

Физиологический континуум пластичности и патологии нервной системы

Н. В. Гуляева^{✉1, 2}

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

² Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьева
Департамента здравоохранения города Москвы, 115419, Россия, г. Москва, ул. Донская, д. 43

Сведения об авторе

Гуляева Наталия Валерьевна,
SPIN-код: 4807-1036,
Scopus AuthorID: 35571299800,
ResearcherID: R-7959-2016,
ORCID: 0000-0002-5380-7954,
e-mail: nata_gul@ihna.ru

Для цитирования:

Гуляева, Н. В.
(2020) Физиологический
континуум пластичности
и патологии нервной системы.
Интегративная физиология,
т. 1, № 4, с. 294–302.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-
4-294-302

Получена 23 сентября 2020;
прошла рецензирование
20 октября 2020;
принята 28 октября 2020.

Финансирование:

Работа выполнена
при финансовой поддержке
РФФИ в рамках научного проекта
№ 19-015-00258.

Права: © Автор (2020).

Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В статье рассматривается концепция о континууме нейропластичности и нейропатологии с точки зрения интегративной физиологии. Общность и плеiotропность механизмов на молекулярном, синаптическом, клеточном и сетевом уровне ассоциирована с высокой адаптивной пластичностью отделов мозга (например, гиппокампа), ответственных за его интегративную функцию, в т. ч. обучение и память. Однако ценой высокой пластичности является селективная чувствительность этих структур к развитию патологических процессов. При этом, в зависимости от конкретной патологии, нейропластичность может снижаться (в результате гибели нейронов и снижения нейрогенеза, например, при нейродегенеративных заболеваниях) или повышаться (абerrантная пластичность при эпилептогенезе). Наряду с фундаментальным значением представления о континууме нейропластичности для понимания процессов, происходящих в мозге в норме и при патологии, концепция о континууме принципиально важна и с практической точки зрения, поскольку позволяет оценивать целесообразность вмешательства в конкретный процесс, вовлеченный как в патогенез заболевания мозга, так и в реализацию нормальной адаптивной пластичности.

Ключевые слова: интегративная физиология, мозг, нейропластичность, гиппокамп, молекулярные механизмы, патология.

Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system

N. V. Gulyaeva ^{1, 2}

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5a Butlerov Str., Moscow 117485, Russia

² Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, 43 Donskaya Str., Moscow 115419, Russia

Author

Natalia V. Gulyaeva,
SPIN: 4807-1036,
Scopus AuthorID: 35571299800,
ResearcherID: R-7959-2016,
ORCID: 0000-0002-5380-7954,
e-mail: nata_gul@ihna.ru

For citation:

Gulyaeva, N. V.
(2020) Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, pp. 294–302. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-294-302

Received 23 September 2020;
reviewed 20 October 2020;
accepted 28 October 2020.

Funding: The paper was supported by the Russian Foundation for Basic Research, Project No 19-015-00258.

Copyright: © The Author (2020).
Published by Herzen State Pedagogical University of Russia.
Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The paper explores the concept of neuroplasticity and neuropathology continuum from the perspective of integrative physiology. The commonality and pleiotropicity of the mechanisms at molecular, synaptic, cellular, and network levels is associated with high adaptive plasticity of brain regions involved in its integrative function, including learning and memory (e. g., the hippocampus). However, the price of high plasticity is the selective vulnerability of these structures to pathology. Depending on the pathology, neuroplasticity can decrease (as a result of neuronal death and neurogenesis decline, e.g. in neurodegenerative diseases) or increase (aberrant plasticity during epileptogenesis). Along with its fundamental significance for understanding processes in normal and pathological brain, the concept of neuroplasticity continuum is practically important since it allows to assess the rationale for interfering in a specific process involved in brain disease pathogenesis as well as its normal, adaptive plasticity.

Keywords: integrative physiology, brain, neuroplasticity, hippocampus, molecular mechanisms, pathology.

*Жизнь выше любой удачи в познании ремесла,
Поскольку она богаче названия и числа.
Жизнь выше паскудной страсти ее загонять в строк,
Как целое больше части, кипящей в своем соку.*
Д. Л. Быков. Блаженство (2014)

Введение.

