

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-246-251>

УДК 612.82:616-082

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

*Никитин О.Л., Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Волобуев А.Н., Сиротко И.И., Курмаев Д.П., Давыдкин И.Л.
 ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация*

Аннотация. Современная когнитивная нейрофизиология человека («когнитивный мозг») - это междисциплинарное взаимодействие и управление процессами активного и когнитивного долголетия человека.

Современные многочисленные исследования посвящены путям управления нейропластичностью мозга, которые помогут разрабатывать более эффективные стратегии вмешательства для выздоровления (реабилитации), улучшения функций мозга и управления возрастными особенностями мозговой деятельности.

Повышения нейропластичности мозга может помочь формированию более эффективных стратегий вмешательства для улучшения функций мозга. Наши результаты наглядно демонстрируют потенциал улучшения пластичности мозга и могут дать людям беспрецедентную надежду на персональное расширение своих возможностей.

Человеческий мозг непрерывно изменяется на протяжении жизни. Во внутриутробном периоде доминирует развитие структурных изменений, таких как нейрогенез и миграция нейронов. В то же время в мозге взрослого человека доминантным типом нейропластичности являются функциональные изменения, позволяющие мозгу постоянно адаптироваться к внешней среде и нарушениям здоровья. Во время старения человека имеют место изменения в совершенстве выполнения многих психометрических задач, тем не менее эти изменения отражают «последствия обучения при обработке информации, а не когнитивный возрастной спад». Основопологающим направлением нейрореабилитации в будущем будет поддержание нейропластичности компенсаторных нейронных сетей.

Ключевые слова: когнитивная нейрофизиология, когнитивное здоровье, нейровизуализация, нейропластичность, нейрореабилитация, хрономедицина.

Введение. В XXI веке клиническая медицина будет развивать технологии оказания медицинской помощи, основанные на пластичности головного мозга. Поэтому, задача «информационного здравоохранения» - это использование инновационных структурных единиц медицинских и образовательных организаций, для своевременного проведения ранней диагностики и профилактики когнитивных нарушений, а также управление когнитивным мозгом. Инновационная диагностика когнитивных нарушений и своевременное управление когнитивными функциями играет важное стратегическое значение при планировании и организации медицинской помощи населению конкретного региона [4,5].

Целью исследования является изучение роли когнитивной нейрофизиологии для своевременного проведения ранней диагностики и профилактики когнитивных нарушений, а также управлением когнитивным мозгом.

1. Когнитивный мозг. Проблема сохранения интеллектуальных и когнитивных возможностей человека в престарелом возрасте в настоящее время имеет особенно важное значение. Это связано с интенсивным

развитием информационных технологий, усложнением интеллектуальной жизни людей, необходимостью постоянно отслеживать и анализировать процессы, происходящие в профессиональной и общественной жизни. В течение жизни человек приобретает большой опыт для решения возникающих перед ним задач. Однако, по мере накопления необходимого жизненного опыта происходят и негативные онтогенетические процессы, связанные с постепенным возрастным уменьшением интеллектуальных и когнитивных способностей. Задача замедления этих негативных процессов является одной из важнейших задач геронтологии [2].

В настоящее время, на основе уже проведенных исследований, можно сделать следующие предположения о проблеме возникновения *Homo sapiens* как вида, а также о проблеме развития его разума, высокого уровня интеллектуальных и когнитивных возможностей. Для современного понимания о том, как работает эволюция, необходимо учитывать следующие важные положения:

- мутации представляют генетические вариации, которые при взаимодействии с эпигенетическими и

развивающими процессами вызывают биологические вариации в организмах, которые могут, быть переданы из поколения в поколение;

- естественный отбор формирует изменение в ответ на конкретные вызовы окружающей среды, порождая генетический дрейф в сторону этого изменения;

- динамическое взаимодействие организма и окружающей среды может привести к такому изменению генома, которое влияет на интенсивность естественного отбора;

- множественные пути наследования (генетические, эпигенетические, поведенческие и т.д.) могут влиять на эволюционные процессы. Культурные процессы также являются существенными факторами в эволюции человеческой популяции [3].

