

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КАК ОСНОВА ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СОЦИАЛЬНО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ (ЧАСТЬ 2)

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. 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. **Во второй части** аналитического обзора представлены работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению физиологических механизмов нейропластичности, связанные с экспрессией ранних и поздних генов, происходящей в результате развертывания программы долговременной потенциации синаптического проведения. Отмечается физиологическая роль этих генетических факторов в нейрогенезе, синаптической пластичности, познавательных и эмоциональных психических процессах, а также в адаптивном поведении и формировании интеллекта. Рассматриваются работы, демонстрирующие влияние микроглии и макроглии на физиологические механизмы нейропластичности, психические процессы и их электрофизиологические проявления, направленные на обеспечение эффективной адаптации организма к условиям социальной среды.

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

Введение

В первой части нашего обзора мы рассмотрели работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению нейрогенеза и синаптической пластичности, а именно, наиболее изученной ее формы – долговременной потенциации синаптического проведения (LTP – long term potentiation of synaptic strength), рассматриваемых в качестве основы психических процессов и социально-профессиональной адаптации.

Напомним, что 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.

Во второй части обзора мы подробно рассмотрим физиологические механизмы нейропластичности, связанные с экспрессией ранних и поздних генов, ассоциированных с адаптивным поведением, психическими процессами и их электрофизиологическими проявлениями, а также определим роль нейроглии в обеспечении нейропластичности.

Физиологические механизмы долговременной синаптической потенциации и экспрессии ранних генов, ассоциированных с психическими процессами и адаптивным поведением

В данном разделе подробно рассматриваются физиологические механизмы экспрессии ранних генов, происходящей в результате развертывания программы LTP. Отметим, что

ранние гены чаще всего кодируют транскрипционные факторы, необходимые для активации транскрипции поздних генов, при этом экспрессия ранних генов под воздействием внутренних и внешних факторов происходит достаточно быстро по времени.

Установлено, что экспрессия ранних генов, таких как *c-fos*, *c-jun* увеличивается уже через 15 минут после однократного 10-секундного нового воздействия, причем первая волна экспрессии этих генов продолжается в течение 60 минут, а вторая волна приходится на период от 2 до 6 часов после поступления новой информации [1, 2]. Данные временные пики экспрессии генов *c-fos*, *c-jun* соотносятся с пиками активности PKA (protein kinase A – PKA), имеющими место на 5-й и 180-й минуте после обучения, что может служить доказательством того, что для эффективного протекания процессов консолидации памяти необходима симультанная работа нескольких сигнальных каскадов [3]. Справедливость данного заключения подтверждается активацией почти всех описанных в первой части нашего обзора компонентов каскадов консолидации LTP – PKA, PKC (PKC – protein kinase C), CaMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II) и CREB (cAMP response element-binding protein).

Кроме того, промоторные участки немедленных ранних генов, таких как *c-fos*, *c-fosB*, *junB*, *zif268*, содержат SRF-связывающую последовательность DNA-serum response element (SRE), обеспечивающую сборку комплексов транскрипционного фактора – сывороточного фактора ответа (serum response factor – SRF) – с белками семейств ternary complex factor – TSF и протеина CAP-1 (Adenylyl cyclase-associated protein-1) семейства MADS – box proteins. При этом эти комплексы обеспечивают сигнал-зависимую активацию SRF сразу нескольких генов-мишеней. Также SRF способен к ассоциации с другими транскрипционными факторами, модулирующими работу генов – мишеней SRF (*c-fos* и др.) [4]. Таким образом, в процессы LTP вовлекается сразу большое число ранних генов, что может служить доказательством наличия феномена ядерной интеграции множества внутриклеточных сигналов, вовлекаемых в синаптическую регуляцию.

Экспрессия ранних генов, как показали эксперименты, лежит в основе электрофизиологических проявлений психических процес-

сов и адаптивного поведения. Так, подавление экспрессии *c-fos* вызывало снижение способности к различению частоты звуковых стимулов в поведенческом тесте, при этом общая возбудимость нейронов слуховой коры не изменялась [5].

Была обнаружена связь между интенсивностью экспрессии *c-fos* в мозге крыс и уровнем десинхронизации ЭЭГ, зависящим от активности животного. В состоянии относительного покоя и сна мощность длинноволнового компонента ЭЭГ коррелировала с низким уровнем экспрессии *c-fos*, а в состоянии бодрствования увеличение уровня десинхронизации ЭЭГ надежно соотносилось с интенсификацией экспрессии *c-fos* [6].

Показано, что экспрессия раннего гена С/ЕВР (CCAAT enhancer binding protein) ассоциирована с механизмами синаптического облегчения и процессом научения. При этом экспрессия гена С/ЕВР происходит в результате связывания CRE-последовательности (cAMP response element) в промоторе этого гена с транскрипционным фактором CREB, активированного cAMP посредством фосфорилирования CREB цАМФ – зависимой протеинкиназой PKA [7].

Ген С/ЕВР также контролирует ген фактора удлинения 1α (elongation factor 1 α – EF1α), который обеспечивает рост нервных терминалей, а также нейрональные молекулы клеточной адгезии (neural cell adhesion molecules – nCAM), концентрация которых возрастает в активированных нейронах и коррелирует с CaMKII [8]. Интересно, что при хроническом стрессе содержание nCAM в гиппокампе не увеличивается, следствием чего, по-видимому, является нарушение процессов консолидации памяти [9].

В экспериментах, проведенных на ганглиях улиток, показано, что в механизмах синаптического облегчения в сенсорном входе командных нейронов от хеморецепторов головы участвует не только ген С/ЕВР, но и ранний ген *zif268* (zinc-finger protein 268, называемый также *egr-1* – early grown response 1), экспрессирующий внутриядерный фактор транскрипции [4].

Таким образом, экспрессия ранних генов оказывает влияние не только на процессы поддержания LTP, когнитивные и эмоциональные психические процессы и поведение, но и на их электрофизиологические проявления, в том числе на ЭЭГ, а также на процессы,

связанные с изменением структуры нейрональной сети.

Физиологические механизмы экспрессии поздних генов и их влияние на нейропластичность, адаптивное поведение и психические процессы, а также на их электрофизиологические проявления

Основной функцией ранних генов является экспрессия ядерных белков, регулирующих транскрипцию поздних генов. В данном разделе мы подробнее рассмотрим физиологические функции экспрессии поздних генов, а также проведем анализ исследований, отражающих связь между экспрессией поздних генов, играющих ключевую роль в нейропластичности, с одной стороны, и психическими процессами и адаптивным поведением, включая их электрофизиологические проявления, с другой стороны.

К продуктам экспрессии поздних генов, принимающих активное участие в процессах нейропластичности, можно отнести класс нейротрофинов и их рецепторов.

Функции нейротрофинов разнообразны, некоторые из них уже были описаны в первой части нашего обзора, в разделе, где подчеркивалась роль нейротрофинов в молекулярно-генетическом контроле нейрогенеза во взрослом мозге. Здесь отметим, что они принимают участие в регуляции процессов пролиферации, трансформации прогениторных и стволовых клеток, поддержания выживаемости нейронов, апоптоза, роста аксонов и их миелинизации, защиты от окислительного стресса, транспорта липидов, синаптогенеза и регуляции синаптической пластичности [10].