Физиология как интегративная наука

Физиология представляет собой синтетическую область знаний, предметом которой является установление общих закономерностей функционирования и регуляции биологических систем разного уровня организации. Общебиологический и потенциально синтетический характер физиологии как фундаментального инструмента познания природы прослеживается и в ее названии (от греч. φύσις — природа и λόγος — знание, учение). Физиология включает в себя комплекс взаимосвязанных естественнонаучных дисциплин, которые, по сути, отражают все уровни и объекты исследования живого (жизнедеятельность целостного орга-

низма, функционирование отдельных систем и процессов, органов, клеток, клеточных структур, их развитие и взаимодействие с внешней средой). Используя для объяснения методы и понятия не только биологии, но и небиелогических дисциплин (физики, химии, математики, философии), физиология сама становится основой для других наук. Так, поскольку понимание закономерностей протекания физиологических процессов позволяет прогнозировать их изменения в различных условиях жизнедеятельности, появляется возможность при необходимости влиять на эти процессы, что делает физиологию базисом и философской платформой для общей биологии, медицины, ветеринарии, а также психологии, в условиях интеграции специализированных биологических дисциплин. При этом оценка изменения физиологических функций в различных ситуациях вызывает необходимость определения понятий нормы, отклонения от нормы и патологии. Иными словами, физиология является наукой

о закономерностях, пределах нормы жизненных процессов и болезненных отклонениях от нее.

Норма и патология как крайние точки единого континуума

В романе М. А. Степновой «Безбожный переулок» (2014) приводятся слова, сказанные когда-то Ипполитом Васильевичем Давыдовским (или приписываемые ему): «*Запомните, коллеги. Нет патологической физиологии. Есть патологические физиологи*»¹. Этой остроумной фразой выдающийся ученый выражал недоумение в связи с искусственным разделением единой физиологии на нормальную и патологическую. Действительно, развитие науки приводит к накоплению новых данных на всех уровнях организации живого, которые подтверждают неправомерность такого разделения единой, по сути, дисциплины, и при этом определение нормы зачастую оказывается едва ли не наиболее сложным вопросом. К сожалению, определения понятий биологической нормы, а также патологического состояния во многом остаются умозрительными и не применимыми универсально ко многим конкретным ситуациям. Подтверждением этому является, например, развитие концепции стресса и адаптации. Основоположник адаптологии в Советском Союзе, Ф. З. Меерсон, известный кардиолог и патофизиолог, пояснял свою концепцию адаптации в первую очередь на ярких примерах из наиболее близкой ему области (Меерсон 1973; 1981). В частности, гипертрофию левого желудочка, наблюдаемую как у больных гипертонической болезнью, так и у некоторых спортсменов, он объяснял компенсаторной физиологической долговременной адаптацией к соответствующим нагрузкам, но подразумевал, что на определенном этапе она уже не является нормой, хотя еще не является патологией. Отрицая (по нашему мнению, справедливо) используемый некоторыми учеными термин «патологическая адаптация», Ф. З. Меерсон ввел весьма полезное понятие «адаптация с высокой структурной ценой», подчеркивая структурный износ органа как цену за возможность необходимой для выживания адаптации (Меерсон 1986; Meerson et al. 1996). Несколько позже, не ссылаясь на концепцию Ф. З. Меерсона (видимо, в связи с недоступностью статей в советских журналах), Б. МакИвен сформулировал понятие аллостаза, используя сходную логику (McEwen, Stellar 1993;

McEwen 1998). Таким образом, очевидные примеры разнообразных адаптивных изменений на всех уровнях живого организма свидетельствуют о том, что физиологические состояния представляют собой континуум, в рамках которого, кроме весьма условных полюсов «нормы» и «патологии», реализуются состояния, которые ни к одному из вышеуказанных однозначно отнести нельзя. Это показывает, что от противопоставления предметов нормальной и патологической физиологии в парадигме «доктор Джекил/мистер Хайд» целесообразно перейти к анализу континуума «норма — патология». Неудивительно, что именно в тематиках, которые исследованы наиболее глубоко, можно видеть наличие такого континуума состояний. Чем менее исследован процесс, тем более простым и однонаправленным он представляется до того момента, как достигается критический объем объективных данных и появляется возможность увидеть множественность состояний. Норма и патология — крайние точки, между которыми не существует четкой границы, но имеется континуум состояний, который целесообразно рассматривать в рамках идеологии интегративной физиологии.

