

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КАК ОСНОВА ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СОЦИАЛЬНО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ (ЧАСТЬ 1)

К.И. Павлов¹, В.Н. Мухин²

¹ Военный учебно-научный центр Военно-морского флота «Военно-морская академия», г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Целью работы является обзор современных исследований, посвященных изучению физиологических механизмов нейропластичности, рассматриваемой в качестве основы психических процессов и социально-профессиональной адаптации. **Содержание.** Анализ литературных источников позволил определить феномен нейропластичности как способность организма адаптироваться к условиям внутренней и внешней среды путем оптимальной структурно-функциональной перестройки нервной ткани головного мозга, имеющей в своей основе сложный комплекс событий, связанных с нейрогенезом и апоптозом, синаптической пластичностью, изменением электровозбудимости нервных клеток и экспрессией генов, а также нейрон-глиальными взаимодействиями. В первой части работы рассматриваются результаты исследований, демонстрирующих влияние на нейропластичность молекулярно-генетических факторов, при воздействии которых происходят изменения структурно-функциональной сложности нейронных сетей, определяющих: эффективность интегративных функций мозга, социальную и профессиональную адаптацию, устойчивость к развитию патологических состояний. Анализ результатов исследований позволил сделать **заключение** о том, что предметная и информационная насыщенность окружающей среды, социальное окружение и характер отношений между членами социальной группы, когнитивная и физическая активность, обучение новым формам поведения и приобретение профессиональных знаний также могут оказывать значительное влияние на физиологические механизмы нейропластичности, тем самым увеличивая эффективность адаптации.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрогенез, синаптическая пластичность, долговременная потенция, когнитивные функции, социально-профессиональная адаптация.

Введение

Изучение нейрофизиологических механизмов когнитивных функций и эмоциональных психических процессов, а также определение их роли в адаптации к условиям внешней и внутренней среды является одной из приоритетных задач современной нейрофизиологии и психофизиологии. В данном обзоре мы рассмотрим нейрофизиологические механизмы нейропластичности, лежащие в основе психических процессов, а также определим их роль в социально-профессиональной адаптации.

Впервые термин «пластичность» по отношению к мозгу был использован У. Джеймсом в 1890 году в книге «Принципы психологии» [1]. Позже, в 1934 году, А. Бете было введено понятие «пластичности нервной системы». Он описывал данный феномен как процесс приспособления нервной системы к

изменившимся условиям посредством изменения периферической афферентации [2]. В 1948 году Е. Конорским был введен термин «нейропластичность», который применялся для описания характера синаптических модификаций, в частности синаптического спрутинга, сопровождающегося электрофизиологическими эффектами, выражающимися проведением тормозных и возбуждающих сигналов к нервной клетке. При этом автором подчеркивалось, что модификации синаптических связей происходят на протяжении всей жизни и включают в себя как процессы возникновения, так и элиминирования незадействованных межнейронных связей [3].

В литературе представлено множество определений феномена нейропластичности [4–12]. Общим для всех формулировок является то, что нейропластичность определяется как способность нервной ткани изменять

свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов, включая реакции на альтерацию или гибель нервных и глиальных клеток, вследствие органических поражений ЦНС, травм, инсультов или нейродегенеративных заболеваний.

Анализ литературных источников позволил несколько дополнить данное определение и сформулировать его следующим образом. Под нейропластичностью понимается способность организма адаптироваться к условиям внутренней и внешней среды путем оптимальной структурно-функциональной перестройки нервной ткани головного мозга, имеющей в своей основе сложный комплекс событий, связанных с нейрогенезом и апоптозом, синаптогенезом и синаптической пластичностью, изменением электровозбудимости нервных клеток и экспрессией генов, нейрон-глиальными взаимодействиями, а также ангиогенезом.

В многочисленных исследованиях отмечается, что нейропластичность лежит в основе когнитивных функций, эмоционального реагирования, адаптивного поведения, а также обучения и приобретения сложных, в том числе профессиональных навыков, что в своей совокупности определяет эффективность социальной адаптации индивида [5, 13–20]. Ряд авторов показал, что информационная насыщенность среды (обогащенная среда), включая социальное окружение и образовательную среду, также оказывает влияние на физиологические механизмы нейропластичности [15, 21–26]. Причем это влияние реализуется посредством сенсорной и моторной, эмоциональной и когнитивной стимуляции, что демонстрирует неразрывную взаимосвязь между социальной средой и нейропластичностью, являющейся, в своей сути, основным физиологическим механизмом адаптации.

Таким образом, **целью** работы является обзор современных исследований, посвященных изучению физиологических механизмов нейропластичности, рассматриваемой в качестве основы психических процессов и социально-профессиональной адаптации. Частной задачей является обоснование комплексного подхода в изучении нейропластичности с помощью молекулярно-генетических, цитоморфологических и электрофизиологических методов.

Физиологические механизмы нейрогенеза как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации

Одним из основных физиологических механизмов нейропластичности является нейрогенез. Впервые данный феномен был описан в 1962 году Дж. Альтманом, который обнаружил активно делящиеся клетки в гиппокампе и зрительном бугре взрослых грызунов [27]. Однако результаты его исследования были проигнорированы научным сообществом по причине доминировавшей тогда концепции, сформулированной нобелевским лауреатом по физиологии и медицине (1906) Сантьяго Рамон-и-Кахалем, согласно которой утверждалась неизменность морфофункциональной структуры мозга после окончания процессов эмбрионального развития.

В настоящий момент под нейрогенезом понимается многоступенчатый регулируемый процесс, включающий этап трансформации мультипотентных нейрональных клеток-предшественников (прогениторов, прекурсоров, нейрональных стволовых клеток), этапы их миграции, дифференциации и интеграции образовавшихся нейронов в существующую нейрональную сеть. В многочисленных работах показано, что образование новых нейронов и нейроглии (астроцитов и олигодендроцитов) из прогениторов происходит на всех стадиях онтогенеза и служит цели восполнения числа клеток мозга, утрачиваемых в течение жизни или в результате патологических процессов.

Нейрогенез на этапах постнатального развития происходит в нейрогенных регионах мозга [6, 28–30]. Выделяют два основных региона: субгранулярную зону зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярную зону боковых желудочков (субэпендиму) [29, 31].

Наибольшее число нейральных стволовых клеток располагается в субвентрикулярной зоне [32]. Под действием экзогенных и эндогенных факторов мультипотентные нейральные стволовые клетки подвергаются трансформации в транзиторные прогениторы и последовательно проходят стадии пролиферации и апоптоза [5, 33, 34]. При этом происходит селективный отбор транзиторных прогениторов, способных к дальнейшей дифференцировке в дочерние унипотентные клетки-предшественники нейронов и клетки нейроглии (астроглии и олигодендроцитов) [35].

В литературе описан также этап тангенциальной миграции клеток-предшественников (нейробластов) соответствующих фенотипов по роstralному миграционному тракту в обонятельную луковицу, где они окончательно дифференцируются в специфические для ольфакторной зоны интернейроны и клетки нейроглии, приобретая способность к синаптической интеграции в уже существующую нейрональную сеть [5, 36].

Вторым нейрогенным регионом является субгранулярная зона зубчатой извилины, которая входит в состав гиппокампальной формации. Здесь клетки-предшественники дифференцируются в большинстве случаев в гранулярные нейроны на протяжении всей жизни. По разным данным, количество новых нейронов, образовавшихся за сутки, достигает от 1400 до 9000 [37, 38]. Внимание исследователей к данной области мозга обусловлено тем, что гиппокампальная формация имеет прямое отношение к процессам научения, памяти, созданию и консолидации когнитивных карт, пространственной ориентации и навигации, к поведенческим и эмоциональным реакциям, к контролю социального поведения и процессам социальной адаптации [39–44].

Постнатальный нейрогенез обнаружен также в неокортексе, миндалине, стриатуме, перегородке, мозолистом теле, черной субстанции, спинном мозге. Он обеспечивается активацией мультипотентных нейрональных стволовых клеток субвентрикулярной зоны, миграцией транзиторных прогениторов через роstralный миграционный тракт и их дифференциацией в нейроны и клетки глии в соответствующих областях мозга в ответ на патологическое воздействие или альтерацию [45]. Некоторые авторы полагают, что такой нейрогенез носит репаративный характер. Имеются сведения о том, что вне основных нейрогенных регионов идет образование главным образом нейроглии [36].