Большое значение в процессах нейропластичности имеют: мозговой нейротрофический фактор BDNF (brain derived neurotrophic factor) и его TrkB рецепторы; фактор роста нервов (nerve growth factor – NGF) и его рецепторы – TrkA; нейротрофин-3 (neurotrophin-3 – NT-3) и соответствующие ему рецепторы TrkC.

Мозговой нейротрофический фактор BDNF стимулирует рост аксонов и дендритов, миграцию нейробластов и способствует долговременной потенциации синаптической передачи [11–13]. Показана связь интенсивности экспрессии BDNF с физической активностью, с пассивной гипертермией и тепловой акклиматизацией, гипоксией, стрессом и транскраниальной магнитной стимуляцией [14, 15].

BDNF оказывает значительное влияние на когнитивные функции, эмоциональные психические процессы и их электрофизиологические проявления. Так, увеличение BDNF отмечалось в дорзальном гиппокампе крыс, при этом возрастание уровня BDNF в этой структуре мозга коррелировало с улучшением пространственной памяти в водном лабиринте Мориса [16]. Напротив, снижение уровня BDNF у гетерозиготных по этому гену мышей коррелировало со снижением эффективности узнавания новых объектов и памяти, при этом биоэлектрическая активность гиппокампа в низкочастотной части спектра снижалась, а высокочастотная электрическая активность увеличивалась [17].

В литературе представлены работы, демонстрирующие связи полиморфизма гена BDNF с восприятием временных интервалов, электрофизиологическими проявлениями эмоциональных процессов и аддиктивного поведения [18]. Так, у лиц с гетерозиготным генотипом Val/Met гена BDNF наблюдалась более выраженная эмоциональная реакция как на положительные, так и на отрицательные стимулы. При этом у лиц с этим генотипом эмоциональная оценка стимула во время регистрации вызванной электрической активности мозга была связана с большей активацией передне-центральных областей коры. Обследуемые с гомозиготным генотипом Val/Val имели более высокий уровень активации теменно-затылочных зон и характеризовались более тщательной обработкой деталей зрительного образа [19].

Испытуемые с гомозиготным генотипом Met/Met гена BDNF отличались сниженной мощностью альфа-ритма, увеличенной мощностью тета-ритма, а также склонностью к депрессивным состояниям [20, 21]. Обнаружены положительные корреляции между уровнем BDNF и мощностью тета-ритма в отведении P4 и бета-ритма в отведениях P4 и T4 у лиц с нарушением в эмоционально-волевой сфере при игровой зависимости [22].

Важную роль в процессе адаптации играет сон. Показано, что испытуемые с генотипом Val/Val гена BDNF в сравнении с представителями генотипов Val/Met и Met/Met имеют более высокий уровень мощности альфа-ритма в первой стадии сна, более высокую мощность тета-ритма во вторую и третью (non-REM) стадию сна в центральных отведениях [23]. Обнаружено, что обследуемые с

гомозиготным генотипом Val/Val гена BDNF после депривации сна показывали лучшие результаты в когнитивных тестах, оценивающих эффективность рабочей памяти. При этом их ЭЭГ имела признаки более интенсивного восстановления нормальных электрофизиологических характеристик REM-фазы и 4-й стадии медленного сна после депривации в сравнении с испытуемыми с гетерозиготным генотипом Val/Met [24].

Таким образом, активность гена BDNF играет важную роль в нейропластичности, когнитивных процессах, а также в процессах адаптации организма к условиям окружающей среды. Дальнейшее изучение роли BDNF в этих процессах позволит в перспективе расширить представления о характере связей между активностью этого гена и биоэлектрической активностью коры головного мозга, а также о функции данного гена в процессах социально-профессиональной адаптации.

Другие нейротрофины, играющие ключевую роль в нейропластичности, также оказывают существенное влияние на психические процессы, причем это влияние происходит и посредством изменения интенсивности нейрогенеза и синаптогенеза, и с помощью работы медиаторных механизмов.

Так, применение NGF с использованием методов генной инженерии является перспективным методом улучшения эффективности когнитивных функций при болезни Альцгеймера, при которой страдает, главным образом, холинергическая система [25]. Нейротрофин-3 (NT-3) увеличивает выживаемость дофаминергических нейронов стриатум-паллидарной системы и предотвращает дегенерацию норадренергических клеток, а нейротрофин-4 (NT-4), стимулирует дифференцировку спинальных нейронов, базальных холинергических нейронов переднего мозга, нейронов гиппокампа и гранулярных клеток мозжечка [26]. При этом NT-3 и NGF увеличивают плотность сенсорной иннервации, стимулируя рост, ветвление (спраутинг) нервных отростков, а NT-3 и NT-4 индуцируют дифференцировку клеток-предшественников и стимулируют нейрогенез, играя важную роль в регенерации поврежденных нейронов [27].

Таким образом, экспрессия NT-3, NT-4 и NGF в мозге влияет на нейрогенез, синаптическую пластичность, а также на медиаторные механизмы, обеспечивающие протекание психических процессов.

Наиболее интересным для рассмотрения продуктом поздних генов является кальций, связывающий протеин S100β. Он играет важную роль в процессах нейропластичности, LTP, консолидации памяти, синаптической пластичности, а также в процессах научения и формирования когнитивного поведения [28–32]. S100β секретируется в астроцитах, олигодендроцитах, нейронных стволовых клетках, некоторых нейронных популяциях и шванновских клетках [33].

В низких концентрациях S100β оказывает нейропротективное влияние на нейроны, астроциты и микроглию, блокируя NMDA-рецепторы и воздействуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии, выполняя функции нейротрофического фактора. Он препятствует активации микроглии, стимулирует рост нейритов и пролиферацию астроцитов, влияет на внутриклеточные процессы фосфорилирования белков и кальциевый гомеостаз, регулирует биохимические процессы, оказывающие влияние на процессы формирования головного мозга на ранних этапах онтогенеза, и способствует выживанию клеток в стрессовых условиях [34, 35]. Кроме того, показано, что белок S100β способен защищать нейроны от токсичного воздействия, стимулируя экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2, индуцируемую посредством ERC 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 and 2) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – зависимых сигнальных путей [32, 36].

Напротив, в высоких концентрациях S100β инициирует синтез провоспалительных цитокинов и приводит нейроны к апоптозу, стимулирует миграцию микроглии, активируя экспрессию и секрецию хемокинов и хемокиновых рецепторов, пролиферацию и провоспалительную активность астроцитов [32, 37, 38]. Вероятно, именно поэтому считается, что высокий уровень S100β ассоциирован с повреждением клеток и является маркером мозговых нарушений [39].

S100β влияет на электрофизиологические проявления когнитивных функций, определяя эффективность долговременной памяти и скорость научения. Так, установлено влияние S100β на электрофизиологические процессы в мозге у мышей в зависимости от уровня экспрессии этого белка [31]. У S100β-нокаутных мышей определялся более высокий уровень эффективности долговременной памяти в

сравнении с мышами дикого типа, при этом в поле CA1 гиппокампа LTP была более выраженной [40]. Интрацеребральное введение антител к белку S100 β , временно снижающих уровень S100 β , вызывало повышение мощности базового ритма в гиппокампе, хвостатом ядре и мезенцефальной ретикулярной формации, но стимулировало отсроченную эпилептиформную активность в этих структурах на поздних этапах эксперимента [29].

