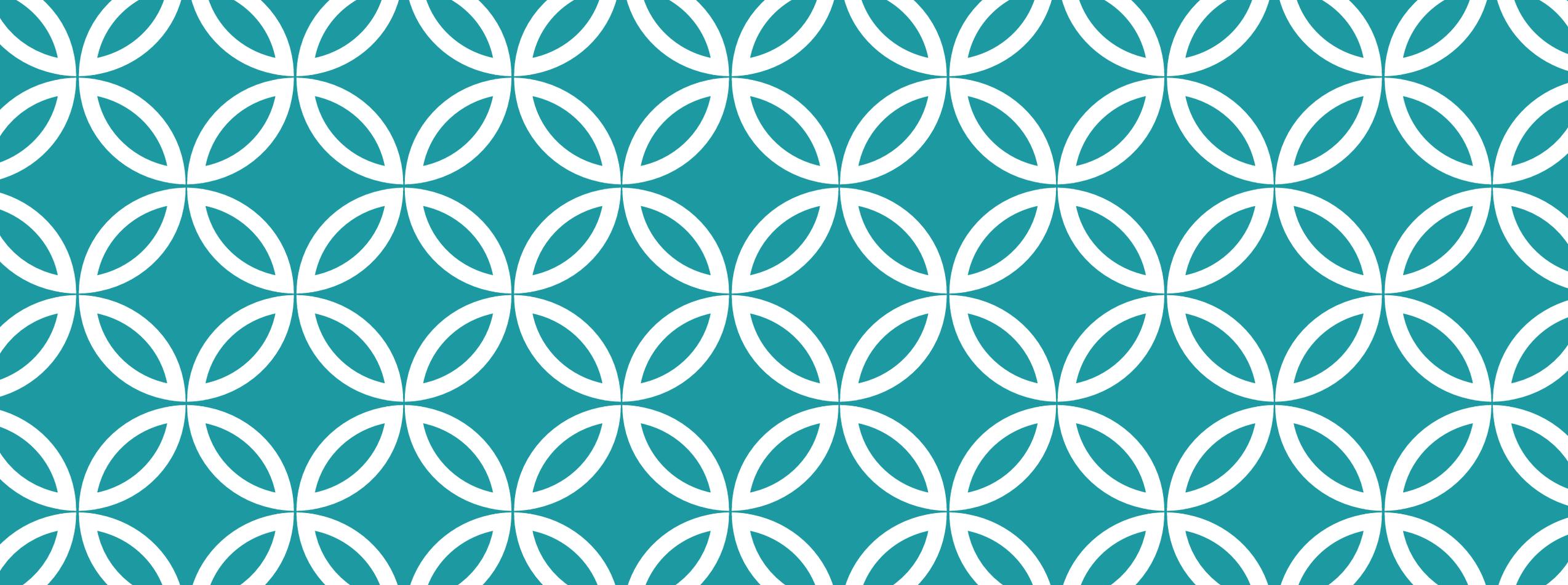


НЕЙРОГЕНЕЗ

Нейрогенез резко падает после первого года жизни (Сорреллс и соавт. 2018) до неопределяемых значений у взрослых.

Функции нейрогенеза в гиппокампе:

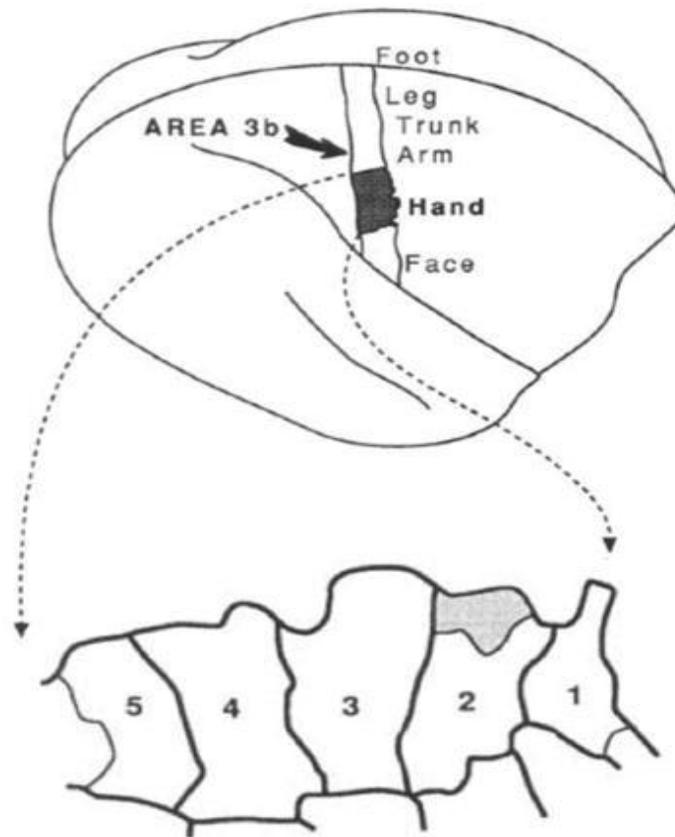
- Обучение
- Память
- Регуляция стресса
- Развитие болезни Альцгеймера, шизофрении, депрессии



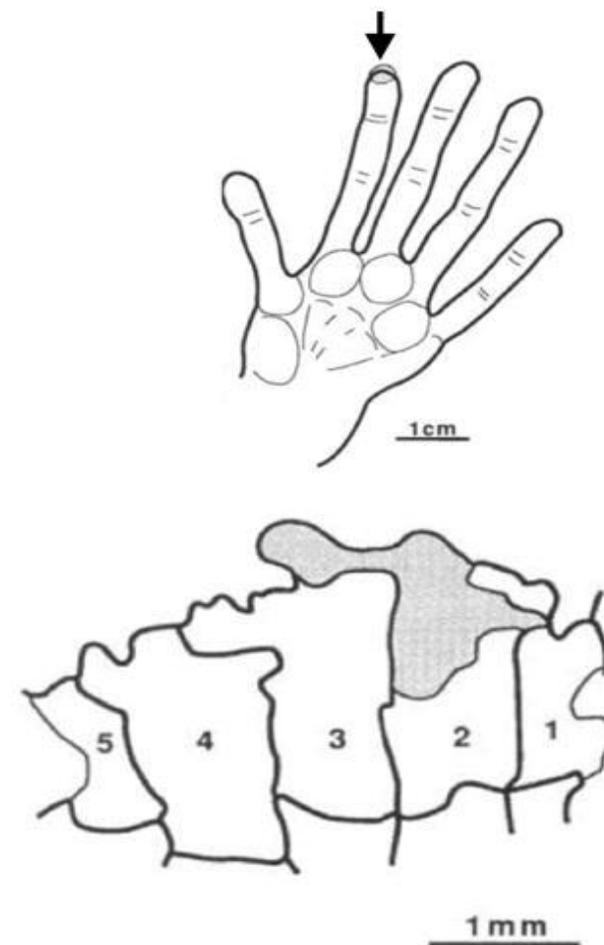
СФЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ |

ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА

Нейропластичность
у взрослых на
примере обезьяны.
Сенсорная
стимуляция
выборочно
увеличивает
репрезентативную
область коры



Cortical organization before stimulation
determined by electrode recordings
(gray represents the digit tip)



Cortical organization after stimulation
of digit 2 for 109 days, 1.5 hrs/day
(gray represents the digit tip)

ЗРЕНИЕ

Новые подходы —
восстановление
бинокулярного зрения с
помощью **неинвазивных**
методов стимуляции мозга
для временного изменения
баланса возбуждения и
торможения в зрительной
коре



ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛИ

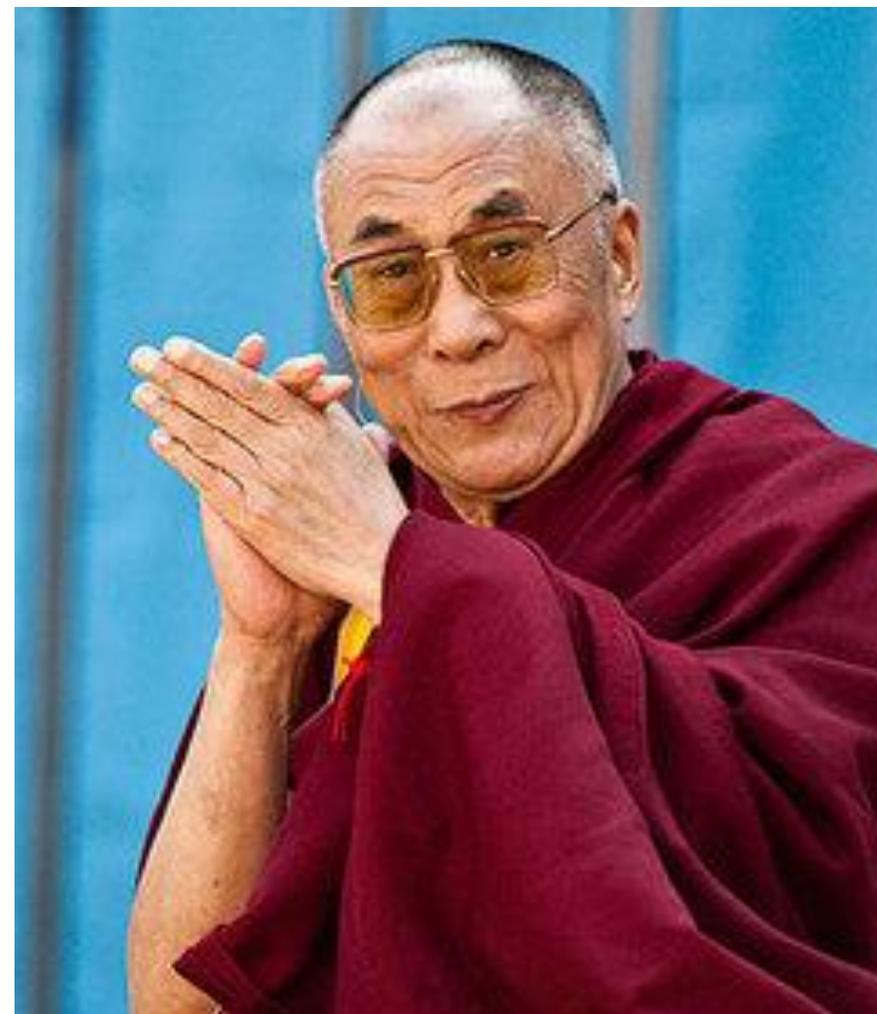
- неадаптивной реорганизации нервной системы, как периферической, так и центральной
- Изменение соматотопной организации
- после лечения эти нарушения в реорганизации коры устраняются



МЕДИТАЦИЯ

Активация областей, связанных с качествами:

- внимание,
- беспокойство,
- депрессия,
- страх,
- гнев
- способность организма исцелять себя