В начале 20-го века появилась мутационная теория эволюции организмов, согласно которой управляющей силой эволюции является мутация, а естественному отбору отводилось вспомогательное значение. Недавние исследования эволюционной биологии развития показали, что фенотипическая эволюция происходит главным образом в результате мутации генов, которые взаимодействуют друг с другом в процессе развития. Огромное количество фенотипического разнообразия среди различных классов организмов является продуктом накопления новых мутаций и их сохранения, что способствовало адаптации организмов к различным условиям окружающей среды. Новые мутации могут быть введены в геном либо путем естественного отбора (устранение ранее существовавших генотипов), либо за счет случайных изменений генома (генетический дрейф). Как только мутации включены в геном, они могут создавать трудности развития, которые будут влиять на будущее направление фенотипической эволюции. Таким образом, движущей силой эволюции является фенотипическая мутация [1-5].

2. Homo sapiens. Возникновение *Homo sapiens* связано с мутационными биологическими изменениями, которые сыграли ключевую роль в возникновении современных людей. Предполагается, что в результате мутации произошла значительная нейронная реорганизация головного мозга, которая привела к существенному улучшению способа, с помощью которого мозг *Homo sapiens* стал обрабатывать информацию [1,4].

Признаки проявления нейропластичности обусловлены либо физиологическими, либо патологическими изменениями. В связи с чем, нейропластичность может рассматриваться как процесс постоянной регенерации в случае естественного или патологического повреждения, адаптирующий нервную клетку к новым функциональным условиям. Вместе с тем нейропластичность представляется как постоянная адаптация клетки к различным условиям функционирования, в

том числе, к нормальным физиологическим, например, при вовлечении нервной ткани в процессы обучения и формирования навыков, или в результате реабилитационных мероприятий.

Основными путями реализации пластичности нервной системы и обеспечения хранения информации признаются модификация количества, конфигурации, свойств синапсов, а также изменение структуры (длина, ветвистость) отростков нейрона. В этой связи следует отметить, что исключительно важную роль в реализации процессов пластичности играют, в том числе, нейротрофины, модулирующие структуру дендритов и плотность синапсов, принимая, тем самым, участие в процессах созревания нормального мозга и реализации обучения, а также хемокины, внесинаптическая нейротрансмиссия.

Небольшая генетическая вариабельность в современной человеческой популяции свидетельствует о том, что происхождение человека связано с относительно небольшой начальной популяцией, предшествующей *Homo sapiens*.

Существует корреляция между размером мозга особи и размером ее тела. Люди являются высоко энцефализованными особями с объемом мозга от 1350 см³. Это почти в три раза превышает размер мозга шимпанзе (450 см³), несмотря на то, что люди могут иметь почти такую же массу тела. При достаточно хорошем понимании того, почему мозг человека стал больше, "как" это произошло все еще остается тайной. Какие мутации были ответственны за подобные изменения? Есть ли пределы в развитии величины мозга человека? Существует целый ряд взаимосвязанных факторов, которые ограничивают размер мозга. Эти факторы можно разделить на две категории:

1. Энергетические ограничения;
2. Нейронные ограничения обработки информации.

Мозг функционально извлекает выгоду из высоко развитых синаптических связей. С момента рождения и до 20 лет мозг человека увеличивается в 4 – 5 раз при неизменном количестве нейронов (~ 10 млрд.) во многом благодаря росту синаптических связей. Такое развитие мозга человека определяет его видовую специфику и имеет ведущее значение для развития интеллектуальных возможностей человеческого мозга [1,4].

Уровень интеллектуальных способностей человека определяется средним количеством синаптических связей, приходящихся на один нейрон головного мозга. В норме эта величина составляет 3–4 тысячи синапсов (до 10 тыс.). Эти синаптические связи образуются на свободных дендритах нейронов мозга, которых в раннем возрасте у ребенка особенно много.

Недавними исследованиями установлена эволюционная история гена *SRGAP2*. Этот ген контролирует

длительность шипикового роста, рис. 1. Шипик – вырост на поверхности дендрита, способный образовать синаптическую связь. Контроль заключается в развитии шипиков нейронов, а вследствие этого, развитии

дендритов. Таким образом, можно считать установленным, что количество дендритов на нейронах мозга генетически заданный параметр.