В литературе также имеются сведения о том, что обучение у крыс сопровождалось увеличением количества белка S100 β в мозге [28]. Похожие результаты были получены при введении в желудочковую систему мозга цыплят моноклональных антител к белку S100 β за 5 мин до или сразу после обучения – ухудшалась память, а также при инъекции антител в гиппокамп, которая приводила к угашению условной реакции пассивного избегания у крыс [28, 30]. Имеются также данные и об отсутствии влияния S100 β на биоэлектрическую активность мозга у пациентов с черепно-мозговой травмой [41].

Следовательно, влияние белка S100 β на когнитивные процессы неоднозначно и, скорее всего, зависит от его концентрации в мозге. Некоторые авторы высказывают предположение, что белок S100 β принимает участие в модуляции процессов LTP и памяти и, по крайней мере, в физиологических концентрациях оказывает умеренное ослабляющее воздействие на эти процессы¹ [40].

Таким образом, роль S100 β в психических и адаптационных процессах требует дальнейшего изучения. Вместе с этим нельзя ограничиваться изучением функций только S100 β в этих процессах, так как другие белки семейства S100 также принимают активное участие в мембранных, цитозольных и ядерных метаболических процессах, связанных с восприятием и интеграцией поступающей в ЦНС информации. Показано, что белки семейства S100 модулируют активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), норадреналина, дофамина, серотонина, которые включены в основные нейромедиаторные механизмы всех психических

процессов и адаптационных реакций организма [42].

В последнее десятилетие широко используется метод полигеномного анализа ассоциаций (GWAS – genome-wide association study), при котором на многотысячных выборках осуществляется сканирование всего генома человека с целью поиска ассоциированных с генами психических процессов и форм интеллекта [43, 44]. Установлены корреляции между биоэлектрической активностью головного мозга, зарегистрированной с помощью интракраниальной электроэнцефалографии во время выполнения когнитивных тестов, требующих запоминания, и активностью 163 генов, экспрессирующихся в новой коре, ответственных за трансляцию синаптических белков и компонентов ионных каналов [45]. Наиболее тесные корреляции с кристаллизованным интеллектом (crystallized intelligence), являющимся совокупностью знаний и интеллектуальных навыков, накопленных в течение жизни, обнаруживаются у генов, вовлеченных в синаптическую долговременную потенцию и депрессию. А ассоциации по флюидному интеллекту, представляющему собой сложную когнитивную способность, обеспечивающую гибкость мыслительных процессов в решении новых нестандартных задач, регистрировались с генами, контролирующими количество, морфологию и целостность нейронов и синапсов, определяющими эффективность нейронной сигнализации [46]. В продолжение этих работ в 2018 году было проведено исследование 300486 человек в возрасте от 16 до 102 лет, в котором обнаружено 709 генов, значимо ассоциированных с фактором g (фактор общего интеллекта – general factor), большая часть которых экспрессируется в головном мозге и принимает участие в регуляции нейрогенеза. При этом выполненный метаанализ установил статистически значимые связи g-фактора с показателями скорости обработки информации, состояния здоровья и продолжительности жизни [47].

Таким образом, результаты данных исследований демонстрируют наличие тесных связей между сенсомоторными реакциями, психическими процессами, интеллектуальными способностями, с одной стороны, и молекулярно-генетическими механизмами нейропластичности и электрофизиологическими феноменами в мозге – с другой.

¹ Лисачев П.Д. Нейропластичность и экспрессия генов (нейроглияльное взаимодействие и формирование долговременной потенции синаптической передачи): дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2016. URL: <https://neuronm.ru/images/docs/2016/lisachev/ДИССЕРТАЦИЯ.pdf>

**Физиологическая роль нейроглии
в нейропластичности
как основы психических процессов
и адаптивного поведения**

Огромную роль в нейропластичности играют клетки микроглии и макроглии – астроциты. Согласно данным литературы, астроциты обеспечивают морфофункциональную устойчивость нейрональной сети, индуцируя апоптоз в поврежденных нейронах, стимулируя образование синапсов между здоровыми нейронами. Астроциты также способны образовывать множественные, до нескольких десятков тысяч, контакты как с пресинаптическими, так и с постсинаптическими мембранами синапсов нейронов, и формировать так называемые трехсторонние синапсы, посредством которых происходит модуляция процессов долговременной синаптической потенциации и долговременной синаптической депрессии [48]. При этом происходит объединение нервных клеток в функционально активные домены, обеспечивающие интегративные функции мозга, которые являются основой адаптивного поведения.

Установлено, что влияние астроцитов на краткосрочную и долговременную потенциацию, а также на синаптическую пластичность осуществляется посредством сложного каскадного процесса, инициирующегося увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , приводящего к синтезу различных молекул – глиотрансмиттеров, а также релингу цитокинов, нейротрофинов, нейропептидов, участвующих в формировании и регуляции деятельности нейронных сетей. Во многом эти процессы подобны процессам, происходящим в нейронах в раннюю фазу LTP, описанным нами в первой части нашего аналитического обзора.

Здесь отметим, что изменения концентрации Ca^{2+} в астроцитах коррелировали с активностью клеток поля CA3 гиппокампа, причем введение хелатора, снижающего уровень Ca^{2+} , приводило к снижению синаптической трансмиссии в соседних пирамидальных клетках, способствуя десинхронизации биоэлектрической активности нейронных ансамблей [48]. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме также стимулировало выделение основного глиотрансмиттера – глутамата, приводящего к активации пресинаптических ионотропных рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor) в зубчатой извилине, метаботропных

рецепторов mGluRs (metabotropic glutamate receptors) в зонах CA1 и CA3 гиппокампа и пресинаптических каинатных (ионотропных) рецепторов, модулирующих секрецию тормозного нейромедиатора – ГАМК [49].

Повышающийся уровень Ca^{2+} в астроцитах вызывает также активацию синтеза АТФ и аденозина, что стимулирует секрецию астроглиального D-серина [50]. Последний, являясь эндогенным ко-агонистом NMDA-рецепторов, стимулирует долговременную потенциацию и модулирует NMDA-связанную пластичность, определяя эффективность научения и памяти. Между тем было обнаружено, что высвобождение АТФ из астроцитов влияет на процессы возбуждения нейронов в зависимости от концентрации. При этом усиливающаяся экскреция АТФ из астроцитов повышала синаптическую активность нейронов гиппокампа [51].

Установлено, что астроциты принимают участие в релинге провоспалительного цитокина: интерлейкина-1 – IL-1, фактора некроза опухоли – TNF- α (tumor necrosis factor), BDNF, нейропептида Y, которые также задействованы в процессах нейропластичности [52].

Таким образом, астроциты принимают активное участие в процессах нейропластичности посредством модуляции синаптических электрохимических процессов между нейронами, а также влияют на процессы долговременной потенциации и депрессии, соответственно, обеспечивая процессы запоминания и забывания поступающей в мозг информации.

Микроглия также вовлечена в процессы нейропластичности. Клетки микроглии являются предшественниками моноцитов и/или макрофагов, которые в период пренатального периода развития с током крови попадают в нервную систему [53]. Установлено, что микроглия принимает участие в регуляции числа нейронов путем запуска нейронального апоптоза и последующего фагоцитирования погибших клеток, а также в процессах ангиогенеза на ранних стадиях онтогенеза и формировании нейрональных сетей путем элиминации незадействованных синапсов [54].