Установлена потенциальная возможность нейрогенеза на основе активации периваскулярных мезенхимальных стволовых клеток (mesenchymal stem cells), которые располагаются диффузно во всем взрослом мозге как человека, так и животных. Эти клетки обнаруживаются в так называемых периваскулярных нишах, расположенных вдоль мелких сосудов, а также в местах их разветвления [30]. Отмечают, что периваскулярные мезенхимальные стволовые клетки отличаются

большим потенциалом в отношении возможности к дифференциации, чем нейрональные стволовые клетки, так как способны образовывать различные фенотипы клеток, включая не только олигодендроциты и астроциты, но и остеобласты, хондроциты и адипоциты [46].

Регуляция нейрогенеза осуществляется внутренними молекулярно-генетическими факторами и внешними факторами среды.

Молекулярно-генетический контроль постнатального нейрогенеза реализуется с помощью различных факторов роста, нейромедиаторов и гормонов. Так, эксперименты на животных показали, что стимулирует нейрогенез внутрижелудочковое введение: мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain derived neurotrophic factor) в полосатом теле, таламусе, перегородке, субвентрикулярной зоне гиппокампа, ольфакторной зоне; фактора роста нервов NGF (nerve growth factor) в субвентрикулярной зоне; фактора роста фибробластов FGF-2 (fibroblast growth factor 2) в зубчатой извилине [47–50].

Киназа гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β – glycogen synthase kinase-3 β) занимает важное место в регуляции процессов нейропластичности, а именно, нейронального морфогенеза и синаптической пластичности. Она ингибирует активность белков, необходимых для реорганизации цитоскелета аксонов, препятствуя их росту и ветвлению. Показано, что ингибирование GSK-3 β в глутаматергических синапсах стимулирует долговременную потенциацию, а ее высокая активность, напротив, обеспечивает процессы долговременной депрессии [51]. Установлено, что факторы роста BDNF, NGF, GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), IGF-1 (insulin-like growth factor-1) способствуют нейрональной поляризации, росту и ветвлению аксонов, блокируя GSK-3 β [52].

К нейромедиаторам, регулирующим нейрогенез, относятся: глутамат, оказывающий угнетающее влияние на нейрогенез в гипофизе; серотонин, приводящий к подавлению нейрогенеза в гиппокампе и субвентрикулярной зоне; норадреналин, уменьшение концентрации которого снижает интенсивность пролиферации клеток гиппокампа; дофамин, при увеличении уровня которого происходит стимуляция пролиферации клеток в субвентрикулярной зоне гиппокампа [53–56].

Гормоны – эстрогены и пролактин усиливают нейрогенез в гиппокампе, а стероидные

гормоны надпочечников, наоборот, подавляют его [57, 58].

К внешним факторам, влияющим на нейрогенез, можно отнести: обогащенную среду, и социальное окружение, характер отношений между членами социальной группы, когнитивную и физическую активность, обучение новым формам поведения, а также уровень образования. Под обогащенной подразумевается среда, содержащая разнообразные социальные и несоциальные стимулы, воздействующие на различные аспекты развития и функции головного мозга [5, 15, 36]. Обязательными составляющими обогащенной среды в условиях лабораторного эксперимента с участием в качестве объекта исследования животных считается наличие большого числа объектов, различающихся по составу, форме, цвету, размеру, текстуре и запаху, а также доступа к беговым колесам. Помещение животного в такую среду повышает его поисковую и двигательную активность, которая определяет эффективность научения.

Пребывание в обогащенной среде усиливает ветвление нейритов и формирование синапсов в коре, снижает интенсивность апоптоза, усиливает локальный кровоток и нейрогенез главным образом в гиппокампе, в котором наблюдается возрастание числа астроцитов и увеличение толщины его слоев. При этом происходит повышение эффективности научения, распознавания стимулов и консолидации памяти, а также отмечается возрастание поисковой активности и уменьшение уровня тревожности [5].

Установлено, что гиппокампальный нейрогенез идет более интенсивно при высокой физической активности, что, согласно мнению некоторых исследователей, в совокупности улучшает работу физиологических механизмов нейропластичности и пространственной памяти, а также способствует более легкому обучению [59, 60].

Функциональная связь между гиппокампом, нейрогенезом, когнитивными функциями, интеллектом и адаптивным поведением подчеркивается О.А. Гомазковым [5]. Подтверждением этой точки зрения служат многочисленные исследования, в которых показано, что гиппокампальный нейрогенез усиливается в условиях тренировок по ассоциативному обучению [61]. При искусственном подавлении нейрогенеза наблюдалось снижение количества гранулярных клеток в гиппокампе и числа кле-

ток в ольфакторной зоне, что коррелировало с нарушениями контекстуальной и пространственной памяти, а также регистрировалось нарушение пространственной ориентации [62, 63]. Напротив, активация процессов нейрогенеза в ольфакторной зоне ассоциировалась с возрастанием эффективности памяти на запахи у лабораторных животных [64].

Обогащенная среда является индуктором увеличения силы синаптических контактов и долговременной потенциации, считающейся физиологической основой долговременной памяти. В основе этих процессов лежит интенсификация синтеза основных нейротрофических факторов (BDNF, NGF, GDNF), усиление экспрессии синаптических белков – синаптофизина и синаптотагмина, увеличение экспрессии NMDA- (N-methyl-D-aspartate receptor) и AMPA- (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) рецепторов, снижение уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α – tumor necrosis factor, IL-1 – interleukin-1) и хемокинов, а также возрастание секреции ацетилхолина и селективное усиление экспрессии серотониновых рецепторов [15, 65]. Показано, что помещение мышей с генетически обусловленной слабой обучаемостью и с низким уровнем нейрогенеза в обогащенную среду вызывало увеличение поисковой активности, повышало эффективность научения и усиливало гиппокампальный нейрогенез [66].

Особое место в индукции нейрогенеза занимают социальные факторы. Обнаружено, что интенсивность гиппокампального нейрогенеза у животных и человека зависит от социального статуса особи в группе. Так, при исследовании групп подчиненных и доминирующих бабуинов было обнаружено, что больший объем гиппокампа имели доминантные особи, что объяснялось наличием у них большей интенсивности пролиферации клеток и большего числа нейробластов [67].

У мышей, занимающих более высокое положение в социальной иерархии, отмечалось увеличение числа гранулярных клеток в субвентрикулярной зоне, а также увеличение экспрессии BDNF и NGF в герминативных зонах мозга. Напротив, у мышей-аутсайдеров регистрировалось снижение интенсивности пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток, а также наблюдались признаки повышенной тревожности и депрессивного состояния [23, 25, 68]. Также

установлено, что место индивида в социальной иерархии высших животных определяют изменения в серотонинергической и дофаминергической медиаторных системах мозга [69]. Так, полиморфизм переменного числа tandemных повторов – VNTR (variable number of tandem repeats) гена DRD4 (dopamine receptor D4), кодирующий D4 дофаминовые рецепторы, связан не только с активацией внимания и рабочей памяти, но и поисковым поведением [70].

Фактор социальной изоляции влияет и на молекулярно-генетические механизмы регуляции нейрогенеза. Установлено, что экспериментально индуцированная социальная изоляция у мышей снижает уровень BDNF в гиппокампе, а также провоцирует увеличение тревожности и развитие депрессивного состояния [71]. Социальная изоляция в форме отлучения крысят подсосного периода жизни от матери в течение 4 недель снижала уровень нейротрофинов BDNF, NGF, а также уменьшала экспрессию необходимого для эффективного научения гена Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) в гиппокампе. Возвращение крысят к матери повышало уровень нейротрофинов и экспрессии Arc практически до нормы, что сопровождалось усилением плотности и ветвления дендритного дерева нейронов в зубчатой извилине [72].

Характер отношений в социуме также влияет на нейрогенез. Эксперименты показали, что в условиях социального конфликта у более «агрессивных» мышей уровень нейрогенеза в гиппокампе увеличивался [73].