Континуум и общность механизмов нейропластичности и нейропатологии

Все вышесказанное особенно важно для исследования мозга. Существующая в рамках синтетической физиологии нейрофизиология посвящена исследованию нервной системы, а тесно связанная с нейрофизиологией физиология высшей нервной деятельности изучает высшие психические функции с использованием физиологических подходов. Одним из краеугольных понятий «нейробиологической» области физиологии является понятие пластичности, подразумевающее способность нервной системы к структурно-функциональной адаптации в условиях изменений среды (как внешней, так и внутренней среды организма), например к компенсаторным процессам при повреждении, а также к развитию и созреванию мозга при приобретении опыта. Принято считать, что нарушения нейропластичности ассоциированы с патологиями мозга (Mattson, Duan 1999). Необходимое для анализа клинических и экспериментальных данных разделение адаптивных изменений пластичности на структурную и функциональную адаптацию (Cohen et al. 2017) тем не менее представляется достаточно формальным по сути. Несомненно, в основе реализации любой функции заложена определенная

¹ Степнова, М. А. (2014) *Безбожный переулок*. М.: АСТ: Редакция Елены Шубиной, 384 с.

структура, однако не всегда структурные изменения очевидны и показаны. Например, если структурные изменения локализованы на уровне клеток, исследования, не предполагающие анализ на микроуровне, зачастую трактуют произошедшие пластические изменения как сугубо функциональные.

Определяя пластичность нервной системы (нейропластичность) как способность нервной системы изменять функционирование, обычно в ответ на внешний или внутренний стимул, П. А. Шварцкройн (Schwartzkroin 2001) подчеркивает в своем определении, что такие преобразования вызывают необходимость поведенческих изменений. При этом патологические состояния не обязательно ведут к снижению пластичности. При нейродегенеративных заболеваниях, связанных с дисфункцией и гибелью нейронов и, как правило, с параллельным подавлением нейрогенеза (болезнь Альцгеймера, другие типы деменции, болезнь Паркинсона), пластичность мозга действительно существенно снижается на разных уровнях (Mattson 1998). Однако эпилептогенез является прямым следствием усиленной, хотя и aberrантной пластичности (в т. ч. синаптического прунинга и спрутинга аксонов). Возникающая вследствие этого судорожная активность приводит к гибели нейронов и активации глии, которые, в свою очередь, стимулируют изменения структуры и функции нейронов, в том числе реорганизацию, которая направлена на компенсацию повреждения (Гуляева 2015; 2016; 2017). Традиционные представления о гибели нейронов при эпилептогенезе базировались на том, что потеря синаптического входа из гибнущего нейрона является критическим сигналом для индукции аксонального спрутинга и реорганизации синаптических сетей. Однако наиболее перспективной представляется гипотеза о том, что именно биохимические механизмы, вызывающие запрограммированную нейродегенерацию, а не сама по себе гибель нейронов, вызывают эпилептогенез (Cohen et al. 2017). Репрограммирование путей гибели нейронов (некроза, апоптоза, некроптоза, аутофагии, фагоцитоза, пироптоза) вносит существенный вклад в реализацию aberrантной пластичности, лежащей в основе эпилептогенеза (Dingledine et al. 2014). Ранее мы подробно проанализировали механизмы пластичности, которые лежат в основе перехода от эпилептогенеза (aberrантная суперпластичность) к резко ограниченной пластичности в период сформированной эпилепсии височной доли, сопровождающейся нейродегенерацией и склерозом гиппокампа (Гуляева 2017). Пла-

стичность и связанные с ней изменения возбудимости являются феноменами, демонстрирующими тесное переплетение пластичности и патологии (изменения пластичности вызывают патологические события и наоборот), и одним из рациональных объяснений этого является тот факт, что в основе пластичности и патологии лежат общие механизмы.

Ранее мы на основании результатов собственных исследований и данных литературы представили и обосновали концепцию об общности основных молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии на разных уровнях (Балабан, Гуляева 2006). Основным триггером для нашей концепции послужили работы Дж. МакИхерна и К. Шоу (McEachern, Shaw 1996; 1999) о модели континуума «пластичность — патология» на основании данных, полученных в основном при исследовании длительной потенциации в гиппокампе. Очевидно, что в основе модификаций синаптической пластичности в ответ на физиологические или патологические стимулы лежат молекулярные изменения (Mattson 1998, Gulyaeva 2017). Принципиальным методологическим подходом является четкое представление о дуализме (т. е. способности как работать в норме, так и обуславливать патологию), а еще точнее, **плейотропности** базовых молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона или принимающих участие в его повреждении и гибели. Основные молекулярные механизмы плейотропны в том смысле, что они опосредуют как нормальные функции нейрона, так и развитие патологических процессов (функциональные изменения, повреждение, гибель нейрона). Например, анализ данных литературы и результаты серии собственных исследований привели нас к выводу о том, что «апоптотические» каспазы в нервной системе взрослых млекопитающих выполняют функции, связанные с реализацией феноменов нейропластичности и не связанные с апоптозом и патологией (Gulyaeva 2003; Kudryashov et al. 2004; Kudryashova et al. 2009; Stepanichev et al. 2005; Yakovlev, Gulyaeva 2011). Таким образом, протеаза, позиционированная сотнями авторов как «палач клетки» на основании ее участия в апоптотической гибели нейронов, необходима в первую очередь для реализации нормальной пластичности, включая развитие мозга, обучение и память.