Микроглия способна секретировать цитокины и хемокины, существенно повышая концентрацию этих веществ в ткани мозга. Процесс секреции цитокинов и хемокинов происходит в результате изменения функционального состояния клеток микроглии – ее активации. Активация клеток микроглии на морфологическом уровне выражается в увеличении

и округлении тела клетки, утолщении и укорочении ее отростков или, напротив, в удлинении тела клетки и вытягивании его по направлению к нейронам, синапсам, астроцитам, сосудам или очагам повреждения. На последнем этапе активации клетка микроглии приобретает амебоидную форму и становится макрофагом [55].

На функциональном уровне активация микроглии сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов: IL-1 и интерлейкина-6 (IL-6), а также TNF- α , которые снижают интенсивность нейрогенеза и уменьшают вероятность выживания новых нейронов, а также играют несомненную роль в модуляции когнитивных функций, оказывая, по мнению некоторых авторов, как облегчающие, так и повреждающие эффекты на познавательные процессы.

Активированная микроглия может также синтезировать вещества, обладающие нейротропными свойствами. В этом случае микроглия секретирует противовоспалительный цитокин – интерлейкин-10 (IL-10), простагландин E₂, мозговой (BDNF) и глиальный (GDNF – glial cell line-derived neurotrophic factor) нейротрофический фактор, а также инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1 – insulin-like growth factor-1), которые способствуют выживанию новых нейронов, увеличению длительности долговременной потенциации, возрастанию эффективности научения и долговременной памяти [56, 57].

В обзоре С.Г. Левина и О.В. Годухина описываются результаты работ, посвященных изучению декларативной памяти у человека, а также пространственной и контекстуальной памяти у животных, свидетельствующих о том, что вызванная этими цитокинами модуляция процессов памяти в значительной степени зависит от уровня конкретного цитокина внутри мозга, области мозга, а также экспериментальных условий, при которых он высвобождается [56]. Авторы делают обобщающий вывод о том, что влияние цитокинов на механизмы долговременной синаптической потенциации, а также на эффективность обучения и памяти неоднозначно.

В этом контексте интересно рассмотреть работы, демонстрирующие связи между активностью экспрессии цитокинов и биоэлектрической активностью коры головного мозга животных и человека, зарегистрированной в разных экспериментальных условиях в норме

и при патологии. Так, подавление экспрессии фактора некроза опухоли – TNF- α путем введения в соматосенсорную кору крыс коротких интерферирующих РНК сопровождается снижением коркового дельта-ритма [58]. Вместе с этим у пациентов со склонностью к членовредительству обнаружено, что уровень TNF- α в плазме крови был выше, а время реакции в тесте Go/No-Go было короче в сравнении с пациентами без этого нарушения (в задачах в парадигме Go/No-Go обследуемый должен реагировать на значимые стимулы, подавляя ответы на незначимые сигналы). При этом концентрация TNF- α положительно коррелировала с мощностью тета-ритма во фронтальных отведениях, а мощность альфа-ритма в этих же отведениях положительно коррелировала с временем реакции [59].

Можно предположить, что увеличение экспрессии TNF- α влияет на увеличение мощности тета-ритма и именно оно лежит в основе укорочения времени реакции в тесте Go/No-Go.

В ранних клинических исследованиях неокортикальный тета-ритм рассматривался как электрофизиологический маркер тормозных состояний ЦНС, а генерализованная ритмическая тета-активность свидетельствовала о полном нарушении функций коры и подчинении ее активности древним, лимбическим, системам мозга. Вместе с тем на выборке здоровых испытуемых (авиадиспетчерах) показано, что тета-синхронизация в лобных отведениях связана с решением сложных когнитивных задач, требующих быстрого принятия решения, а увеличение синхронизации тета-ритма в теменных областях свидетельствовало о более высоком уровне консолидации следов процедурной памяти [60]. Это также подтверждается работами, где было установлено, что при выполнении когнитивных заданий, требующих задействования рабочей памяти, происходило увеличение мощности тета-ритма и уменьшение альфа-ритма, причем время реакции в тестовых сериях положительно коррелировало с альфа-ритмом и отрицательно – с тета-ритмом [61]. Таким образом, эти исследования в полной мере можно использовать для объяснения работы, выполненной на выборке пациентов со склонностью к членовредительству, которые отличались от здоровых обследуемых меньшим временем реакции в тестах Go/No-Go, большей мощностью тета-ритма и повышенным уровнем TNF- α .

Необходимо также отметить, что физиологический эффект TNF- α в экспериментах *in vivo*, как подчеркивалось выше, действительно, зависит от его концентрации. Так, при средней концентрации TNF α (0,1 ммоль) наблюдались эффекты, противоположные полученным в экспериментах с использованием его в максимальных и минимальных концентрациях [62].

Обнаружено влияние интерлейкина-6 (IL-6) на частотно-спектральные характеристики ЭЭГ человека и экспериментальных животных. Так, у 11 пациентов с эпилептическим статусом наблюдалось увеличение концентрации IL-1 α , IL-6, IL-8, а также хемокинов семейств CC (β -хемокины), CXC (α -хемокины) в плазме крови в сравнении со здоровыми испытуемыми, причем после иммуномодулирующего лечения у 5 пациентов происходило достоверное снижение уровня IL-6, улучшение нервно-психического состояния и отмечалась частичная редукция признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ [63]. Интересно, что введение крысам синтетического препарата Нурег-IL-6, наоборот, позитивно влияло на адаптационные характеристики, увеличивая продолжительность REM-фаз сна, при этом продолжительность non-REM-фаз сна не изменялась [64].

Таким образом, изучение влияния микроглии и синтезируемых ею биологически активных веществ на физиологические механизмы нейропластичности, адаптации, психические процессы и их электрофизиологические проявления требуют тщательного изучения.

Заключение

В заключение второй части нашего аналитического обзора необходимо отметить следующее. Развертывание программы LTP инициирует экспрессию ранних генов.

Экспрессия ранних генов оказывает влияние на процессы поддержания LTP, когнитивные и эмоциональные психические процессы и их электрофизиологические проявления, а также на адаптивное поведение, эффективность научения, структуру нейрональной сети и экспрессию поздних генов.

Продукты экспрессии поздних генов также оказывают заметное влияние на основные физиологические механизмы нейропластичности – нейрогенез и синаптогенез, синаптическую пластичность, электровозбудимость

нервных клеток и медиаторные системы, лежащие в основе электрофизиологических феноменов, регистрируемых на уровне коры головного мозга, а также сенсомоторных реакций, эмоциональных психических процессов, научения, когнитивных способностей и интеллекта.

Важную роль в нейропластичности играют нейрон-глиальные взаимодействия. Астроциты принимают активное участие в процессах нейропластичности посредством модуляции синаптических электрохимических процессов между нейронами, влияя на процессы долговременной потенциации и депрессии, соответственно, обеспечивая процессы запоминания и забывания поступающей в мозг информации.

Микроглия принимает участие в регуляции ангиогенеза, числа нейронов путем запуска нейронального апоптоза, она способна синтезировать провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также другие биологически активные вещества, реализующие «тонкую настройку» механизмов нейропластичности, обеспечивающих функционирование когнитивной и эмоциональной сферы личности, способствуя адаптации индивида к условиям социальной среды.

Таким образом, определение нейропластичности, сформулированное нами 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, синаптогенезом и синаптической пластичностью, изменением электровозбудимости нервных клеток и экспрессией генов, нейрон-глиальными взаимодействиями и ангиогенезом, может считаться вполне обоснованным.

Обращаясь к выводам, сделанным по первой части нашего обзора, еще раз отметим, что 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, оказывают существенное влияние на механизмы нейропластичности.