Сложные условия обитания, связанные с ограниченной кормовой базой, необходимостью постоянной защиты территории и сезонными миграциями животных, также являются факторами, стимулирующими гиппокампальный нейрогенез. Авторы этих работ подчеркивают, что нейрогенез, индуцируемый такими факторами, ассоциирован со сложными формами поведения и носит адаптивный характер [22, 74].

Аналогами обогащенной среды в случае рассмотрения в качестве объекта исследования человека являются условия получения образования и приобретения профессиональных знаний, умений и навыков. Установлено, что уровень образования является значимым фактором, определяющим структуру и функции головного мозга. Показано, что люди с низким уровнем образования имели меньший

внутренний объем мозгового отдела черепа и меньшие наружные размеры головы [75]. По данным диффузно-взвешенной МРТ измеримый коэффициент диффузии в левом и правом гиппокампе у здоровых испытуемых отрицательно коррелировал с уровнем образования. Это свидетельствовало о том, что у людей с более высоким уровнем образования наблюдалась более высокая плотность нейронов и их отростков в гиппокампе обоих полушарий [76]. Эти работы подтверждаются также исследованиями, проведенными на 2838 здоровых испытуемых, в которых было показано увеличение объема серого вещества не только гиппокампа, но и передней части поясной извилины и миндалины, которое положительно коррелировало с длительностью обучения [77].

Опыт обучения в вузе влияет на характер нейрогенеза при развитии нейродегенеративных заболеваний, способствуя замедлению развития патологического процесса и когнитивного дефицита. Так, пациенты с болезнью Альцгеймера (БА) с высшим образованием, отличающиеся более выраженными цитоморфологическими изменениями в мозге, имели такой же уровень сохранности когнитивных функций, как и пациенты с БА с низким уровнем образования, но менее выраженным повреждением мозга. Авторами делается вывод об адаптивной роли образования в эволюционном процессе, которое позволяет организму более эффективно противостоять повреждающим внутренним и внешним факторам среды [78].

В пользу справедливости этого положения свидетельствуют многочисленные работы по определению положительных корреляций между интеллектом, эффективностью когнитивных функций, уровнем образования с одной стороны и длиной теломер и активностью теломеразы – с другой стороны. Отметим, что увеличение длины теломер и возрастание активности теломеразы определяет число клеточных делений и ассоциировано с большей продолжительностью жизни как животных, так и человека [79].

Специфика профессиональной деятельности также определяет интенсивность нейрогенеза. Например, у лондонских таксистов, отличающихся высокой эффективностью пространственной ориентации и пространственной памяти, приобретенной в результате подготовки к квалификационному экзамену по знанию расположения всех улиц, учреждений,

заведений и номеров домов в городе, обнаруживалось увеличение объема заднего отдела гиппокампа, ответственного за пространственную ориентацию. Интересно, что увеличение заднего отдела гиппокампа, вероятнее всего, происходило за счет уменьшения объема его переднего отдела, в результате чего общий объем гиппокампа не изменился [80]. Показано, что у профессиональных переводчиков наблюдалось увеличение левой височной доли, а у музыкантов происходило увеличение первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела [7].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что нейрогенез, являясь основным физиологическим механизмом нейропластичности, играет ключевую роль в регуляции когнитивных и эмоциональных психических процессов, психической деятельности, направленной на обеспечение эффективной адаптации организма к условиям как внутренней среды, так и внешней, социальной, среды, в которой происходит передача опыта и приобретение профессиональных знаний, умений и навыков.

Физиологические механизмы синаптической пластичности как основа психических процессов и адаптивного поведения

Неотъемлемой составляющей нейропластичности является процесс морфологической и функциональной интеграции образовавшихся нейронов в существующую сеть. Морфологическая интеграция реализуется посредством образования новых синаптических контактов между нейронами, а функциональная интеграция происходит внутри синапсов – на уровне постсинаптических и пресинаптических мембран, за счет морфофункциональных изменений, итогом которых является возникновение потенциала действия и облегчение передачи информации между нейронами. Способность синапсов менять силу передачи в зависимости от нейронной активности в ответ на внешние раздражители лежит в основе синаптической пластичности.

В работах множества авторов отмечается, что синаптическая пластичность является важнейшим механизмом, обеспечивающим структурную и функциональную адаптацию нейронных сетей к изменениям, связанным: с обучением новым формам поведения и памятью, с влиянием факторов окружающей среды

и патологическими процессами, происходящими в головном мозге [16, 81]. Синаптическая пластичность также лежит в основе восприятия, обработки и анализа сигналов, когнитивных и эмоциональных психических процессов, интеллекта, определяя формы адаптивного поведения [82].

Наиболее изученным видом синаптической пластичности является долговременная потенция синаптического проведения (LTP – long term potentiation of synaptic strength). Физиологическая сущность данного феномена состоит в усилении синаптической передачи – «силы синапса» между двумя нейронами при передаче информации в мозге, сохраняющегося в течение длительного времени.

В обзоре Е.А. Цветкова представлены результаты многочисленных экспериментов *in vivo* и *in vitro*, в том числе на переживающих срезах мозга, которые показали способность к потенциации синапсов различных отделов коры, гиппокампа, мозжечка и миндалина [83]. Согласно литературным данным, LTP является важнейшим нейрофизиологическим механизмом формирования энграмм декларативной памяти и научения [84]. В LTP можно условно выделить раннюю и позднюю фазы, которые являются основой кратковременной и долговременной памяти соответственно [85].

В условиях электрофизиологического эксперимента ранняя фаза LTP индуцируется с помощью высокочастотной или низкочастотной электрической стимуляции, причем различные режимы тетанизации влияют на продолжительность LTP. Помимо стимуляции мозга факторами, инициирующими раннюю фазу LTP, являются: эмоционально значимые воздействия, кратковременный стресс, пищевые и аверсивные стимулы, обогащенная среда, фактор новизны и обучение новым формам поведения [86].

Длительность ранней фазы составляет в среднем около 30 минут после стимуляции [83]. Рассмотрим физиологический механизм формирования LTP более подробно с учетом новых данных, представленных в литературных источниках.

Наиболее изучена LTP в глутаматергических синапсах. В результате стимуляции нейромедиатор через пресинаптическую мембрану попадает в синаптическую щель и активирует NMDA-рецепторы на постсинаптической мембране. Активация NMDA-рецепторов достигается путем удаления иона Mg^{2+} из ионного

канала, приводящего к разблокировке канала и прохождению через него ионов Ca^{2+} . Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в постсинаптической клетке активирует кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaMKII – Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II), что сопровождается инициацией процессов фосфорилирования С-концевых участков белка старгазина семейства TARP (Transmembrane AMPA receptor regulatory proteins) и усилением транспорта AMPA-рецепторов к постсинаптическому уплотнению (postsynaptic density – PSD) и их закреплению на поверхности постсинаптической мембраны [87].

Сравнительно недавно показано, что этим процессам также способствуют другие вспомогательные регуляторные трансмембранные белки как семейства TARP, так и семейств СКАМР (Cistine-knot AMPA receptor-modulating proteins), GSG1L (Germline-specific gene 1-like), CNIH (Cornichon homolog protein) [88–90]. Эти белки принимают активное участие в регуляции внутриклеточной рециркуляции молекул, в проводимости ионных каналов и синаптической экспрессии AMPA-рецепторов, регулирующих трансмембранное поступление ионов Na^+ в клетку и выход из нее ионов K^+ , тем самым определяя биофизические свойства AMPA-рецепторов, их активность и количество на постсинаптической мембране. Вышеописанные ионные процессы приводят к деполяризации мембраны и генерации возбуждающего постсинаптического потенциала (excitatory postsynaptic potential – EPSP). Причем при суммации отдельных EPSP происходит также активация потенциал-зависимых кальциевых каналов (voltage dependent Ca^{2+} channels – VDCC), что вызывает дополнительный вход в клетку Ca^{2+} , еще более усиливающего EPSP [82].

Таким образом, активация NMDA- и AMPA-рецепторов обеспечивает поддержание генерации EPSP и является физиологической основой для процессов LTP, лежащих в основе когнитивных функций мозга, таких как восприятие, обработка и анализ сигналов, запоминание, хранение и обмен информацией. Данный вывод подтверждается работами Henley J.M. и Cheng G.R. [91–93].