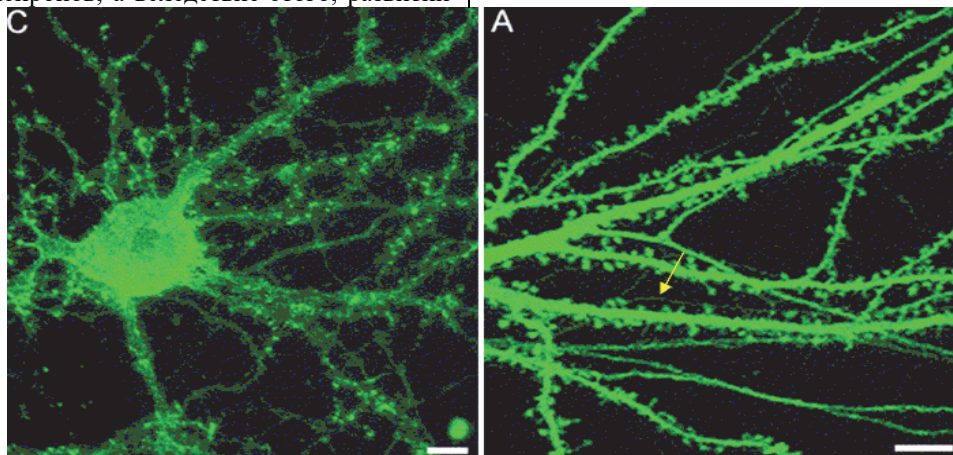


Рис.1. Нейрон человека.

При развитии плода в чреве матери и впервые 3-4 месяца после рождения, в мозгу ребенка образуется примерно 1 - 4 млн. синаптических связей в секунду. Если принять количество нейронов мозга после рождения равным примерно 50-100 млрд., то на каждом нейроне в этот период образуется $(2 - 4) \cdot 10^{-5}$ синаптических связей в секунду или 0,86 - 1,73 синаптических связей в сутки.

За 12 месяцев (включая внутриутробный период) на нейроне возникает 300 - 600 синаптических контактов. Это время наиболее важное, т.к. именно в этот период закладывается основа интеллектуальных способностей человека. Если в это время ребенок помещен в какую-либо языковую среду, то у него начинает формироваться базовое мышление на соответствующем языке.

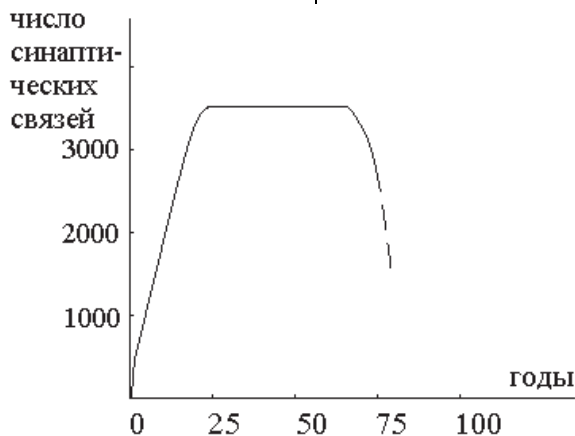


Рис. 2. Число синаптических связей на нейроне головного мозга человека.

На рис. 2 условно показано изменение числа синаптических связей на нейроне головного мозга человека в течение жизни.

Для нормальной скорости возникновения синаптических связей на нейронах мозга, на ребенка после рождения (по-видимому, и до) должен быть направлен мощный информационный поток (разноцветное зри-

тельное восприятие, разнообразные слуховые ощущения, тактильное материнское воздействие и т.д.). Если информационный поток снижен или ограничен, то не образуется оптимальное для когнитивного развития количество синаптических связей. На дендритах нейронов не образуется необходимое количество синаптических связей. Свободные от синаптических свя-

зей дендриты, или дендриты с недостаточным количеством синаптических связей (меньше ~ 300), обладают важной особенностью. Они начинают «втягиваться» обратно в тело нейрона и исчезать, поэтому ситуация становится необратимой.

Количество синаптических связей на нейронах мозга, определяющее уровень интеллектуальных способностей человека, пропорционально количеству дендритов, оставшихся у нейрона после завершения процесса втягивания части дендритов в тело нейрона. Предполагается, что за счет недостатка информационной нагрузки на мозг человека в раннем возрасте, обратно «втягивается» в тело нейрона в среднем до 50% дендритов. По-видимому, за счет этого, человечество имеет большой когнитивный резерв для своего развития. На ранних этапах развития вида *Homo* процент втягивающихся обратно дендритов был, очевидно, еще более высоким.

В норме человек достигает максимума умственных возможностей (не опыта) примерно в 25 лет, рис. 2. К этому времени практически стабилизируется число вновь образующихся шипиков, а, следовательно, и дендритов нейронов мозга.