На основании анализа результатов всех описанных выше исследований можно предположить, что возрастанию эффективности процессов нейропластичности будут способствовать погружение обучаемого в образовательную среду высокого качества. При этом применительно к вузам Министерства обороны РФ повышение качества образовательного процесса наиболее важно, так как вся дальнейшая служебная деятельность выпускников данных вузов – офицеров, и в первую очередь офицеров ВМФ, протекает в экстремальных и субэкстремальных условиях жизнедеятельности, характеризующихся: высокой личной и общественной значимостью ошибки при решении профессиональных задач, резкой сменной обстановки, отсутствием гарантий личной безопасности, чрезмерной физической активностью, длительным отсутствием полноценного отдыха, наличием конфликтных ситуаций, повышенными требованиями к себе и окружающим, высоким уровнем эмоционального напряжения. Кроме того, условия служебной деятельности офицеров ВМФ протекают при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды: холод, жара, ветер, дождливая погода, повышенное/пониженное атмосферное давление, качка, полярные день/ночь и т. д., что дополнительно увеличивает нагрузку на адаптационные механизмы. Обязательность быстрой и эффективной адаптации военнослужащего к данным неблагоприятным факторам обусловлена самим назначением офицера – профессионала, обеспечивающего безопасность РФ. Данная деятельность реализуется как путём непосредственного управления подчиненными воинскими подразделениями, так и обеспечением надёжного функционирования вверенного ему современного высокотехнологического вооружения и военной техники. Указанное требует наличия заранее сформированного в ходе образовательного процесса необходимого и достаточного уровня профессиональных компетенций, физиологически обусловленного высоким уровнем нейропластичности как физиологической основы успешной социально-профессиональной адаптации.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Анохин К.В. Экспрессия ранних генов в механизмах памяти // *Вестник РАМН*. 1998. Т. 12. С. 58–61.
2. Suge R., McCade B.L. Early stages of memory formation in filial imprinting: Fos-like immunoreactivity and behavior in the domestic chick // *Journal of Neuroscience*. 2004. Vol. 123(4). P. 847–856. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.11.002.
3. Vianna M.R., Izquierdo L.A., Barros D.M. Differential role of hippocampal cAMP-dependent protein kinase in short- and long-term memory // *Neurochemical Research*. 2000. Vol. 25(5). P. 621–626. DOI: 10.1023/a:1007502918282.
4. Никитин В.П., Шерстнев В.В. Концепция интегративной деятельности нейрона и механизмы нейропластичности // *Нейрохимия*. 2009. Т. 26, № 1. С. 35–41.
5. Hoz L., Gieriej D., Liudyno V. Blocking c-Fos Expression Reveals the Role of Auditory Cortex Plasticity in Sound Frequency Discrimination Learning // *Cerebral Cortex*. 2018. Vol. 28(5). P. 1645–1655. DOI: 10.1093/cercor/bhx060.
6. Grassi-Zucconi G., Menegazzi M., Prati A.D. et al. C-fos mRNA is spontaneously induced in the rat brain during the activity period of the circadian cycle // *European Journal of Neuroscience*. 1993. Vol. 5(8). P. 1071–1080. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00960.x.
7. Hawkins R.D., Kandel E.R., Bailey C.H. Molecular mechanisms of memory storage in *Aplysia* // *The Biological Bulletin*. 2006. Vol. 210(3). P. 174–191. DOI: 10.2307/4134556.
8. Jodar L., Kaneto H. Synaptic plasticity: stairway to memory // *Japanese Journal of Pharmacology*. 1995. Vol. 68(4). P. 259–387. DOI: 10.1254/jjp.68.359.
9. Sandi S., Merino J.J., Cordero M.I. Modulation of hippocampal NCAM polysialylation and spatial memory consolidation by fear conditioning // *Biological Psychiatry*. 2003. Vol. 54(6). P. 599–607. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00182-3.
10. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нейронных окончаний при эндометриозе / А.Е. Андреев, Т.С. Клейменова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, И.М. Кветной // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019. Т. 5, № 1. С. 94–107.
11. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF) / Ю.И. Доян, Ю.К. Сидорова, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт // *Медицинская наука и образование Урала*. 2018. Т. 1. С. 165–169.

12. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G. et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons // *The Journal of Neuroscience*. 2004. Vol. 24(18). P. 4401–4411. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004.
13. Pearson-Fuhrhop K.M., Kleim J.A., Cramer S.C. Brain plasticity and genetic factors // *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2009. Vol. 16(4). P. 282–299. DOI: 10.1310/tsr1604-282.
14. Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» // *Вестник Международной академии наук*. 2020. Т. 1. С. 36–43.
15. Hassan A., Arnold B.M., Caine S., Toosi B.M. Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia- and plasticity-associated protein expression // *PLoS One*. 2018. Vol. 13(5). e0197486. DOI: 10.1371/journal.pone.0197486.
16. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Середин С.Б., Тарасюк А.В. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017. Т. 3. С. 3–13.
17. Geist P.A., Dulka B.N., Barnes A., Totty M., Datta S. BDNF heterozygosity is associated with memory deficits and alterations in cortical and hippocampal EEG power // *Behavioural Brain Research*. 2017. Vol. 332. P. 154–163. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.039.
18. Marinho V., Pinto G.R., Figueiredo R., Ayres C., Bandeira J., Teixeira S. The BDNF Val66Met Polymorphism Promotes Changes in the Neuronal Integrity and Alters the Time Perception // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2019. Vol. 67(1). P. 82–88. DOI: 10.1007/s12031-018-1212-1.
19. Ермаков П.Н., Воробьева Е.В., Кови Е.М., Столетний А.С. Особенности вызванной активности мозга при анализе изображений эмоциогенного характера у носителей полиморфных вариантов генов BDNF и HTR2A // *Экспериментальная психология*. 2017. Т. 10, № 3. С. 65–85.
20. Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson–Stone C., Paul R.H., Joffe R.T. Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity // *Biological Psychology*. 2008. Vol. 79(2). P. 275–284. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.07.004.
21. Roy N., Barry R.J., Fernandez F.E., Lim C.K. Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10(1). P. 17915. DOI: 10.1038/s41598-020-74780-9.
22. Kim K.M., Choi S.W., Lee J., Kim J.W. EEG correlates associated with the severity of gambling disorder and serum BDNF levels in patients with gambling disorder // *Journal of Behavioral Addictions*. 2018. Vol. 7(2). P. 331–338. DOI: 10.1556/2006.7.2018.43.
23. Guindalini C., Mazzotti D.R., Castro L.S., D'Aurea C.V.R. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism predicts interindividual variation in the sleep electroencephalogram // *Journal of Neuroscience Research*. 2014. Vol. 92(8). P. 1018–1023. DOI: 10.1002/jnr.23380.
24. Bachmann V., Klein C., Bodenmann S. The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity // *Sleep*. 2012. Vol. 35(3). P. 335–344. DOI: 10.5665/sleep.1690.
25. Степаничев М.Ю. Современные подходы и перспективы применения генной терапии при болезни Альцгеймера // *Нейрохимия*. 2011. Т. 28, № 3. С. 181–191.
26. Sokolova M.G., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Nikishina O.A., Ulyanova N.V. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014. Т. 6, № 3. С. 75–81.
27. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е. Роль фактора роста нервов в пластических перестройках головного мозга // *Биохимия*. 2017. Т. 82. С. 429.
28. Шерстнев В.В., Груден М.А., Сторожова З.И., Прошин А.Т. Гетерохрония участия нейротрофических факторов в нейрохимической организации процессов обучения и памяти в зрелом организме // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2001. Т. 87, № 6. С. 752–761.
29. Shtark M.B., Shevchuk E.V., Viazovoi V.V. Electroencephalographic effects of the intracranial administration of antibodies to brain-specific antigen S-100 // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1977. Vol. 84(8). P. 158–160.
30. O'Dowd B.S., Zhao W.Q., Ng K.T., Robinson S.R. Chicks injected with antisera to either S-100 α or S-100 β protein develop amnesia

for a passive avoidance task // *Neurobiology of Learning and Memory*. 1997. Vol. 67(3). P. 197–206. DOI: 10.1006/nlme.1997.3766.