Поздняя фаза LTP может продолжаться в течение нескольких дней, недель и даже месяцев [82, 84]. Она требует экспрессии генов и белков, осуществляющейся через систему

внутриклеточных сигнальных каскадов, которые, в свою очередь, модулируются различными сигнальными молекулами при изменении нейронной активности. Так, хорошо известно, что увеличение внутриклеточной концентрации комплекса Ca^{2+} с кальций-связывающим белком кальмодулином (calmodulin – CaM) активирует аденилатциклазу (adenylate cyclase – AC), превращающую АТФ в цАМФ.

В свою очередь, цАМФ, являясь вторичным внутриклеточным посредником кальций-зависимых процессов, активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу (protein kinase A – PKA), которая обладает высокой способностью к фосфорилированию внутриклеточных, в том числе внутриядерных, субстратов. Фосфорилированию в этом случае подвергаются субъединицы трансмембранных каналов, что повышает их чувствительность к нейромедиаторам, а также объектом этого процесса становится цАМФ-зависимый транскрипционный фактор (CREB – cAMP response element-binding protein), регулирующий экспрессию генов.

Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , активация протеинкиназы типа С (PKC – protein kinase C), происходящая с помощью вторичного мембраносвязанного посредника диацилглицерола (diacylglycerol – DAG), а также активация тирозинкиназных рецепторов (tyrosine receptor kinase B – TrkB) мозгового нейротрофического фактора BDNF приводят посредством мембраносвязанного белка Ras (retrovirus associated DNA sequences) к запуску мультифункциональной внутриклеточной сигнальной системы MAPK (mitogen-activated protein kinase), также контролирующей экспрессию генов. Причем показано, что каскад MAPK, реализующийся тремя группами киназ – ERK (extracellular regulated kinase), p38 и JNK (c-jun-N-terminal kinase) – регулирует активность основного транскрипционного фактора – активирующего белка-1 (activating protein-1 – AP-1). AP-1 состоит из двух субъединиц, одна из которых относится к семейству ДНК-связывающих белков Jun и Fos, являющихся продуктами экспрессии ранних генов семейств c-fos и c-jun, а вторая субъединица принадлежит семейству ATF (activating transcription factor), куда входит также и фактор CREB¹ [94].

¹ Анохин К.В. Психофизиология и молекулярная генетика мозга // Психофизиология: учеб. для вузов. СПб.: Питер. 2001. С. 407–427.

Следовательно, реализация поздней фазы LTP и, соответственно, процессов консолидации зависит от степени активации различных сигнальных каскадов, главным образом PKA, PKC и MAPK. Причем развертывание этих программ внутриклеточного сигналинга приводит к экспрессии большого числа ранних генов: c-fos, c-jun, junB, junD, C/EBP, arc, zif268, NGF, GH, c-kit, mGluR5 и т. д., которые, в свою очередь, индуцируют экспрессию поздних генов.

Физиологические механизмы экспрессии ранних и поздних генов, ассоциированных с психическими процессами и адаптивным поведением, а также роль нейроглии в процессах нейропластичности мы подробно рассмотрим во второй части нашего обзора.

Заключение

Нейропластичность – это способность организма адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям внутренней и внешней среды. Нейропластичность выражается структурно-функциональными перестройками нейронной системы. В основе этих перестроек лежат сложные комплексы событий, связанные с нейрогенезом и интеграцией нервных клеток в существующую нейрональную сеть, с изменением электровозбудимости нервных клеток и синаптической пластичностью, с нейрон-глиальными взаимодействиями и экспрессией ранних и поздних генов.

В заключение первой части обзора отметим, что процессы нейропластичности протекают не только в периоде пренатального развития, но и на всех последующих этапах онтогенеза. Это высоко динамичные процессы, которые происходят в каждый момент времени на протяжении всей жизни.

Физиологические механизмы нейропластичности лежат в основе интегративных функций мозга, когнитивных и эмоциональных психических процессов, психической деятельности и интеллекта, которые направлены на обеспечение эффективной адаптации организма к условиям среды.

Социальные факторы, такие как предметная и информационная насыщенность окружающей среды, социальное окружение и характер отношений между членами социальной группы, когнитивная и физическая активность, обучение новым формам поведения и приобретение профессиональных знаний в рамках развитой системы образования оказы-

вают заметное влияние на механизмы нейропластичности. В результате воздействия этих факторов происходит возрастание структурно-функциональной сложности нейронных сетей мозга, что увеличивает разнообразие реакций организма без выхода его систем из зоны оптимума функционирования, а также повышается устойчивость к развитию патологических состояний и увеличивается эффективность социально-профессиональной адаптации.

Анализ работ, выполненных с применением комплекса молекулярно-генетических, цитоморфологических и электрофизиологических методов, позволяет рассматривать нейропластичность как физиологическую основу интегративных функций мозга, психической деятельности человека и социально-профессиональной адаптации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. James W. *The Principles of Psychology* / Henry Holt and Company, New York. 1890. P. 104–127. https://openlibrary.org/works/OL1502064W/The_principles_of_psychology
2. *Bethe Altes und Neues über die Plastizität des Nervensystems* // *Archiv f. Psychiatrie*. 1926. Vol. 76. P. 81–83. DOI: 10.1007/BF01814685
3. *Konorski J. Conditioned reflexes and neuron organization* // *Facsim. reprint of the 1948. Cambridge biological studies series, Cambridge University Press*. 1968. 89 p. <https://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.190856>
4. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. *Пластичность нервной системы* // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004. Т. 100, № 3. С. 73–79. https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=91278
5. Гомазков О.А. *Нейрогенез как адаптивная функция взрослого мозга* // *Успехи современной биологии*. 2013. Т. 133, № 4. С. 349–366. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20174471>
6. *Проблемы нейропластичности и нейропротекции* / В.А. Цинзерлинг, А.Д. Сапаргалеева, Ю.И. Вайншенкер, С.В. Медведев // *Вестник СПбГУ*. 2013. Т. 4. С. 3–12. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20912211>
7. *Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии* / И.В. Галанин, А.Г. Нарышкин, А.Л. Горелик [и др.] // *Вестник Северо-Западного государственного*

медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7, № 1. С. 134–143. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24307750>

8. Гуляева Н.В. Фундаментальные и трансляционные аспекты стресс-реактивности вентрального гиппокампа: функционально-биохимические механизмы измененной нейропластичности // *Нейрохимия*. 2015. Т. 32, № 2. С. 101–111. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23302899>

9. Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Пластичность мозга // *Патогенез*. 2020. Т. 18, № 3. С. 68–76. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.68-76

10. Ismail F.Y., Fatemi A., Johnston M.V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain // *Eur. J. Paediatr Neurol*. 2017. Т. 21, № 1. С. 23–48. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007.

11. Bernhardt R., Bernhardt L., Eugenin J. What Is Neural Plasticity? // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. Vol. 1015. P. 1000–1015. DOI: 10.1007/978-3-319-62817-2_1.

12. Sasmita A.O., Kuruvilla J., Kiong Ling A.P. Harnessing neuroplasticity: modern approaches and clinical future // *Int. J. Neurosci*. 2018. Vol. 28 (11). P. 1061–1077. DOI: 10.1080/00207454.2018.1466781

13. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005. Т. 7, № 1. С. 24–27. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343304>

14. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // *Трудный пациент*. 2010. Т. 8, № 10. С. 11–16. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16910849>

15. Изменения структурно-функциональной пластичности головного мозга, индуцированные обогащенной средой // Ю.К. Комлева, А.Б. Салмина, С.В. Прокопенко [и др.] // *Вестник РАМН*. 2013. Т. 68, № 6. С. 39–48. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19139669>

16. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная // *Биохимия*. 2017. Т. 82, № 3. С. 365–371. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29008499>

17. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature*. 1997. Vol. 386 (6624). P. 493–495. DOI: 10.1038/386493a0.

18. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain / C. Rampon, C.H. Jiang, H. Dong et al. // *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 12880–12884. DOI: 10.1073/pnas.97.23.12880.

19. Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature*. 2001. Vol. 410. P. 372–376. DOI: 10.1038/35066584.

20. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease / J.L. Jankowsky, T. Melnikova, D.J. Fadale et al. // *J. Neurosci*. 2005. Vol. 25. P. 5217–5224. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5080-04.2005.

