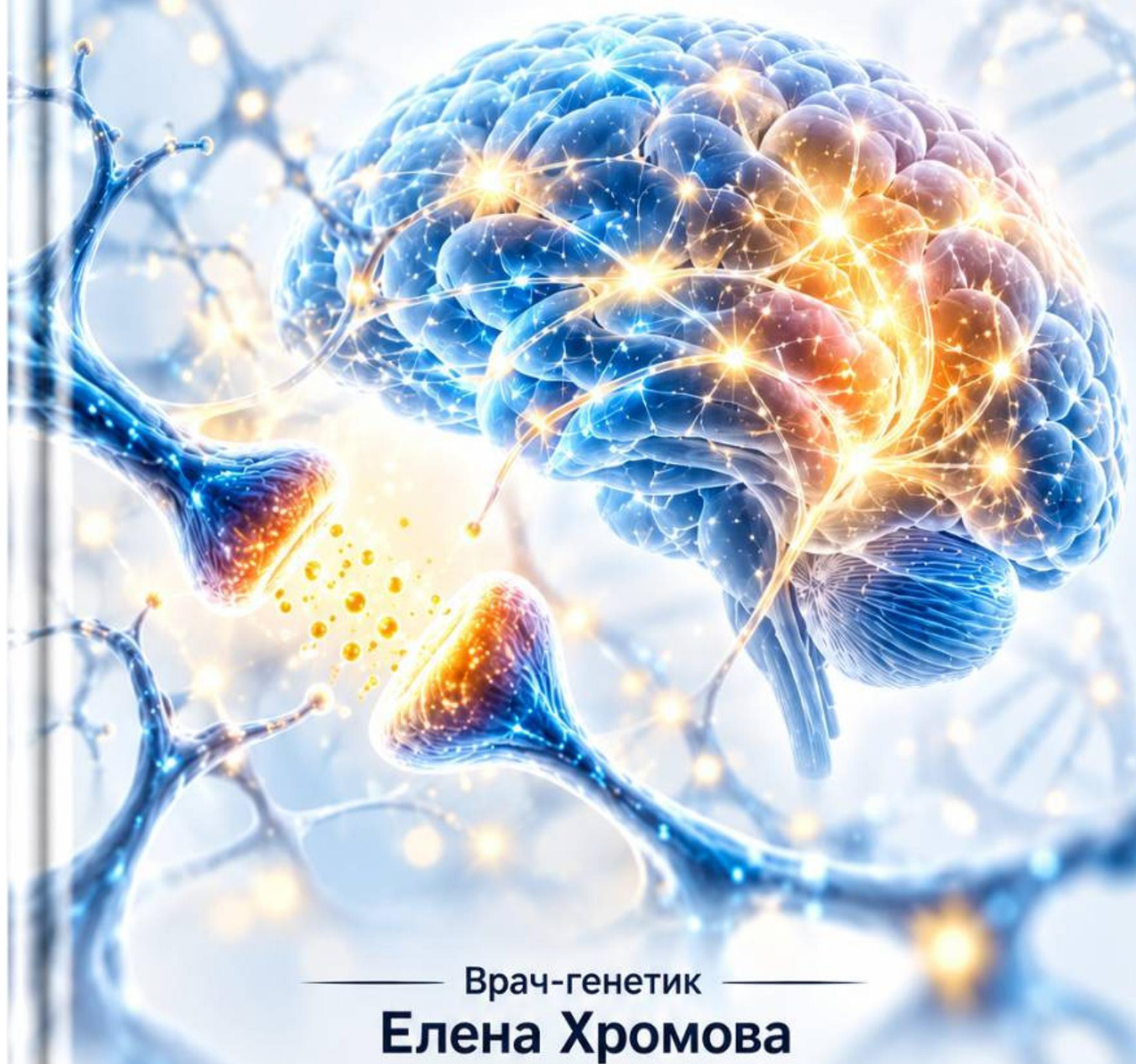


ГЕН НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Как защитить мозг
от снижения памяти и деменции



Врач-генетик

Елена Хромова

Елена Хромова

**Ген нейропластичности.
Как защитить мозг от
снижения памяти и деменции**

«Автор»

2026

Хромова Е.