31. Sakatani S., Seto-Ohshima A., Itohara S., Hirase H. Impact of S100B on local field potential patterns in anesthetized and kainic acid-induced seizure conditions in vivo // *European Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 25(4). P. 1144–1154. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05337.x.

32. Donato R., Cannon B.R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber D.J., Geczy C.L. Functions of S100 proteins // *Current Molecular Medicine*. 2013. Vol. 13(1). P. 24–57.

33. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C. S100B protein in tissue development, repair and regeneration // *World Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 4(1). P. 1–12. DOI: 10.4331/wjbc.v4.i1.1.

34. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение // *Неврологический журнал*. 2012. Т. 1. С. 37–42.

35. Zhang L., Liu W., Alizadeh D., Zhao D. S100B attenuates microglia activation in gliomas: possible role of STAT3 pathway // *Glia*. 2011. Vol. 59. P. 486–498. DOI: 10.1002/glia.21118.

36. Bazhanova E.D., Molodtsov V.N., Pavlov K.I. Aging-related changes in the expression of apoptosis-associated molecules in neurosecretory cells of the mouse hypothalamus // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008. Vol. 38(1). P. 43–47. DOI: 10.1007/s11055-008-0006-2.

37. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Грижибовский А.М. Системный обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // *Экология человека*. 2015. Т. 10. С. 55–64.

38. Bianchi R., Kastrisianaki I., Giambanco R., Donato R., Bianchi E. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent upregulation of chemokine expression and release // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286. P. 7214–7226. DOI: 10.1074/jbc.M110.169342.

39. Винарская А.Х., Богодвид Т.Х., Андрианов В.В. Кальций-связывающий белок S100 и некоторые проблемы неврологии // *Евразийское научное объединение*. 2018. Т. 4–3, № 62. С. 146–150.

40. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Vol. 99. P. 4037–4042. DOI: 10.1073/pnas.052020999.

41. Talypov A.E., Puras Iu.V., Godkov M.A., Sharifullin F.A., Kuksova N.S., Sosnovskii E.A., Krylov V.V. Levels of S100 β protein in patients with mild traumatic brain injury // *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010. Vol. 110(12). P. 4–8.

42. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров П.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. Т. 5. С. 206–219.

43. Малых С.Б., Малых А.С., Карунас А.С., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Е.К. Молекулярно-генетические исследования когнитивных способностей // *Генетика*. 2019. Т. 55, № 7. С. 741–754.

44. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Генетические механизмы когнитивного развития // *Генетика*. 2020. Т. 56, № 8. С. 865–877.

45. Berto S., Wang G.Z., Germi J. Human genomic signatures of brain oscillations during memory encoding // *Cerebral Cortex*. 2018. Vol. 28(5). P. 1733–1748. DOI: 10.1093/cercor/bhx083.

46. Christoforou A., Espeseth T., Davies G. GWAS based pathway analysis differentiates between fluid and crystallized intelligence // *Genes, Brain and Behavior*. 2014. Vol. 13(7). P. 663–674. DOI: 10.1111/gbb.12152.

47. Davies G., Lam M., Herris S.E. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9(1). P. 2098. DOI: 10.1038/s41467-018-04362-x.

48. Sasaki T., Ishikawa T., Abe R. Astrocyte calcium signaling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices // *The Journal of Physiology*. 2014. Vol. 592. P. 2771–2783. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272864.

49. Santello M., Cali C., Bezzi P. Gliotransmission and the tripartite synapse // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012. Vol. 970. P. 307–312. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_14.

50. Henneberger C., Papouin T., Oliet S.H., Rusakov D.A. Longterm potentiation depends on release of D-serine from astrocytes // *Nature*. 2010. Vol. 463. P. 232–236. DOI: 10.1038/nature08673.

51. Lee H.U., Yamazaki Y., Tanaka K.F. Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus // *Glia*. 2013. Vol. 61(2). P. 210–224. DOI: 10.1002/glia.22427.

52. Гомазков О.А. Астроциты мозга и

синаптический диссонанс: нейродегенеративная и психическая патология // Успехи современной биологии. 2020. Т. 140, № 2. С. 130–139.

53. Chan W.Y., Kohsaka S., Rezaie P. The origin and cell lineage of microglia: new concepts // Brain Research Reviews. 2007. Vol. 53. P. 344–354. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.11.002.

54. Тишкина А.О., Степаничев М.Ю., Аниол В.А., Гуляева Н.В. Функции микроглии в здоровом мозге: фокус на нейропластичность // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45, № 4. С. 3–18.

55. Kettenmann H., Hanisch U., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia // Physiological Reviews. 2011. Vol. 91(2). P. 461–553. DOI: 10.1152/physrev.00011.2010.

56. Левин С.Г., Годухин О.В. Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге // Биохимия. 2017. Т. 82, № 3. С. 397–409.

57. Goshen I., Yirmia R. The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity // Psychoneuroimmunology Journal. 2007. Vol. 1. P. 337–367.

58. Taishi P., Churchill L., Wang M., Kay D. TNF alpha siRNA reduces brain TNF and EEG delta wave activity in rats // Brain Research. 2007. Vol. 1156. P. 125–132. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.04.072.

59. Kim J.S., Kang E.S., Bahk Y.C. Exploratory Analysis of Behavioral Impulsivity, Pro-inflammatory Cytokines, and Resting-State Frontal EEG Activity Associated With Non-suicidal

Self-Injury in Patients With Mood Disorder // Front Psychiatry. 2020. Vol. 26(11). P. 124. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00124.

60. Borghini G., Arico P., Di Flumeri G., Cartocci G., Colosimo A., Bonelli S. EEG-Based Cognitive Control Behaviour Assessment: an Ecological study with Professional Air Traffic Controllers // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 547. DOI: 10.1038/s41598-017-00633-7.

61. Dai Z., Souza J., Lim J. EEG Cortical Connectivity Analysis of Working Memory Reveals Topological Reorganization in Theta and Alpha Bands // Frontiers in Human Neuroscience. 2017. Vol. 11. P. 237. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00237.

62. Stock E.D., Christensen R.N., Huie J.R., Tovar C.A., Miller B.A., Nout Y.S., Bresnahan J.C., Beattie M.S., Ferguson A.R. Tumor necrosis factor alpha mediates GABA(A) receptor trafficking to the plasma membrane of spinal cord neurons in vivo // Neural Plasticity. 2012. Vol. 2012. P. 261345. DOI: 10.1155/2012/261345.

63. Munckhof B., Vries E., Braun K.P.J., Boss H.M. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome // Epilepsia. 2016. Vol. 57(2). P. 45–50. DOI: 10.1111/epi.13274.