Достижения функциональной нейробиологии и молекулярной биологии убедительно свидетельствуют об общности основных молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии (Балабан, Гуляева 2006). Иногда

проведение сигналов о выживании, изменении функционирования или гибели клетки реализуется по общему пути, а дивергенция происходит лишь в конце нейрохимического каскада. В других случаях один и тот же фактор может запускать разные механизмы сигналинга. Концепция об общности молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии логично укладывается в представление о том, что в организме, как правило, **не заложено специальных механизмов**, реализующих патологию. Видимо, патологические изменения развиваются в результате нарушения «нормальных» механизмов, а изменения, как правило, заключаются в том, что функционирующие в норме механизмы реализуются с иным субстратом (про плейотропные ферменты упомянем ниже), в иной степени, в иной период, в иных клеточных или внеклеточных компартментах.

Плейотропные ферменты как ключевые компоненты континуума «нейропластичность/патология»

Во многих случаях переключение «норма — патология» определяется конкретными субстратами ключевых плейотропных (или «полисубстратных») ферментов: протеаз, протеинкиназ, протеинфосфатаз и др. (Gulyaeva 2003; Jaworski et al. 2019). По-видимому, именно в этом и состоит физиологический смысл низкой субстратной специфичности ключевых протеаз и протеинкиназ, который до сих пор не был в должной степени осмыслен теоретически. Нам представляется, что существование континуума функциональных состояний в существенной мере основано на функционировании таких плейотропных ферментов — переключателей путей сигнальной трансдукции за счет использования различных альтернативных субстратов. При этом даже если действующая молекула влияет абсолютно специфично на одну мишень (что само по себе представляется маловероятным), связи и взаимодействия этой мишени обеспечат изменения различных процессов на разных уровнях, вплоть до изменений нескольких, зачастую явно не связанных между собой фенотипических признаков. По сути, это и есть интегративная физиология, парадигма, в которой предусмотрены связи и взаимодействия на всех уровнях, от молекул, клеточных структур и клеток до целого организма.

Наряду с фундаментальным значением такого представления для понимания процессов, происходящих в мозге в норме и при патологии, эта концепция принципиально важна и с прак-

тической точки зрения. Представление о континууме пластичности и плейотропности молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона или принимающих участие в его повреждении и гибели, дает в руки исследователя методологию для выявления звена, с которого начинаются патологические процессы. Это звено — потенциальная мишень для разработки научно обоснованных подходов к коррекции конкретных заболеваний (Балабан, Гуляева 2006). Неудачи в разработке «патогенетически направленных» подходов к терапии заболеваний нервной системы (в том числе инсульта, деменции, психических нарушений) связаны, в частности, с игнорированием общности молекулярных механизмов, лежащих в основе как нормального функционирования мозга, так и развития нейропатологии, что приводит к вмешательству именно в эти общие механизмы (блокада NMDA-рецепторов, ингибирование так называемых «апоптотических» протеаз и др.).

Единство и баланс нейропластичности и нейропатологии

Итак, нет сомнений в том, что нормальная нейропластичность и нейропатологии являются полярными точками в едином континууме согласованных и взаимоорганизованных клеточных механизмов, развившихся в результате эволюции и лежащих в основе сложной центральной нервной системы млекопитающих (Schwartzkroin 2001). Нормальная пластичность — сбалансированное состояние, требующее хорошо отрегулированного взаимодействия между механизмами возбуждения и торможения. На примере такого патологического состояния, как судорожная активность, видно, что этот баланс нарушен, несмотря на активно происходящие процессы пластичности. Почему же эволюция создала такую, на первый взгляд, нестабильную систему, дисфункция которой подвергает организм существенному риску? Подробный ответ на этот вопрос предполагает выходящее за рамки данной статьи обсуждение того, на каких принципах создана и как устроена центральная нервная система, главной функцией которой, по сути, и является оптимизация индивидуальной нейропластичности. В результате эволюции отточена нервная система, которая может быстро отвечать на различные внешние события и ситуации, способна обучаться и решать комплексные задачи в ответ на разнообразные вызовы, формировать новое поведение в ответ на изменяющуюся окружающую