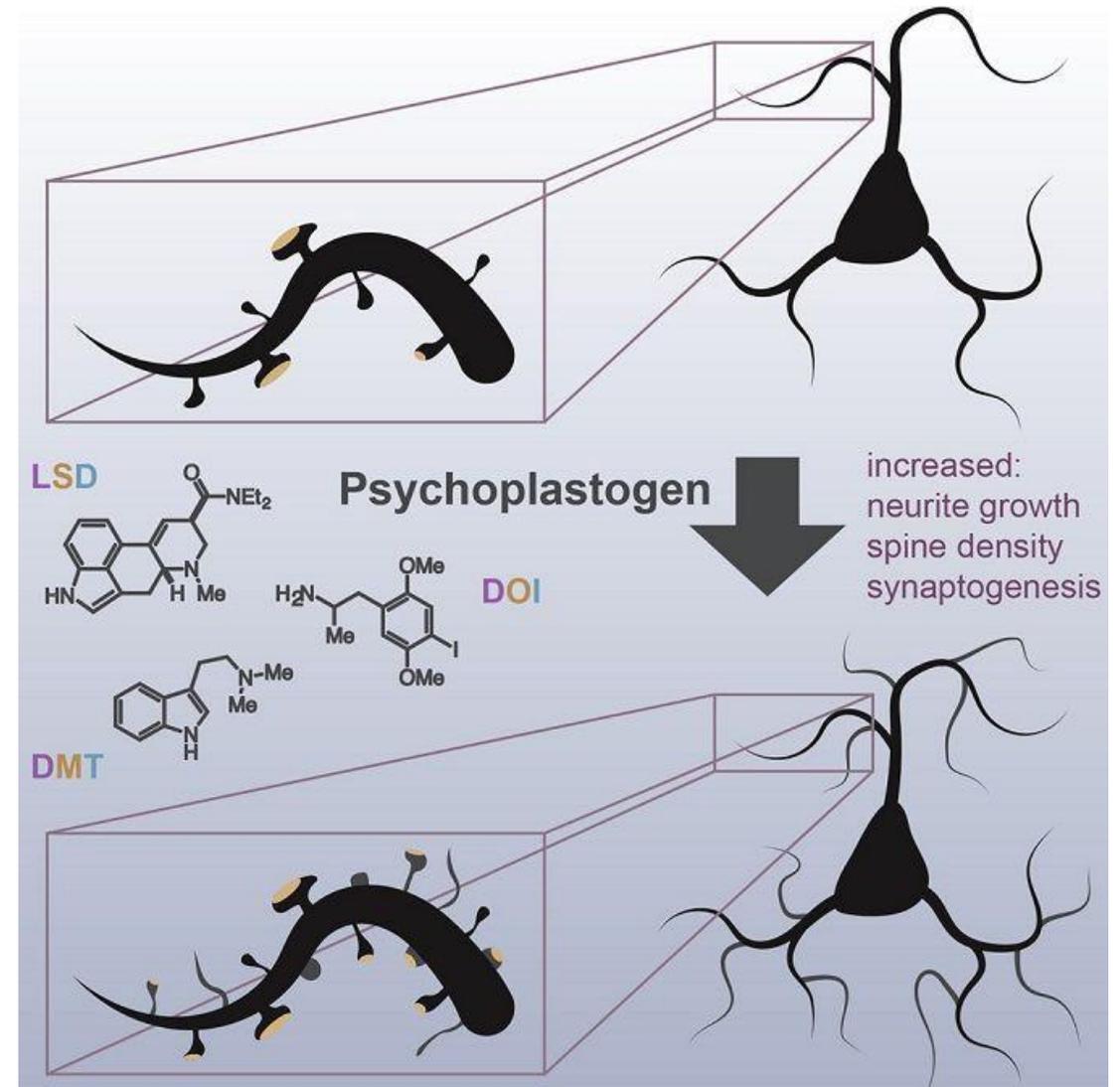
ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

- Стимулируют нейрогенез у взрослых путем увеличения производства нейротрофических факторов
- Нейрогенез в гиппокампе связан с измеримыми улучшениями в пространственной памяти
- Постоянные аэробные нагрузки связаны увеличением объема серого вещества в нескольких областях мозга, особенно тех, которые связаны с когнитивным контролем:
 - префронтальная кора,
 - гиппокамп,
 - в передней поясной коре,
 - теменной коре,
 - мозжечке,
 - хвостатом ядре и прилежащем ядре



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Алкоголь:** повреждение глиии
- **Психоделики:** увеличение количества дендритов и дендритных шипиков, усиление синаптогенеза (терапия депрессии, тревожных расстройств)



ЛИТЕРАТУРА

Britannica: Definition of Neuroplasticity (<https://www.britannica.com/science/neuroplasticity>)

Лахман Константин. Правило Хебба: «универсальный нейрофизиологический постулат» и великое заблуждение математиков. Хабр. <https://habr.com/post/102305/>

Power J. D., Schlaggar B. L. Neural plasticity across the lifespan //Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. – 2017. – Т. 6. – №. 1. – С. e216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193480/>

Мухина И.В. Цикл лекций «Синаптическая пластичность». Кафедра нейродинамики и нейробиологии ННГУ. Нижний Новгород, 2008.