64. May U., Schiffelholz T., Baier P.C., Krueger J.M. IL-6-trans-signalling increases rapid-eye-movement sleep in rats // European Journal of Pharmacology. 2009. Vol. 613(1–3). P. 141–145. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.023.

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, Россия, г. 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, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12), Valery.Mukhin@gmail.com, ORCID0000-0003-0999-6847

Поступила в редакцию 28 июня 2021 г.; принята 15 сентября 2021 г.

PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY AS A BASIS OF MENTAL PROCESSES AND SOCIO-PROFESSIONAL ADAPTATION (PART 2)

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 is considered as the basis of mental processes and socio-professional adaptation. Analysis of literary sources allowed 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 second part of the review considers the physiological mechanisms of neuroplasticity, which are associated with expression of early and late genes. The expression of these genes is the result of long-term potentiation of synaptic transmission. The physiological role of these genetic factors in neurogenesis, synaptic plasticity, emotional and cognitive processes, adaptive behavior and intellectual development was described. The review also considers research on the role of microglia and macroglia in neuroplasticity, mental processes and their electrophysiological correlates, which provide adaptation to the social environment.

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. Anokhin K.V. [Expression of early genes in mechanisms of memory]. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;12:58–61. (in Russ.).
2. Suge R., McCade B.L. Early stages of memory formation in filial imprinting: Fos-like immunoreactivity and behavior in the domestic chick. *Journal of Neuroscience*. 2004;123(4):847–856. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.11.002.
3. Vianna M.R., Izquierdo L.A., Barros D.M. Differential role of hippocampal cAMP-dependent protein kinase in short- and long-term memory. *Neurochemical Research*. 2000;25(5):621–626. DOI: 10.1023/a:1007502918282.
4. Nikitin V.P., Sherstnev V.V. [The concept of the integrative activity of the neuron and the mechanisms of neuroplasticity]. *Neirokhimiya = Neurochem*. 2009;26(1):35–41. (in Russ.).
5. Hoz L., Gierej D., Lioudyno V. Blocking c-Fos Expression Reveals the Role of Auditory Cortex Plasticity in Sound Frequency Discrimination Learning. *Cerebral Cortex*. 2018;28(5):1645–1655. DOI: 10.1093/cercor/bhx060.
6. Grassi-Zucconi G., Menegazzi M., Prati A.D., Bassetti A., Montagnese P., Mandile P., Cosi C., Bentivoglio M. c-fos mRNA is spontaneously induced in the rat brain during the activity period of the circadian cycle. *European Journal of Neuroscience*. 1993;5(8):1071–1080. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00960.x.
7. Hawkins R.D., Kandel E.R., Bailey C.H. Molecular mechanisms of memory storage in Aplysia. *The Biological Bulletin*. 2006;210(3):174–191. DOI: 10.2307/4134556.
8. Jodar L., Kaneto H. Synaptic plasticity: stairway to memory. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1995;68(4):259–387. DOI: 10.1254/jjp.68.359.

9. Sandi S., Merino J.J., Cordero M.I. Modulation of hippocampal NCAM polysialylation and spatial memory consolidation by fear conditioning. *Biological Psychiatry*. 2003;54(6):599–607. DOI: 10.1016/s0006–3223(03)00182–3.
10. Andreev A.E., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Signaling molecules involved in the formation of new neuronal endings in endometriosis. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific results of biomedical research*. 2019;5(1):94–107. (in Russ.)
11. Doyan Y.I., Sidorova Y.K., Kicherova O.A., Reikher L.I. Biochemical and clinical view of the neurotrophic factor of the brain (BDNF). *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of the Urals*. 2018;1:165–169. (in Russ.)
12. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(18):4401–4411. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0348–04.2004.
13. Pearson-Fuhrhop K.M., Kleim J.A., Cramer S.C. Brain plasticity and genetic factors. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2009;16(4):282–299. DOI: 10.1310/tsr1604–282.
14. Kryzhanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. [Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding the “therapeutic potential”]. *Vestnik mezhdunarodnoi Akademii nauk = Bulletin of the International Academy of Sciences*. 2020;1:36–43. (in Russ.)
15. Hassan A., Arnold B.M., Caine S., Toosi B.M. Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alerts neuronal hypoxia- and plasticity-associated protein expression. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197486. DOI: 10.1371/journal.pone.0197486.
16. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Seredenin S.B., Tarasyuk A.V. [Brain neurotrophic factor and their low molecular weight mimetics]. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;3:3–13. (in Russ.)
17. Geist P.A., Dulka B.N., Barnes A., Totty M., Datta S. BDNF heterozygosity is associated with memory deficits and alterations in cortical and hippocampal EEG power. *Behavioural Brain Research*. 2017;332:154–163. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.039.
18. Marinho V., Pinto G.R., Figueiredo R., Ayres C., Bandeira J., Teixeira S. The BDNF Val66Met Polymorphism Promotes Changes in the Neuronal Integrity and Alters the Time Perception. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2019;67(1):82–88. DOI: 10.1007/s12031–018–1212–1.
19. Ermakov P.N., Vorobieva E.V., Kovsh E.M., Stoletny A.S. [Features of evoked brain activity in the analysis of emotogenic images in carriers of polymorphic variants of the BDNF and HTR2A genes]. *Eksperimental'naya psikhologiya = Experimental psychology*. 2017;10 (3):65–85. (in Russ.)
20. Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C., Paul R.H., Joffe R.T. Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. *Biological Psychology*. 2008;79(2):275–284. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.07.004.
21. Roy N., Barry R.J., Fernandez F.E., Lim C.K. Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism. *Scientific Reports*. 2020;10(1):17915. DOI: 10.1038/s41598–020–74780–9.
22. Kim K.M., Choi S.W., Lee J., Kim J.W. EEG correlates associated with the severity of gambling disorder and serum BDNF levels in patients with gambling disorder. *Journal of Behavioral Addictions*. 2018;7(2):331–338. DOI: 10.1556/2006.7.2018.43.
23. Guindalini C., Mazzotti D.R., Castro L.S., D'Aurea C.V.R. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism predicts interindividual variation in the sleep electroencephalogram. *Journal of Neuroscience Research*. 2014;92(8):1018–1023. DOI: 10.1002/jnr.23380.
24. Bachmann V., Klein C., Bodenmann S. The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity. 2012;35(3):335–344. DOI: 10.5665/sleep.1690.
25. Stepanichev M.Y. [Modern approaches and prospects for the use of gene therapy in Alzheimer's disease]. *Neirokhimiya = Neurochemistry*. 2011;28(3):181–191. (in Russ.)
26. Sokolova M.G., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Nikishina O.A., Ulyanova N.V. [Neurotrophic factors. Prospects for application in clinical neurology]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2014;6(3):75–81. (in Russ.)