щую среду, действуя вместе с другими системами организма, в первую очередь иммунной, и обеспечивать согласованное функционирование всех вовлеченных систем. Такая оптимизация пластических нейронных процессов и способность нейронных сетей к реорганизации имеет свою цену, и эта цена — внутренняя лабильность задействованных процессов. Чем выше потенциал пластичности, тем больше опасность нарушения регуляции процессов в системе, вплоть до ее полного отказа. Центральная нервная система отражает «компромиссный» дизайн, внутри которого есть разные субкомпоненты. Стабильные компоненты этой системы действительно устойчивы, но зато относительно не пластичны (например, основные вегетативные функции), в то время как другие легко модифицируемые компоненты демонстрируют выраженные пластические возможности (Schwartzkroin 2001). Именно к последним относятся «высшие функции мозга» и те области мозга, которые наиболее вовлечены в нормальную пластичность и подвержены наибольшим рискам развития патологии. По сути, это внутреннее единство и противоречие тесной связи между нормальной и патологической пластичностью является предметом не только интегративной физиологии, но и нейрофилософии.

Чувствительность к повреждению как обратная сторона высокой пластичности (на примере гиппокампа)

Ярким примером высокопластичного региона мозга, который ассоциирован как с когнитивной функцией, так и с эмоциями, является гиппокамп. Гиппокамп вовлечен в переработку когнитивной и эмоциональной информации, и эти различные функции топографически распределены вдоль дорсо-вентральной (септо-темпоральной) оси. С определенной степенью упрощения можно сказать, что дорсальный гиппокамп (септальная часть) в основном реализует когнитивную функцию (обучение, память), а вентральный гиппокамп (темпоральная часть) участвует в регуляции эмоций и форм поведения, связанных с тревожностью (Gulyaeva 2015). Гиппокамп является селективно чувствительным к действию стрессорных факторов различной природы и развитию нейровоспаления (Piskunov et al. 2016). Ранее мы обосновали гипотезу о дистантном повреждении гиппокампа как ключевом звене патогенеза когнитивных и психических расстройств в результате фокальных поражений мозга. В соответствии с этой гипотезой избыток кортикостероидов, секретиро-

ванных в кровь после фокального поражения мозга, особенно у индивидов с аномальным стрессорным ответом в связи с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, взаимодействует с кортикостероидными рецепторами гиппокампа и изменяет гиппокампальную пластичность, индуцируя сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление и последующие события, включая нарушения нейрогенеза (Gulyaeva 2019a; 2019b). Эти изменения способны вызывать модификации нейропластичности, как адаптивные, так и по «нейродегенеративному» или «эпилептическому» сценарию.

Анализируя свойства регионов, специализированных к формированию обучения/памяти (т. е. высшей формы пластичности), гиппокампа и неокортекса, Шварцкройн (Schwartzkroin 2001) рассматривает свойства этих областей мозга, которые реализуют как нормальную пластичность, так и эпилептогенность, отмечая их ламинарную организацию, а также рекуррентную аксональную коннективность, затрагивающую сети, как возбуждающие, так и тормозные. Высокая пластичность и склонность к судорожной активности характерны также для развивающейся нервной системы. Клеточные элементы и молекулы, формирующие нормальную пластичность (нейромедиаторы, каналы, рецепторы, вторичные посредники, внутриклеточный кальций, трофические факторы, цитокины и пр.), задействованы в эпилептогенезе, хотя они являются основой для модификаций структуры и функции, связанных как с нормальным, так и с эпилептическим мозгом. И это неудивительно. Поскольку пластичность является основой, ядром функции мозга, в ее формировании участвуют все без исключения многоуровневые процессы, и практически невозможно вычленить специфические для нормальной пластичности механизмы, отличные от задействованных в развитии патологий.

Э. Дж. Коэн и соавторы (Cohen et al. 2017) проанализировали существующие концепции нейропластичности и их значение для понимания ремоделирования нейронных сетей в различных патологических контекстах, предложив концепцию болезней пластичности (concept of plasticity diseases). В статье подробно рассматриваются функциональная пластичность (пластичность по Хеббу, гомеостатическая синаптическая пластичность), структурная пластичность (зависимые от активности формирование и элиминация синапсов, нейрогенез), ремоделирование сетей, клеточная пластичность на уровне возбуждающих нейронов, интерней-

ронов и глии, а также сетевые изменения за счет активации молчащих синапсов и синаптогенеза.