Заполнение нейрона синаптическими связями до 3 – 4 тысяч штук происходит со средней скоростью 0,33 – 0,44 синаптических связей в сутки, что вдвое меньше начальной скорости. Причем на протяжении первых 25 лет жизни человека скорость образования синаптических связей падает от 0,86 – 1,73 синаптических связей в сутки практически до нуля.

Разум человека – самоподдерживающаяся мутация. Хотя *Homo sapiens* обычно относят к отдельному виду, который определяется его разумностью, это не совсем так. Как уже говорилось ранее, разум человека не обусловлен его видом.

У определенного вида приматов в геноме произошла мутация (антропогенез), связанная с возникновением большого количества свободных дендритов у нейронов мозга в раннем возрасте. Это, в конечном счете, привело к появлению *Homo sapiens*.

Произошедшая мутация самоподдерживающаяся и временная. Она реализуется за счет обучения человека в раннем возрасте. Если ребенок не обучается (ребенок в животной среде *Homo ferus*), то мутация не реализуется. Но это не означает, что данная особь будет относиться к другому виду, нежели обученный человек. Поэтому более правильное название нашего вида - Человек обучаемый (*Homo doctus*).

Возникает вопрос, почему на раннем этапе эволюции человека, сразу после появления первых мутантных особей, эта мутация не растворилась в популяции за счет скрещивания мутантных и немутантных особей? Ведь на первый взгляд никаких препятствий для

такого скрещивания в племени, где произошла мутация, не было. По-видимому, сразу же, после появления у праматери мутантных особей, т.е. первых людей – мужчины и женщины, они могли осознавать себя людьми, что могло стать препятствием для их скрещивания с окружающими немутантными особями, хотя, по-видимому, иногда подобное скрещивание происходило. Репродуктивное скрещивание между первыми мутантными разнополыми людьми было для них более комфортно, что могло быть связано с возникновением чувства любви. По-видимому, эволюционно обусловленное чувство любви было основным мотивом, ограничивающим скрещивание мутантных и не мутантных особей. Потомство же этих людей обладало значительными преимуществами перед окружающими соплеменниками, а именно перед человекообразными обезьянами.

Познание окружающей среды у первых людей было значительно более интенсивное, чем у их соплеменников – человекообразных обезьян. По-видимому, это зачастую приводило к конфликтным ситуациям, так как люди не воспринимали окружающих, как равных себе, и племя человекообразных обезьян изгнало людей из своей среды. Люди были вынуждены добывать себе пропитание самостоятельно, о чем сохранилась генетическая память у человечества.

В заключительный период жизни человека, примерно за 10 лет до его смерти, интенсифицируется обратный процесс – количество синаптических связей становится меньше за счет их расстыковки, рис. 2.

Установлено, что плотность синаптических связей в срезах коры головного мозга уменьшается с возрастом. В коре головного мозга человека к возрасту 90 лет исчезает примерно 20% синапсов.

Скорость элиминации синаптических связей определяет скорость уменьшения интеллектуальных и познавательных способностей человека. Этот процесс, по-видимому, является онтогенетически необратимым, но его можно замедлить. Замедление этого процесса определяется функциональной активностью, востребованностью имеющихся синаптических связей.

В многочисленных исследованиях показано, что к основным механизмам проявления пластичности относятся изменения функциональной активности синапсов, количества, протяженности и конфигурации их активных зон, числа шипиков дендритов и синапсов на них, формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом, длительное потенцирование или подавление, регулирующие эффективность синаптической передачи, изменение порога возбудимости потенциалзависимых мембранных каналов, компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях.

Например, при церебральной ишемии мозга происходит существенная реорганизация межнейрональных взаимоотношений, активация синаптогенеза и изменение эффективности функционирующих синапсов, а также наличие нейропластических изменений при церебральных повреждениях в виде увеличения плотности дендритов в корковых отделах, при повторных двигательных заданиях - в виде увеличения числа синапсов в моторной коре. Имеет значение и образование новых сосудов (ангиогенез).

В свою очередь функциональная активность синаптических связей определяется интенсивностью творческого труда человека. Заметим, что сохранение синаптических связей способствует сохранению определенного уровня регуляции органов человека, а это приводит в целом к его долголетию. Давно замечено, что люди творческих профессий, в частности ученые в среднем живут дольше, чем работники не квалифицированного физического труда.