Kemenes I. et al. Role of delayed nonsynaptic neuronal plasticity in long-term associative memory //Current Biology. – 2006. – Т. 16. – №. 13. – С. 1269-1279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824916>

Oberman L., Pascual-Leone A. Changes in plasticity across the lifespan: cause of disease and target for intervention //Progress in brain research. – Elsevier, 2013. – Т. 207. – С. 91-120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392917/>

Hensch T. K., Bilimoria P. M. Re-opening windows: manipulating critical periods for brain development //Cerebrum: the Dana forum on brain science. – Dana Foundation, 2012. – Т. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574806/>

Gogolla N. et al. Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism //Journal of neurodevelopmental disorders. – 2009. – Т. 1. – №. 2. – С. 172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664807/>

Lim D. A., Alvarez-Buylla A. The adult ventricular–subventricular zone (V-SVZ) and olfactory bulb (OB) neurogenesis //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2016. – С. a018820. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048191>

Eriksson P. S. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus //Nature medicine. – 1998. – Т. 4. – №. 11. – С. 1313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809557/>

Pereira A. C. et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – Т. 104. – №. 13. – С. 5638-5643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374720/>

Yu D. X. et al. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells //Stem cell reports. – 2014. – Т. 2. – №. 3. – С. 295-310. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672753/>

Boldrini M. et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging //Cell Stem Cell. – 2018. – Т. 22. – №. 4. – С. 589-599. e5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625071>

ЛИТЕРАТУРА

- Sorrells S. F. et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults //Nature. – 2018. – Т. 555. – №. 7696. – С. 377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29513649>
- Neves G., Cooke S. F., Bliss T. V. P. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality //Nature Reviews Neuroscience. – 2008. – Т. 9. – №. 1. – С. 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094707>
- Schloesser R. J., Manji H. K., Martinowich K. Suppression of adult neurogenesis leads to an increased HPA axis response //Neuroreport. – 2009. – Т. 20. – №. 6. – С. 553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322118>
- Donovan M. H. et al. Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease //Journal of Comparative Neurology. – 2006. – Т. 495. – №. 1. – С. 70-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432899>
- Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT1A receptor activation //Neurobiology of learning and memory. – 2014. – Т. 110. – С. 72-80. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742713002712>
- Malberg J. E. et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus //Journal of Neuroscience. – 2000. – Т. 20. – №. 24. – С. 9104-9110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124987>
- Elbert T. et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players //Science. – 1995. – Т. 270. – №. 5234. – С. 305-307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7569982/>
- Hess R. F., Thompson B. New insights into amblyopia: binocular therapy and noninvasive brain stimulation //Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2013. – Т. 17. – №. 1. – С. 89-93. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1091853112004156>
- Seifert F., Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity //Current Opinion in Anesthesiology. – 2011. – Т. 24. – №. 5. – С. 515-523.
- Maihöfner C. et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome //Neurology. – 2003. – Т. 61. – №. 12. – С. 1707-1715. <http://n.neurology.org/content/61/12/1707.short>
- Davidson R. J., Lutz A. Buddha's brain: Neuroplasticity and meditation [in the spotlight] //IEEE signal processing magazine. – 2008. – Т. 25. – №. 1. – С. 176-174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944261/>
- Erickson K. I., Leckie R. L., Weinstein A. M. Physical activity, fitness, and gray matter volume //Neurobiology of aging. – 2014. – Т. 35. – С. S20-S28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094356/>
- Barton E. A. et al. Binge alcohol alters exercise-driven neuroplasticity //Neuroscience. – 2017. – Т. 343. – С. 165-173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5263121/>
- Дарья Тюльганова. Психоделики стимулируют нейропластичность. Нейроновости, 15 июня 2018. <http://neuronovosti.ru/psychedelics-neuroplasticity/>