Заключение. Найти точку невозврата

Процессы пластичности на молекулярном, синаптическом, клеточном и сетевом уровнях образуют сложную пирамиду взаимосвязанных как вертикально, так и горизонтально механизмов (Гуляева 2016). Очевидно, что все модели нейропластичности упрощают реальность, поскольку при анализе сложных систем, таких как ЦНС, не удастся обойтись без редуccionистского подхода. По мнению Э. Дж. Коэна и соавторов (2017), анализируя патологические аспекты пластичности, зачастую более разумно рассматривать болезни пластичности *per se*, а не просто дезадаптационные изменения. Такая патология является результатом aberrантных путей и компонентов пластичности. Предложена модель «дезадаптивной пластичности» как

состояния, отличного от болезни пластичности. Преимущество такой интерпретации, по мнению автора, состоит в том, что разработка терапевтических подходов может осуществляться с учетом конкретных механизмов aberrантной пластичности (Cohen et al. 2017). Обсуждая вопрос о континууме пластичности и патологии (Балабан, Гуляева 2006), мы констатировали, что самое главное до сих пор неясно: в какой момент и каким образом общий для нормы и патологии процесс необратимо переключается на реализацию патологии и гибели нейрона. В общем случае и при абсолютном большинстве патологий мозга это остается неясным до сих пор, и ни одна из предложенных разными авторами моделей пока не смогла решить эту проблему. Однако именно выявление такого механизма переключения может дать возможность управлять течением патологических изменений пластичности и даже предотвратить «запрограммированную» дисфункцию и гибель нейронов.

Литература

- Балабан, П. М., Гуляева, Н. В. (2006) Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 92, № 2, с. 145–152.
- Гуляева, Н. В. (2015) Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности эпилепсии и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 115, № 12, с. 148–153. DOI: 10.17116/jnevro2015115112148-153
- Гуляева, Н. В. (2016) Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 116, № 11, с. 157–162. DOI: 10.17116/jnevro2016116111157-162
- Гуляева, Н. В. (2017) Стадийность изменений нейропластичности при эпилептогенезе на примере височной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 117, № 9, с. 10–16. DOI: 10.17116/jnevro20171179210-16
- Меерсон, Ф. З. (1973) *Общий механизм адаптации и профилактики*. М.: Наука, 360 с.
- Меерсон, Ф. З. (1981) *Адаптация, стресс и профилактика*. М.: Наука, 278 с.
- Меерсон, Ф. З. (1986) О «цене» адаптации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, № 3, с. 9–19.
- Cohen, E. J., Quarta, E., Bravi, R. et al. (2017) Neural plasticity and network remodeling: From concepts to pathology. *Neuroscience*, vol. 344, pp. 326–345. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.048
- Dingledine, R., Varvel, N. H., Dudek, F. E. (2014) When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? In: H. Scharfman, P. Buckmaster (eds.). *Issues in clinical epileptology: A view from the bench*. Dordrecht: Springer, pp. 109–122. (Advances in experimental medicine and biology. Vol. 813). DOI: 10.1007/978-94-017-8914-1_9
- Gulyaeva, N. V. (2003) Non-apoptotic functions of caspase-3 in nervous tissue. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 68, no. 11, pp. 1171–1180. DOI: 10.1023/b:biry.0000009130.62944.35
- Gulyaeva, N. V. (2015) Ventral hippocampus, stress and psychopathology: Translational implications. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 2, pp. 85–94. DOI: 10.1134/S1819712415020075
- Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 3, pp. 237–242. DOI: 10.1134/S0006297917030014
- Gulyaeva, N. V. (2019a) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: The price of stress response. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1306–1328. DOI: 10.1134/S0006297919110087
- Gulyaeva, N. V. (2019b) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochemical Research*, vol. 44, no. 6, pp. 1306–1322. DOI: 10.1007/s11064-018-2662-0
- Jaworski, T., Banach-Kasper, E., Gralac, K. (2019) GSK-3 β at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration. *Neural Plasticity*, vol. 2019, article 4209475. DOI: 10.1155/2019/4209475