Структурная реорганизация синапсов относится к тем формам пластичности, которые наиболее существенную роль играют в процессе онтогенетического развития мозга. Структурные изменения у взрослых были первоначально обнаружены при определенных видах нейропатологических нарушений. Однако структурные перестройки могут иметь отношение также и к долговременной пластичности, и к процессам обучения и памяти. Структурная реорганизация синапсов является сложным биохимическим процессом, который сопровождается переносом уже существующих и увеличением экспрессии вновь образованных белков. По сути, консолидация памяти (переход кратковременной памяти в долгосрочную) обусловлена химическими и структурными изменениями в соответствующих нервных образованиях.

Выводы:

1. Генетически обусловленная мутация заключается в большом количестве свободных дендритов у нейронов мозга в раннем возрасте.

2. При отсутствии на этих дендритах синаптических связей, или их недостатке, они исчезают, «втягиваясь» в тело нейрона, что определяет временность существования мутации. Образование достаточного количества синаптических связей возможно только при большом информационном потоке на человека на протяжении всей жизни.

3. Основополагающим направлением нейрорегуляции в будущем будет поддержание нейропластичности компенсаторных нейронных сетей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Волобуев А.Н., Пятин В.Ф., Романчук Н.П. Сохранение видов и эволюция когнитивных способностей человека / Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Том 19, №3. С.112 -124.
- [2] Пятин В.Ф., Романчук Н.П. Геронтологические и геронтологические аспекты нейропластичности головного мозга человека// Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. – Самара, 2017. С. 371-385.
- [3] Романчук Н.П., Пятин В.Ф., Волобуев А.Н. Нейропластичность: современные методы управления / Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Том 18, №9. С.92-94.
- [4] Романчук П.И., Волобуев А.Н., Сиротко И.И., Никитин О.Л. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара, 2013. 416с.
- [5] Романчук П.И., Никитин О.Л. Артериальная гипертония и активное долголетие: системный комплекс инноваций восстановительной медицины: научно-практическое пособие. Самара, 2010. 340 с.

NEUROPHYSIOLOGY OF AGING

Nikitin O.L., Pyatin V.F., Romanchuk N.P., Volobuev A.N., Sirotko I.I., Kurmaev D.P., Davidkin I.L.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Annotation. Modern cognitive neurophysiology of the person (the «cognitive brain») is a multidisciplinary collaboration and process control of active and cognitive human longevity.

Numerous contemporary studies are devoted to the ways of controlling neuroplasticity of the brain, which will help to develop more effective intervention strategies for recovery (rehabilitation), improvement of brain functions and management of age-related features of brain activity.

Increases of a brain neuroplasticity can help to formation of more effective intervention strategy for improvement of a brain function. Our results evidently show potential of a brain neuroplasticity improvement, and can give people unprecedented hope for personal expansion of the opportunities.

The human brain continuously changes throughout life. During the prenatal period, the development of structural changes dominates, such as neurogenesis and migration of neurons. At the same time, the dominant type of neuroplasticity in the adult brain is functional changes allowing the brain to adapt constantly to the external environment and health problems. The performance of many psychometric tasks changes during human aging, however, these changes reflect «the consequences of training in information processing, rather than the cognitive age-related decline». In future, the fundamental direction of neurorehabilitation will be the maintenance of neuroplasticity in compensatory neuronal networks.

Key words: cognitive neuroscience, cognitive health, neurovisualization, neuroplasticity, neurorehabilitation, chronomedicine.



REFERENCES

- [1] Volobuev A. N., Pyatin V. F., Romanchuk N. P. Reservation of species and human cognitive possibility/Journal of scientific articles "Health & education in the XXI century". 2017. Volume 19, No. 3. Pp. 112 -124.
- [2] Pyatin V.F., Romanchuk N.P. Gerontological and geriatric aspects of neuroplasticity of the human brain// Clinical and fundamental aspects of gerontology. – Samara, 2017. P.371-385.
- [3] Romanchuk N.P. Pyatin V.F., Volobuev A.N. Neuroplasticity: modern methods of management / Journal of scientific articles "Health & education in the XXI century". 2016. Volume 18, No. 9. P. 92-94.
- [4] Romanchuk P.I., Volobuev A.N., Sirotko I.I., Nikitin O.L. Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. 2013. 416p.
- [5] Romanchuk P. I., Nikitin O. L. Hypertension and active longevity: the innovation system complex of rehabilitation medicine: research and teaching edition. Samara, 2010. 340p.