21. Костенко Е.В. Нейропластичность – основа современной концепции нейрореабилитации // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 2, № 14(277). С. 5–11. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26727232>

22. Гомазков О.А. Новые клетки взрослого мозга и регуляция социального поведения // *Успехи современной биологии*. 2018. Т. 138, № 1. С. 57–67. DOI: 10.7868/S0042132418010052

23. Snyder J.S., Cameron H.A. Could adult hippocampal neurogenesis be relevant for human behavior? // *Behav. Brain Res*. 2012. Vol. 227(2). P. 384–390. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.06.024.

24. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior // *Nature*. 2011. Vol. 476 (7361). P. 458–461. DOI: 10.1038/nature10287.

25. Lieberwirth C., Wang Z. The social environment and neurogenesis in the adult mammalian brain // *Front Hum. Neurosci*. 2012. Vol. 6. P. 118. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00118

26. Occupational Neuroplasticity in the Human Brain: A Critical Review and Meta-Analysis of Neuroimaging Studies / H. Wu, H. Yan, Y. Yang, et al. // *Front Hum. Neurosci*. 2020. Vol. 14. P. 215. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00215.

27. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // *Science*. 1962. Vol. 135. P. 1127–1128. DOI: 10.1126/science.135.3509.1127

28. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus / G. Kempermann, S. Jessberger, B. Steiner et al. // *Trends in Neurosci*. 2004. Vol. 27 (8). P. 447–452. DOI: 10.1016/j.tins.2004.05.013.

29. Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H. Potential Role for Adult Neurogenesis in the Encoding of Time in New Memories // *Nature Neuroscience*. 2006. Vol. 9. P. 723–727. DOI: 10.1038/nn1707.

30. Özen I., Boix J., Paul G. Perivascular mesenchymal stem cells in the adult human

brain: a future target for neuroregeneration? // *Clin. and Translat. Medic.* 2012. Vol. 1. P. 30. DOI: 10.1186/2001-1326-1-30.

31. Lledo P.M., Alonso M., Grubb M.S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 7 (3). P. 179–193. DOI: 10.1038/nrn1867.

32. Carleton A., Petreanu L.T., Lansford R. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb // *Nature. Neuroscience.* 2003. Vol. 6 (5). P. 507–518. DOI: 10.1038/nn1048.

33. Neurogenesis in the adult brain / M. Mackowiak, A. Chocyk, K. Markowicz-Kula et al. // *Pol. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 56(1). P. 673–687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15662080/>

34. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology // *Physiol. Rev.* 2005. Vol. 85(8). P. 523–569. DOI: 10.1152/physrev.00055.2003.

35. Seaberg R.M., van der Kooy D. Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions // *Trends Neurosci.* 2003. Vol. 26(3). P. 125–131. DOI: 10.1016/S0166-2236(03)00031-6.

36. Тукаев Р.Д. Феномен нейрогенеза взрослого мозга в экспериментальных и клинических исследованиях; аспекты этиопатогенеза психических расстройств, психофармакотерапии и психотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2008. Т. 18, № 2. С. 96–102. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19016051>

37. Мальцев Д.И., Подгорный О.В. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции состояния покоя и деления стволовых клеток гиппокампа // *Нейрохимия.* 2020. Т. 37, № 4. С. 291–310. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44038633>

38. Cameron H.A., McKay R.D. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus // *J. Comp Neurol.* 2001. Vol. 435. P. 406–417. DOI: 10.1002/cne.1040.

39. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг. Л.: Наука. 1988. 208 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35045195>

40. Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding // *Neuron.* 2009. Vol. 61. P. 187–202. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.11.026.

41. Cameron H.A., Glover L.R. Adult neurogenesis: beyond learning and memory // *Annu. Rev. Psychol.* 2015. Vol. 66. P. 53–81. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015006.

42. Mukhin V.N., Pavlov K.I., Klimenko V.M. The Integrative Level of the Hierarchical Spatial Orientation System in Animals // *Neurosci. and Behav. Physiology.* 2017. Vol. 47 (6). P. 675–680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188673/>

43. Okuyama T. Social memory engram in the hippocampus // *Neurosci. Res.* 2018. Vol. 129. P. 17–23. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.007.

44. Montagrin A., Saiote C., Schiller D. The social hippocampus // *Hippocampus.* 2018. Vol. 28 (9). P. 672–679. DOI: 10.1002/hipo.22797.

45. Kam M., Curtis M.A. The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain // *J. Chem. Neuroanat.* 2008. Vol. 37. P. 196–205. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2008.12.009.

46. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей / Н.И. Калинина, В.Ю. Сысоева, К.А. Рубина [и др.] // *Acta Naturae.* 2011. Т. 3, № 4. С. 32–39. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17704758>

47. Kuhn H.G., Dickinson-Anson H., Gage F.H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16 (6). P. 2027–2033. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996.

48. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus / V. Pencea, K.D. Bingaman, S.J. Wiegand et al. // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6706–6717. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06706.2001.

49. Gascon E., Vutskits L., Zhang H. Sequential activation of p75 and TrkB is involved in dendritic development of subventricular zone-derived neuronal progenitors in vitro // *Eur. J. Neurosci.* 2005. Vol. 21. P. 69–80. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03849.x.

50. Tropepe V., Craig C.G., Morshead C.M., Transforming growth factor-alpha null and senescent mice show decreased neural progenitor cell proliferation in the forebrain subependyma // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 7850–7859. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-20-07850.1997.

51. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity / C.A. Brabley, S. Peineau, C. Taghibiglou et al. // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2012. Vol. 5. P. 16–26. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00013.

52. Role of GSK3 signaling in neuronal morphogenesis / T.Y. Kim, E.M. Hur, W.D. Snider, F.Q. Zhou // *Frontiers in*

- Molecular Neuroscience*. 2011. Vol. 4. P. 31–39. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00048.
53. Cameron H.A., McEwen B.S., Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus // *J. Neurosci*. 1995. Vol. 15 (6). P. 4687–4692. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-06-04687.1995.
54. Brezun J.M., Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats // *J. Neurosci*. 1999. Vol. 89 (4). P. 999–1002. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00693-9.
55. Kulkarni V.A., Jha S., Vaidya V.A. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus // *Eur. J. Neurosci*. 2002. Vol. 16 (10). P. 2008–2012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.02268.x.
56. Hoglinger G.U., Rizk P., Muriel M.P. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease // *Nat. Neurosci*. 2004. Vol. 7 (7). P. 726–735. DOI: 10.1038/nn1265.
57. Cameron H.A., Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus // *Neurosci*. 1994. Vol. 61 (1-2). P. 203–209. DOI: 10.1016/0306-4522(94)90224-0.
58. Tanapat P., Hastings N.B., Reeves A.J. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat // *J. Neurosci*. 1999. Vol. 19 (14). P. 5792–5801. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05792.1999.
59. Bergami M., Masserdotti G. A critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity // *Neuron*. 2015. Vol. 85 (4). P. 710–717. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.01.001.
60. Cassilhas R.C., Tufik S., Túlio de Mello M. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory // *Cell. Mol. Life Sci*. 2016. Vol. 73 (5). P. 975–983. DOI: 10.1007/s00018-015-2102-0.
61. Gould E., Beylin A., Tanapat P. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation // *Nat. Neurosci*. 1999. Vol. 2 (3). P. 260–265. DOI: 10.1038/6365.
62. Clelland C.D., Choi M., Romberg C. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation // *Sci*. 2009. Vol. 325. P. 210–213. DOI: 10.1126/science.1173215.
63. Kitamura T., Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation // *Mol. Brain*. 2014. Vol. 7. P. 13. DOI: 10.1186/1756-6606-7-13.
64. Wang W., Lu S., Li T. Inducible activation of ERK5 MAP kinase enhances adult neurogenesis in the olfactory bulb and improves olfactory function // *J. Neurosci*. 2015. Vol. 35 (20). P. 7833–7849. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3745-14.2015.
65. Meng F.T., Zhao J., Ni R.J. Beneficial effects of enriched environment on behaviors were correlated with decreased estrogen and increased BDNF in the hippocampus of male mice // *Neuro. Endocrinol. Lett*. 2015. Vol. 36 (5). P. 490–497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707050/>
66. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus // *J. Neurosci*. 1998. Vol. 18. P. 3206–3212. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-09-03206.1998.
67. Wu M.V., Shamy J.L., Bedi G. Impact of social status and antidepressant treatment on neurogenesis in the baboon hippocampus // *Neuropsychopharm*. 2014. Vol. 39 (8). P. 1861–1871. DOI: 10.1038/npp.2014.33.
68. Fiore M., Amendola T., Triaca V. Agonistic encounters in aged male mouse potentiate the expression of endogenous brain NGF and BDNF: possible implication for brain progenitor cells' activation // *Eur. J. Neurosci*. 2003. Vol. 17 (7). P. 1455–1464. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02573.x.
69. Watanabe N., Yamamoto M. Neural mechanisms of social dominance // *Front Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 154. DOI: 10.3389/fnins.2015.00154.
70. Bakermans-Kranenburg M.J., van IJzendoorn M.H., Pijlman F.T. Experimental evidence for differential susceptibility: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial // *Dev. Psychol*. 2008. Vol. 44 (1). P. 293–300. DOI: 10.1037/0012-1649.44.1.293.
71. Zaletel I., Filipović D., Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation // *Rev. Neurosci*. 2017. Vol. 28 (6). P. 675–692. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0072.
72. Biggio F., Mostallino M.C., Talani G. Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus

of male rats // *Neuropharm.* 2019. Vol. 151. P. 45–54. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.030.

73. Smagin D.A., Park J.H., Michurina T.V. Altered hippocampal neurogenesis and amygdalar neuronal activity in adult mice with repeated experience of aggression // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 443. DOI: 10.3389/fnins.2015.00443.

74. The effect of environmental harshness on neurogenesis: a large-scale comparison / L.V. Chancellor, T.C. Roth, L.D. LaDage, V.V. Pravosudov // *Dev. Neurobiol.* 2011. Vol. 71 (3). P. 246–252. DOI: 10.1002/dneu.20847.

75. Mortimer J.A., Snowden D.A., Markesbery W. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the nun study // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003. Vol. 25. P. 671–679. DOI: 10.1076/jcen.25.5.671.14584.

76. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus / F. Piras, A. Cherubini, C. Caltagirone, G. Spalletta // *Hum. Brain Mapp.* 2011. Vol. 32 (2). P. 282–289. DOI: 10.1002/hbm.21018.

77. Income is associated with hippocampal/amygdala and education with cingulate cortex grey matter volume / M. Lotze, M. Domin, C.O. Schmidt et al. // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10 (1). № art. 18786. DOI: 10.1038/s41598-020-75809-9.

78. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis / G. Alexander, M. Furey, C. Grady et al. // *Am J Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 165–172. DOI: 10.1176/ajp.154.2.165.

79. Pavlov K.I., Mukhin V.N., Klimenko V.M. Telomere-telomerase system in aging, norm and pathology // *Adv. Gerontol.* 2017. Vol. 30 (1). P. 17–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557385/>

80. Maguire E.A., Woollett K., Spiers H.J. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis // *Hippocampus.* 2006. Vol. 16 (12). P. 1091–1101. DOI: 10.1002/hipo.20233.

81. Malenka R.C., Nicoll R.A. Long-term potentiation – a decade of progress? // *Sci.* 1999. Vol. 285. P. 1870–1874. DOI: 10.1126/science.285.5435.1870.

82. Долгачева Л.П., Тулеуханов С.Т., Зинченко В.П. Участие Ca^{2+} -проницаемых AMPA-рецепторов в синаптической пластичности // *Биологические мембраны.* 2020. Т. 37, № 3. С. 175–187. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39266908>

83. Цветков Е.А., Судеревская Е.И., Вesselкин Н.П. Роль долговременной потенциации в механизме условнорефлекторного обучения // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2011. Т. 47, № 3. С. 185–192. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16398049>

84. Шнитко С.Н., Стринкевич А.Л. Механизмы нервной памяти. Сообщение 3. Механизмы долговременной памяти // *Военная медицина.* 2008. Т. 2, № 7. С. 83–86. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21226874>

85. Кудряшова И.В. Анализ условий, необходимых для начала процесса консолидации на модели долговременной синаптической потенциации // *Нейрохимия.* 2013. Т. 30, № 3. С. 207–215. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19569600>

86. Leslie J.H., Nedivi E. Activity-regulated genes as mediators of neural circuit plasticity // *Prog. Neurobiol.* 2011. Vol. 94(3). P. 223–237. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.002.

87. Mayer M.L., Westbrook G.L., Guthrie P.B. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurons // *Nature.* 1984. Vol. 309. P. 261–263. DOI: 10.1038/309261a0.

88. Coexpressed auxiliary subunits exhibit distinct modulatory profiles on AMPA receptor function / K. Khodosevich, E. Jacobi, P. Farrow et al. // *Neuron.* 2014. Vol. 83. P. 601–615. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.004.

89. Auxiliary subunit GSG1L acts to suppress calcium-permeable AMPA receptor function / T.P. McGee, C. Bats, M. Farrant, S.G. Cull-Candy // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35 (49). P. 16171–16179. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2152-15.2015.

90. Engelhardt J. AMPA Receptor Auxiliary Proteins of the CKAMP Family // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (6). P. 1460. DOI: 10.3390/ijms20061460.

91. Henley J.M., Wilkinson K.A. AMPA receptor trafficking and the mechanisms underlying synaptic plasticity and cognitive aging // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 15 (1). P. 11–27. DOI: 10.31887/DCNS.2013.15.1/jhenley.

92. Henley J.M., Wilkinson K.A. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. Vol. 17. P. 337–350. DOI: 10.1038/nrn.2016.37.

93. *The implication of AMPA receptor in synaptic plasticity impairment and intellectual disability in fragile X syndrome* / G.R. Cheng, X.Y. Li, Y.D. Xiang et al. // *Physiol. Res.* 2017. Vol. 66 (5). P. 715–727. DOI: 10.33549/physiolres.933473.

94. Alberini C.M., Kandel E.R. *The regulation of transcription in memory consolidation* // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol. 7 (1) P. 345–364. DOI: 10.1101/cshperspect.a021741.

Павлов Константин Иванович, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-Морского Флота «Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова» (197045, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, 17/1)

Мухин Валерий Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Физиологический отдел им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12), Valery.Mukhin@gmail.com, ORCID0000-0003-0999-6847

Поступила в редакцию 12 мая 2021 г.; принята 22 июля 2021 г.

DOI: 10.14529/jpps210312

PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY AS A BASIS OF MENTAL PROCESSES AND SOCIO-PROFESSIONAL ADAPTATION (PART 1)

K.I. Pavlov¹

V.N. Mukhin², Valery.Mukhin@gmail.com, ORCID0000-0003-0999-6847

¹ N.G. Kuznetsov Naval Academy (17/1 Ushakovskaya nab., St. Petersburg, Russian Federation, 197045)

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197376)

Abstract. The paper **aims** to summarize modern research dedicated to the physiological mechanisms of neuroplasticity, which considered to be the basis of mental processes and socio-professional adaptation. Analysis of literary sources allowed us to define neuroplasticity as the ability of the brain to adapt to internal and external circumstances through optimal structural and functional changes. The basis of neuroplasticity is a complex chain of events associated with neurogenesis and apoptosis, synaptic plasticity, changes in the electrical excitability of nerve cells, gene expression, and neuron-glia interactions. The first part of the review considers neuroplasticity as determined by molecular genetic factors that influence the structural and functional complexity of neural networks, the effectiveness of the integrative functions of the brain, social and professional adaptation, as well as resistance to pathological conditions. Informational and social environment, relations between members of a social group, cognitive and physical activity, new forms of behavior and professional knowledge affect the physiological mechanisms of neuroplasticity and increase the effectiveness of adaptation.