27. Isaev N.K., Stelmashuk E.V., Henrikhs E.E. [The role of nerve growth factor in plastic restructuring of the brain]. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2017;82:429. (in Russ.).
28. Sherstnev V.V., Gruden M.A., Storozheva Z.I., Proshin A.T. [Heterochrony of participation of neurotrophic factors in the neurochemical organization of learning and memory processes in a mature organism]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2001;87(6):752–761. (in Russ.).
29. Shtark M.B., Shevchuk E.V., Viazovoĭ V.V. Electroencephalographic effects of the intracranial administration of antibodies to brain-specific antigen S–100. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1977;84(8):158–160.
30. O'Dowd B.S., Zhao W.Q., Ng K.T., Robinson S.R. Chicks injected with antisera to either S–100 α or S–100 β protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1997;67(3):197–206. DOI: 10.1006/nlme.1997.3766.
31. Sakatani S., Seto-Ohshima A., Itohara S., Hirase H. Impact of S100B on local field potential patterns in anesthetized and kainic acid-induced seizure conditions in vivo. *European Journal of Neuroscience*. 2007;25(4):1144–1154. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05337.x.
32. Donato R., Cannon B.R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber D.J., Geczy C.L. Functions of S100 proteins. *Current Molecular Medicine*. 2013;13(1):24–57.
33. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World Journal of Biological Chemistry*. 2013;4(1):1–12. DOI: 10.4331/wjbc.v4.i1.1.
34. Krasnov A.V. [Astrocytic proteins of the brain: structure, function, clinical significance]. *Nevrologicheskii zhurnal = Neurological journal*. 2012;1:37–42. (in Russ.).
35. Zhang L., Liu W., Alizadeh D., Zhao D. S100B attenuates microglia activation in gliomas: possible role of STAT3 pathway. *Glia*. 2011;59:486–498. DOI: 10.1002/glia.21118.
36. Bazhanova E.D., Molodtsov V.N., Pavlov K.I. Aging-related changes in the expression of apoptosis-associated molecules in neurosecretory cells of the mouse hypothalamus. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008;38(1):43–47. DOI: 10.1007/s11055-008-0006-2.
37. Kadyrova I.A., Mindubaeva F.A., Grizhibovsky A.M. [A systematic review of methods for predicting the outcome of cerebral stroke]. *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. 2015;10:55–64. (in Russ.).
38. Bianchi R., Kastrisianaki I., Giambanco R., Donato R., Bianchi E. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent upregulation of chemokine expression and release. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286:7214–7226. DOI: 10.1074/jbc.M110.169342.
39. Vinarskaya A.H., Bogodvid T.H., Andrianov V.V. [Calcium-binding protein S100 and some problems of neurology. Eurasian Scientific]. *Evraziiskoe nauchnoe ob"edinenie = Union*. 2018;4–3(62):146–150. (in Russ.).
40. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99:4037–4042. DOI: 10.1073/pnas.052020999.
41. Talypov A.E., Puras Iu.V., Godkov M.A., Sharifullin F.A., Kuksova N.S., Sosnovskii E.A., Krylov V.V. Levels of S100 β protein in patients with mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010;110(12):4–8.
42. Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. [Neuropeptides as markers of brain damage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems science and education*. 2018;5:206–219. (in Russ.).
43. Malykh S.B., Malykh A.S., Karunas A.S., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Khusnutdinova E.K. Molecular genetic studies of cognitive abilities. *Genetics*. 2019;55(7):741–754. (in Russ.).
44. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Genetic mechanisms of cognitive development. *Genetics*. 2020;56(8):865–877. (in Russ.).
45. Berto S., Wang G.Z., Germi J. Human genomic signatures of brain oscillations during memory encoding. *Cerebral Cortex*. 2018;28(5):1733–1748. DOI: 10.1093/cercor/bhx083.
46. Christoforou A., Espeseth T., Davies G. GWAS based pathway analysis differentiates between fluid and crystallized intelligence. *Genes, Brain and Behavior*. 2014;13(7):663–674. DOI: 10.1111/gbb.12152.

47. Davies G., Lam M., Herris S.E. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nature Communications*. 2018;9(1):2098. DOI: 10.1038/s41467-018-04362-x.
48. Sasaki T., Ishikawa T., Abe R. Astrocyte calcium signaling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices. *The Journal of Physiology*. 2014;592:2771–2783. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272864.
49. Santello M., Cali C., Bezzi P. Gliotransmission and the tripartite synapse. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012;970:307–312. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_14.
50. Henneberger C., Papouin T., Oliet S.H., Rusakov D.A. Longterm potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*. 2010;463:232–236. DOI: 10.1038/nature08673.
51. Lee H.U., Yamazaki Y., Tanaka K.F. Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus. *Glia*. 2013;61(2):210–224. DOI: 10.1002/glia.22427.
52. Gomazkov O.A. [Astrocyte of the brain and synaptic discord: neurodegenerative and a mental pathology]. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of modern biology*. 2020;140(2): 130–139. (in Russ.).
53. Chan W.Y., Kohsaka S., Rezaie P. The origin and cell lineage of microglia: new concepts. *Brain Research Reviews*. 2007;53:344–354. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.11.002.
54. Tishkina A.O., Stepanichev M.Yu., Aniol V.A., Gulyaeva N.V. [Functions of microglia in the healthy brain: focus on neuroplasticity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Successes of physiological sciences*. 2014;45(4):3–18. (in Russ.).
55. Kettenmann H., Hanisch U., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiological Reviews*. 2011;91(2):461–553. DOI: 10.1152/physrev.00011.2010.
56. Levin S.G., Godukhin O.V. The modulating effect of cytokines on the mechanisms of synaptic plasticity in the brain. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2017;82(3):397–409. (in Russ.).
57. Goshen I., Yirmia R. The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity. *Psychoneuroimmunology Journal*. 2007;1:337–367.
58. Taishi P., Churchill L., Wang M., Kay D. TNF alpha siRNA reduces brain TNF and EEG delta wave activity in rats. *Brain Research*. 2007;1156:125–132. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.04.072.
59. Kim J.S., Kang E.S., Bahk Y.C. Exploratory Analysis of Behavioral Impulsivity, Pro-inflammatory Cytokines, and Resting-State Frontal EEG Activity Associated With Non-suicidal Self-Injury in Patients With Mood Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;26(11):124. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00124.
60. Borghini G., Arico P., Di Flumeri G., Cartocci G., Colosimo A., Bonelli S. EEG-Based Cognitive Control Behaviour Assessment: an Ecological study with Professional Air Traffic Controllers. *Scientific Reports*. 2017;7:547. DOI: 10.1038/s41598-017-00633-7.
61. Dai Z., Souza J., Lim J. EEG Cortical Connectivity Analysis of Working Memory Reveals Topological Reorganization in Theta and Alpha Bands. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017;11:237. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00237.
62. Stock E.D., Christensen R.N., Huie J.R., Tovar C.A., Miller B.A., Nout Y.S., Bresnahan J.C., Beattie M.S., Ferguson A.R. Tumor necrosis factor alpha mediates GABA(A) receptor trafficking to the plasma membrane of spinal cord neurons in vivo. *Neural Plasticity*. 2012;2012:261345. DOI: 10.1155/2012/261345.
63. Munckhof B., Vries E., Braun K.P.J., Boss H.M. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome. *Epilepsia*. 2016;57(2):45–50. DOI: 10.1111/epi.13274.
64. May U., Schifflholz T., Baier P.C., Krueger J.M. IL-6-trans-signalling increases rapid-eye-movement sleep in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2009;613(1–3):141–145. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.023.

Received 28 June 2021; accepted 15 September 2021

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Павлов, К.И. Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 2) / К.И. Павлов, В.Н. Мухин // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 128–143. DOI: 10.14529/jpps210412

FOR CITATION

Pavlov K.I., Mukhin V.N. Physiological Mechanisms of Neuroplasticity as a Basis of Mental Processes and Socio-Professional Adaptation (Part 2). *Psychology. Psychophysiology*. 2021, vol. 14, no. 4, pp. 128–143. (in Russ.). DOI: 10.14529/jpps210412