- Kudryashov, I. E., Yakovlev, A. A., Kudryashova, I. V., Gulyaeva, N. V. (2004) Inhibition of caspase-3 blocks long-term potentiation in hippocampal slices. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 34, no. 9, pp. 877–880. DOI: 10.1023/b:neab.0000042571.86110.28
- Kudryashov, I. V., Stepanichev, M. Yu., Gulyaeva, N. V. (2009) Natural activation of caspase-3 is required for the development of operant behavior in postnatal ontogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no. 1, pp. 65–72. DOI: 10.1007/s11055-008-9097-z
- Mattson, M. P. (1998) Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum: Emerging roles of the transcription factor NF κ B. *International Review of Neurobiology*, vol. 42, pp. 103–168. DOI: 10.1016/s0074-7742(08)60609-1
- Mattson, M. P., Duan, W. (1999) “Apoptotic” biochemical cascades in synaptic compartments: Roles in adaptive plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 152–166. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19991001)58:1<152::AID-JNR15>3.0.CO;2-V
- McEachern, J. C., Shaw, C. A. (1996) An alternative to the LTP orthodoxy: A plasticity-pathology continuum model. *Brain Research Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 51–92. DOI: 10.1016/0165-0173(96)00006-9
- McEachern, J. C., Shaw, C. A. (1999) The plasticity-pathology continuum: Defining a role for the LTP phenomenon. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 42–61.
- McEwen, B. S. (1998) Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 840, no. 1, pp. 33–44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
- McEwen, B. S., Stellar, E. (1993) Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 18, pp. 2093–2101.
- Meerson, F. Z., Pshennikova, M. G., Malyshev, I. Yu. (1996) Adaptive defense of the organism. Architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 793, no. 1, pp. 371–385. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33529.x
- Piskunov, A., Stepanichev, M., Tishkina, A. et al. (2016) Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus. *Metabolic Brain Disease*, vol. 31, no. 2, pp. 445–454. DOI: 10.1007/s11011-015-9785-7
- Schwartzkroin, P. A. (2001) Mechanisms of brain plasticity: From normal brain function to pathology. *International Review of Neurobiology*, vol. 45, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.1016/s0074-7742(01)45004-5
- Stepanichev, M. Yu., Kudryashova, I. V., Yakovlev, A. A. et al. (2005) Central administration of a caspase inhibitor impairs shuttle-box performance in rats. *Neuroscience*, vol. 136, no. 2, pp. 579–591. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.010
- Yakovlev, A. A., Gulyaeva, N. V. (2011) Pleiotropic functions of brain proteinases: Methodological considerations and search for caspase substrates. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 76, no. 10, article 1079. DOI: 10.1134/S0006297911100014

References

- Balaban, P. M., Gulyaeva, N. V. (2006) Obschchnost' molekulyarnykh mekhanizmov neiroplastichnosti i neiropatologii: integrativnyi podkhod [Commonality of molecular mechanisms of neuroplasticity and neuropathology: Integrative approach]. *Rossiyskiy Fiziologicheskij Zhurnal imeni I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 92, no. 2, pp. 145–152. (In Russian).
- Cohen, E. J., Quarta, E., Bravi, R. et al. (2017) Neural plasticity and network remodeling: From concepts to pathology. *Neuroscience*, vol. 344, pp. 326–345. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.048 (In English)
- Dingledine, R., Varvel, N. H., Dudek, F. E. (2014) When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? In: H. Scharfman, P. Buckmaster (eds.). *Issues in clinical epileptology: A view from the bench*. Dordrecht: Springer, pp. 109–122. (Advances in experimental medicine and biology. Vol. 813). DOI: 10.1007/978-94-017-8914-1_9 (In English)
- Gulyaeva, N. V. (2003) Non-apoptotic functions of caspase-3 in nervous tissue. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 68, no. 11, pp. 1171–1180. DOI: 10.1023/b:biry.0000009130.62944.35 (In English)
- Gulyaeva, N. V. (2015) Ventral hippocampus, stress and psychopathology: Translational implications. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 2, pp. 85–94. DOI: 10.1134/S1819712415020075 (In English)
- Gulyaeva, N. V. (2015) Neiroplastichnost' i epilepsiya: sovremennyye kontseptsii i mekhanizmy komorbidnosti epilepsii i depressii [Neuronal plasticity and epilepsy: Modern concepts and mechanisms of epilepsy and depression comorbidity]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 115, no. 12, pp. 148–153. DOI: 10.17116/jnevro2015115112148-153 (In Russian)
- Gulyaeva, N. V. (2016) Plastichnost' mozga i konnektopatii: mekhanizmy komorbidnosti nevrologicheskikh zabozevanij i depressii [Cerebral plasticity and connectopathies: Mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 116, no. 11, pp. 157–162. DOI: 10.17116/jnevro2016116111157-162 (In Russian)
- Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 3, pp. 237–242. DOI: 10.1134/S0006297917030014 (In English)