Keywords: neuroplasticity, neurogenesis, synaptic plasticity, long-term potentiation, cognitive functions, social and professional adaptation.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. James W. The Principles of Psychology, Henry Holt and Company, New York. 1890; 104–127. https://openlibrary.org/works/OL1502064W/The_principles_of_psychology
2. Bethe Altes und Neues über die Plastizität des Nervensystems. *Archiv f. Psychiatrie*. 1926; 76: 81–83. DOI: 10.1007/BF01814685
3. Konorski J. Conditioned reflexes and neuron organization. Facsim. reprint of the 1948. Cambridge biological studies series, Cambridge University Press. 1968: 89. <https://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.190856>.
4. Gusev E.I., Kamchatnov P.R. The plasticity of the nervous system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal. neur. and psychiatrist. S.S. Korsakov*. 2004; 100 (3): 73–79. (in Russ.) https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=91278
5. Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of brain. *Uspekhi sovremennoi biologii = Adv. modern biol.* 2013; 133 (4): 349–366. (in Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20174471>
6. Zinserling V.A., Sapargaliyeva A.D., Vaynshtenker Yu.I., Medvedev S.V. Problems of neuroplasticity and neuroprotection. *Vestnik SPBGU = Bulletin of St. Petersburg State University*. 2013; 4: 3–12. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20912211>
7. Galanin I.V., Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Tabulina S.D., Michailov V.A., Skoromets T.A., Lobzin S.V. The present state of neuroplasticity in psychiatry and neurology. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State med. un. I.I. Mechnikov*. 2015; 7 (1): 134–143. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24307750>
8. Gulyaeva N.V. Fundamental and translational aspects of the stress-reactivity in the ventral hippocampus: functional and biochemical mechanisms of altered neuroplasticity. *Neirokimiya = Neurochem.* 2015; 32 (2): 101–111. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23302899>
9. Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. Brain plasticity. *Patogenez = Pathogenesis*. 2020; 18 (3): 68–76. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.68-76>
10. Ismail F.Y., Fatemi A., Johnston M.V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur. J. Paediatr Neurol.* 2017; 21 (1): 23–48. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007.
11. Bernhardt R., Bernhardt L., Eugenín J. What Is Neural Plasticity? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1015: 1000–1015. DOI: 10.1007/978-3-319-62817-2_1.
12. Sasmita A.O., Kuruvilla J., Kiong Ling A.P. Harnessing neuroplasticity: modern approaches and clinical future. *Int. J. Neurosci.* 2018; 28 (11): 1061–1077. DOI: 10.1080/00207454.2018.1466781
13. Iznak A.F. Neuronal plasticity as one of the aspects of pathogenesis and therapy of affective disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = J. Psychiatrist and psychopharm.* 2005; 7 (1): 24–27. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343304>
14. Gusev E.I., Bogolepova A.N. The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. *Trudnyi patsient = Difficult patient*. 2010; 8(10): 11–16. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16910849>
15. Komleva Yu.K., Salmina A.B., Prokopenko S.V. et al. Changes in structural and functional plasticity of the brain induced by environmental enrichment. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68 (6): 39–48. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19139669>
16. Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biokhimiya = Biochem.* 2017; 82 (3): 365–371. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29008499>
17. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997; 386 (6624): 493–495. DOI: 10.1038/386493a0.
18. Rampon C., Jiang C.H., Dong H. et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 12880–12884. DOI: 10.1073/pnas.97.23.12880.
19. Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*. 2001; 410: 372–376. DOI: 10.1038/35066584.
20. Jankowsky J.L., Melnikova T., Fadale D.J. et al. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2005; 25: 5217–5224. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5080-04.2005.

21. Kostenko E.V. Neuroplasticity as basis for modern concepts of neurorehabilitation. *Meditsinskii alfavit = Med. alphabet.* 2016; 2 (14-277): 5–11. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26727232>
22. Gomazkov O.A. New cells of adult brain and regulation of social behavior. *Uspekhi sovremennoi biologii = Adv. modern biol.* 2018; 138(1): 57–67. (in Russ.). DOI: 10.7868/S0042132418010052
23. Snyder J.S., Cameron H.A. Could adult hippocampal neurogenesis be relevant for human behavior? *Behav. Brain Res.* 2012; 227 (2): 384–390. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.06.024.
24. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature.* 2011; 476 (7361): 458–461. DOI: 10.1038/nature10287.
25. Lieberwirth C., Wang Z. The social environment and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Front Hum. Neurosci.* 2012; 6: 118. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00118
26. Wu H., Yan H., Yang Y. et al. Occupational Neuroplasticity in the Human Brain: A Critical Review and Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Front Hum. Neurosci.* 2020; 14: 215. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00215.
27. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science.* 1962; 135: 1127–1128. DOI: 10.1126/science.135.3509.1127
28. Kempermann G., Jessberger S., Steiner B., Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends in Neurosci.* 2004; 27 (8): 447–452. DOI: 10.1016/j.tins.2004.05.013.
29. Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nature Neuroscience.* 2006; 9: 723–727. DOI: 10.1038/nn1707.
30. Özen I., Boix J., Paul G. Perivascular mesenchymal stem cells in the adult human brain: a future target for neuroregeneration? *Clin. and Translat. Medic.* 2012; 1: 30. DOI: 10.1186/2001-1326-1-30.
31. Lledo P.M., Alonso M., Grubb M.S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7 (3): 179–193. DOI: 10.1038/nrn1867.
32. Carleton A., Petreanu L.T., Lansford R. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nature. Neuroscience.* 2003; 6 (5): 507–518. DOI: 10.1038/nn1048.
33. Mackowiak M., Chocyk A., Markowicz-Kula K., Weedzony K. Neurogenesis in the adult brain. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56 (1): 673–687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15662080/>
34. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.* 2005; 85 (8): 523–569. DOI: 10.1152/physrev.00055.2003.
35. Seaberg R.M., van der Kooy D. Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions. *Trends Neurosci.* 2003; 26 (3): 125–131. DOI: 10.1016/S0166-2236(03)00031-6.
36. Tukayev R.D. The phenomenon of neurogenesis of the adult brain in experimental and clinical studies; aspects of the etiopathogenesis of mental disorders, psychopharmacotherapy and psychotherapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya = Social and clinics. psychiatry.* 2008; 18(2):96-102. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19016051>
37. Maltsev D.I., Podgornyi O.V. Molecular and cellular mechanisms regulating quiescence and division of the hippocampal stem cells. *Neirokimiya = Neurochem.* 2020; 37 (4): 291–310. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44038633>
38. Cameron H.A., McKay R.D. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J. Comp Neurol.* 2001; 435: 406–417. DOI: 10.1002/cne.1040.
39. Bekhtereva N.P. Healthy and diseased of the brain. Leningrad. Science. 1988: 208 (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35045195>
40. Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. *Neuron.* 2009; 61: 187–202. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.11.026.
41. Cameron H.A., Glover L.R. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu. Rev. Psychol.* 2015; 66: 53–81. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015006.
42. Mukhin V.N., Pavlov K.I., Klimenko V.M. The Integrative Level of the Hierarchical Spatial Orientation System in Animals. *Neurosci. and Behav. Physiology.* 2017; 47 (6): 675–680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188673/>

43. Okuyama T. Social memory engram in the hippocampus. *Neurosci. Res.* 2018; 129: 17–23. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.007.
44. Montagrin A., Saiote C., Schiller D. The social hippocampus. *Hippocampus.* 2018; 28 (9): 672–679. DOI: 10.1002/hipo.22797.
45. Kam M., Curtis M.A., Glashan Mc. The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2008; 37: 196–205. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2008.12.009.
46. Kalinina N.I., Sysoeva V.Yu., Rubina K.A. et al. Mesenchymal stem cells in the processes of tissue growth and repair. *Acta Naturae.* 2011; 3 (4): 32–39. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17704758>
47. Kuhn H.G., Dickinson-Anson H., Gage F.H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci.* 1996; 16 (6): 2027–2033. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996.
48. Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J. Neurosci.* 2001; 21: 6706–6717. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06706.2001.
49. Gascon E., Vutskits L., Zhang H. Sequential activation of p75 and TrkB is involved in dendritic development of subventricular zone-derived neuronal progenitors in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21: 69–80. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03849.x.
50. Tropepe V., Craig C.G., Morshead C.M., van der Kooy D. Transforming growth factor-alpha null and senescent mice show decreased neural progenitor cell proliferation in the forebrain subependyma. *J. Neurosci.* 1997; 17: 7850–7859. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-20-07850.1997.
51. Brabley C.A., Peineau S., Taghibiglou C. et al. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2012; 5: 16–26. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00013.
52. Kim T.Y., Hur E.M., Snider W.D., Zhou F.Q. Role of GSK3 signaling in neuronal morphogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2011; 4: 31–39. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00048.
53. Cameron H.A., McEwen B.S., Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 1995; 15 (6): 4687–4692. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-06-04687.1995.
54. Brezun J.M., Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *J. Neurosci.* 1999; 89 (4): 999–1002. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00693-9.
55. Kulkarni V.A., Jha S., Vaidya V.A. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16 (10): 2008–2012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.02268.x.
56. Hoglinger G.U., Rizk P., Muriel M.P. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2004; 7 (7): 726–735. DOI: 10.1038/nn1265.
57. Cameron H.A. Gould E Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neurosci.* 1994; 61 (1-2): 203–209. DOI: 10.1016/0306-4522(94)90224-0.
58. Tanapat P., Hastings N.B., Reeves A.J. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J. Neurosci.* 1999; 19 (14): 5792–5801. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05792.1999.
59. Bergami M., Masserdotti G. A critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity. *Neuron.* 2015; 85 (4): 710–717. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.01.001.
60. Cassilhas R.C., Tufik S., Túlio de Mello M. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73 (5): 975–983. DOI: 10.1007/s00018-015-2102-0.
61. Gould E., Beylin A., Tanapat P. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* 1999; 2 (3): 260–265. DOI: 10.1038/6365.
62. Clelland C.D., Choi M., Romberg C. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Sci.* 2009; 325: 210–213. DOI: 10.1126/science.1173215.
63. Kitamura T., Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. *Mol. Brain.* 2014; 7: 13. DOI: 10.1186/1756-6606-7-13.

64. Wang W., Lu S., Li T. Inducible activation of ERK5 MAP kinase enhances adult neurogenesis in the olfactory bulb and improves olfactory function. *J. Neurosci.* 2015; 35 (20): 7833–7849. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3745-14.2015.
65. Meng F.T., Zhao J., Ni R.J. Beneficial effects of enriched environment on behaviors were correlated with decreased estrogen and increased BDNF in the hippocampus of male mice. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2015; 36 (5): 490–497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707050/>
66. Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 1998; 18: 3206–3212. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-09-03206.1998.
67. Wu M.V., Shamy J.L., Bedi G. Impact of social status and antidepressant treatment on neurogenesis in the baboon hippocampus. *Neuropsychopharm.* 2014; 39 (8): 1861–1871. DOI: 10.1038/npp.2014.33.
68. Fiore M., Amendola T., Triaca V. Agonistic encounters in aged male mouse potentiate the expression of endogenous brain NGF and BDNF: possible implication for brain progenitor cells' activation. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17 (7): 1455–1464. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02573.x.
69. Watanabe N., Yamamoto M. Neural mechanisms of social dominance. *Front Neurosci.* 2015; 9: 154. DOI: 10.3389/fnins.2015.00154.
70. Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H., Pijlman F.T. Experimental evidence for differential susceptibility: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *Dev. Psychol.* 2008; 44 (1): 293–300. DOI: 10.1037/0012-1649.44.1.293.
71. Zatelet I., Filipović D., Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev. Neurosci.* 2017; 28 (6): 675–692. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0072.
72. Biggio F., Mostallino M.C., Talani G. Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus of male rats. *Neuropharm.* 2019; 151: 45–54. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.030.
73. Smagin D.A., Park J.H., Michurina T.V. Altered hippocampal neurogenesis and amygdalar neuronal activity in adult mice with repeated experience of aggression. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 443. DOI:10.3389/fnins.2015.00443.
74. Chancellor L.V., Roth T.C., LaDage L.D., Pravosudov V.V. The effect of environmental harshness on neurogenesis: a large-scale comparison. *Dev. Neurobiol.* 2011; 71 (3): 246–252. DOI: 10.1002/dneu.20847.
75. Mortimer J.A., Snowdon D.A., Markesbery W. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the nun study. *J Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003; 25: 671–679. DOI: 10.1076/jcen.25.5.671.14584.
76. Piras F., Cherubini A., Caltagirone C., Spalletta G. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. *Hum. Brain Mapp.* 2011; 32 (2): 282–289. DOI: 10.1002/hbm.21018.
77. Lotze M., Domin M., Schmidt C.O. et al. Income is associated with hippocampal/amygdala and education with cingulate cortex grey matter volume. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): № art. 18786. DOI: 10.1038/s41598-020-75809-9.
78. Alexander G., Furey M., Grady C. et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 165–172. DOI: 10.1176/ajp.154.2.165.
79. Pavlov K.I., Mukhin V.N., Klimenko V.M., Anisimov V.N. Telomere-telomerase system in aging, norm and pathology. *Adv. Gerontol.* 2017; 30 (1): 17–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557385/>
80. Maguire E.A., Woollett K., Spiers H.J. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus.* 2006; 16 (12): 1091–1101. DOI: 10.1002/hipo.20233.
81. Malenka R.C., Nicoll R.A. Long-term potentiation – a decade of progress? *Sci.* 1999; 285: 1870–1874. DOI: 10.1126/science.285.5435.1870.
82. Dolgacheva L.P., Tuleukhanov S.T., Zinchenko V.P. Participation of Ca²⁺-permeable AMPA-receptors in synaptic plasticity. *Biologicheskie membrany = Biol. membranes.* 2020; 37 (3): 175–187. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39266908>

83. Tsvetkov E.A., Suderevskaya E.I., Veselkin N.P. The role of long-term potentiation in the mechanism of conditioned reflex learning. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii = J. Evolution. biochem. and fziol.* 2011; 47 (3): 185–192. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16398049>
84. Shnitko S.N., Strinkevich A.L. Mechanisms of Nervous Memory. Message 3. Mechanisms of long-term memory. *Voennaya meditsina = Military medicine.* 2008; 2 (7): 83–86. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21226874>
85. Kudryashova I.V. Analysis of the conditions necessary for the beginning the consolidation process in the model of long-term synaptic potentiation. *Neirokhimiya = Neurochem.* 2013; 30 (3): 207–215. (in Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19569600>
86. Leslie J.H., Nedivi E. Activity-regulated genes as mediators of neural circuit plasticity. *Prog. Neurobiol.* 2011; 94 (3): 223–237. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.002.
87. Mayer M.L., Westbrook G.L., Guthrie P.B. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature.* 1984; 309: 261–263. DOI: 10.1038/309261a0.
88. Khodosevich K., Jacobi E., Farrow P. et al. Coexpressed auxiliary subunits exhibit distinct modulatory profiles on AMPA receptor function. *Neuron.* 2014; 83: 601–615. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.004.
89. McGee T.P., Bats C., Farrant M., Cull-Candy S.G. Auxiliary subunit GSG1L acts to suppress calcium-permeable AMPA receptor function. *J. Neurosci.* 2015; 35 (49): 16171–16179. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2152-15.2015.
90. Engelhardt J. AMPA Receptor Auxiliary Proteins of the CKAMP Family. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (6): 1460. DOI: 10.3390/ijms20061460.
91. Henley J.M., Wilkinson K.A. AMPA receptor trafficking and the mechanisms underlying synaptic plasticity and cognitive aging. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15 (1): 11–27. DOI: 10.31887/DCNS.2013.15.1/jhenley.
92. Henley J.M., Wilkinson K.A. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17: 337–350. DOI: 10.1038/nrn.2016.37.
93. Cheng G.R., Li X.Y., Xiang Y.D., Liu D., McClintock S.M., Zeng Y. The implication of AMPA receptor in synaptic plasticity impairment and intellectual disability in fragile X syndrome. *Physiol. Res.* 2017; 66 (5): 715–727. DOI: 10.33549/physiolres.933473.
94. Alberini C.M., Kandel E.R. The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 7 (1): 345–364. DOI: 10.1101/cshperspect.a021741.

Received 12 May 2021; accepted 22 July 2021

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Павлов, К.И. Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 1) / К.И. Павлов, В.Н. Мухин // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 119–136. DOI: 10.14529/jpps210312

FOR CITATION

Pavlov K.I., Mukhin V.N. Physiological Mechanisms of Neuroplasticity as a Basis of Mental Processes and Socio-Professional Adaptation (Part 1). *Psychology. Psychophysiology.* 2021, vol. 14, no. 3, pp. 119–136. (in Russ.). DOI: 10.14529/jpps210312