- Gulyaeva, N. V. (2017) Stadijnost' izmenenij neiroplastichnosti pri epileptogeneze na primere visochnoj epilepsii [Staging of neuroplasticity alterations during epileptogenesis (temporal lobe epilepsy as an example)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 117, no. 9, pp. 10–16. DOI: 10.17116/jneuro20171179210-16 (In Russian)
- Gulyaeva, N. V. (2019a) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: The price of stress response. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1306–1328. DOI: 10.1134/S0006297919110087 (In English)
- Gulyaeva, N. V. (2019b) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochemical Research*, vol. 44, no. 6, pp. 1306–1322. DOI: 10.1007/s11064-018-2662-0 (In English)
- Jaworski, T., Banach-Kasper, E., Gralec, K. (2019) GSK-3 β at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration. *Neural Plasticity*, vol. 2019, article 4209475. DOI: 10.1155/2019/4209475 (In English)
- Kudryashov, I. E., Yakovlev, A. A., Kudryashova, I. V., Gulyaeva, N. V. (2004) Inhibition of caspase-3 blocks long-term potentiation in hippocampal slices. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 34, no. 9, pp. 877–880. DOI: 10.1023/b:neab.0000042571.86110.28 (In English)
- Kudryashova, I. V., Stepanichev, M. Yu., Gulyaeva, N. V. (2009) Natural activation of caspase-3 is required for the development of operant behavior in postnatal ontogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no. 1, pp. 65–72. DOI: 10.1007/s11055-008-9097-z (In English)
- Mattson, M. P. (1998) Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum: Emerging roles of the transcription factor NF κ B. *International Review of Neurobiology*, vol. 42, pp. 103–168. DOI: 10.1016/s0074-7742(08)60609-1 (In English)
- Mattson, M. P., Duan, W. (1999) “Apoptotic” biochemical cascades in synaptic compartments: Roles in adaptive plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 152–166. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19991001)58:1<152::AID-JNR15>3.0.CO;2-V (In English)
- McEachern, J. C., Shaw, C. A. (1996) An alternative to the LTP orthodoxy: A plasticity-pathology continuum model. *Brain Research Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 51–92. DOI: 10.1016/0165-0173(96)00006-9 (In English)
- McEachern, J. C., Shaw, C. A. (1999) The plasticity-pathology continuum: Defining a role for the LTP phenomenon. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 42–61. (In English)
- McEwen, B. S. (1998) Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 840, no. 1, pp. 33–44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x (In English)
- McEwen, B. S., Stellar, E. (1993) Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 18, pp. 2093–2101. (In English)
- Meerson, F. Z. (1973) *Obshchii mekhanizm adaptatsii i profilaktiki [The general mechanism of adaptation and prophylaxis]*. Moscow: Nauka Publ., 360 p. (In Russian)
- Meerson, F. Z. (1981) *Adaptatsiya, stress i profilaktika [Adaptation, stress, and prophylaxis]*. Moscow: Nauka Publ., 278 p. (In Russian)
- Meerson, F. Z. (1986) O “tsene” adaptatsii [The “cost” of adaptation]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya — Pathological Physiology and Experimental Therapy*, no. 3, pp. 9–19. (In Russian)
- Meerson, F. Z., Pshennikova, M. G., Malyshev, I. Yu. (1996) Adaptive defense of the organism. Architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 793, no. 1, pp. 371–385. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33529.x (In English)
- Piskunov, A., Stepanichev, M., Tishkina, A. et al. (2016) Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus. *Metabolic Brain Disease*, vol. 31, no. 2, pp. 445–454. DOI: 10.1007/s11011-015-9785-7 (In English)
- Schwartzkroin, P. A. (2001) Mechanisms of brain plasticity: From normal brain function to pathology. *International Review of Neurobiology*, vol. 45, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.1016/s0074-7742(01)45004-5 (In English)
- Stepanichev, M. Yu., Kudryashova, I. V., Yakovlev, A. A. et al. (2005) Central administration of a caspase inhibitor impairs shuttle-box performance in rats. *Neuroscience*, vol. 136, no. 2, pp. 579–591. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.010 (In English)
- Yakovlev, A. A., Gulyaeva, N. V. (2011) Pleiotropic functions of brain proteinases: Methodological considerations and search for caspase substrates. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 76, no. 10, article 1079. DOI: 10.1134/S0006297911100014 (In English)