Ген нейропластичности. Как защитить мозг от снижения памяти и деменции / Е. Хромова — «Автор», 2026

Забываете имена и слова, стало сложнее сосредоточиться и запоминать новую информацию? После стресса или болезни появляется «туман» в голове? А мысли о возрастном снижении памяти и деменции вызывают тревогу? Память зависит от способности мозга изменяться, создавать и укреплять связи. Этот процесс называется нейропластичностью. Важную роль в нём играет BDNF — белок, связанный с обучением, памятью и восстановлением нервной системы. В этой книге вы узнаете... Как нейропластичность влияет на память и обучение. Как ген BDNF и другие гены, связанные с нейропластичностью, влияют на работу мозга, память и способность к обучению. Почему стресс, плохой сон, воспаление и последствия инфекций могут отражаться на памяти. Что влияет на возрастные изменения мозга и когнитивное снижение. Как поддерживать нейропластичность с помощью сна, питания, движения, обучения и образа жизни. Книга поможет лучше понять работу памяти и начать заботиться о мозге задолго до выраженных нарушений.

© Хромова Е., 2026

© Автор, 2026

Содержание

Дисклеймер	5
Введение. Почему мозг начинает забывать	6
10 мифов о нейропластичности	10
Раздел I. Что такое нейропластичность	14
Глава 1. История нейропластичности. Как учёные открыли способность мозга меняться	15
Глава 2. Нейропластичность и нейрогенез: как меняется мозг	23
Глава 3. BDNF — молекула нейропластичности	31
Раздел II. Гены нейропластичности: BDNF и генетическая сеть	37
Глава 4. BDNF — главный ген нейропластичности	39
Глава 5. BDNF не один: гены нейропластической сети	43
Глава 6. APOE: наследственный риск болезни Альцгеймера	51
Конец ознакомительного фрагмента.	56

Ген нейропластичности. Как защитить МОЗГ ОТ снижения памяти и деменции

Дисклеймер

Это научно-популярная книга о нейропластичности, памяти и когнитивном здоровье. Она носит образовательный характер, медицинским руководством, средством диагностики или лечения служить не может и консультацию врача не заменяет.

Если у вас или у близкого человека уже установлен диагноз (деменция, болезнь Альцгеймера, последствия инсульта или другое неврологическое заболевание), это зона работы врача и профильных специалистов. Книга диагнозов не ставит и не лечит, она лишь помогает увидеть общую картину. При тревожных сигналах, таких как резкое ухудшение памяти, спутанность сознания или признаки инсульта, не откладывайте обращение к врачу.

Любые изменения в питании, приёме добавок и лекарств, режиме сна и нагрузок согласовывайте с врачом, особенно при хронических заболеваниях, беременности и в детском возрасте. Упоминание нутрицевтиков и лекарств носит справочный характер и назначением не служит. Генетические особенности описывают лишь предрасположенность.

Автор и издатель не несут ответственности за последствия самостоятельного применения изложенной информации без профессионального сопровождения. Дополнительные материалы автора доступны под именем dr.hromosoma.

Введение. Почему мозг начинает забывать

В последние годы тема памяти и когнитивного здоровья стала занимать всё больше места в моей врачебной практике. Люди начали чаще интересоваться тем, почему с возрастом меняется работа мозга, можно ли заранее оценить риск деменции и существуют ли способы сохранить память на долгие годы. Особенно часто такие вопросы возникают у тех, кто уже столкнулся с возрастными изменениями у своих родителей или знает о случаях деменции в семье.

Страх потерять память вполне понятен. Ведь вместе с ней человек рискует утратить гораздо больше, чем способность запоминать новую информацию. Воспоминания связывают нас с прожитой жизнью. Благодаря им мы узнаём близких, сохраняем свой опыт и продолжаем ощущать себя теми, кем были вчера. Поэтому перспектива однажды перестать узнавать собственных детей или забыть важные события своей жизни пугает гораздо сильнее обычных возрастных изменений.

При этом беспокойство о состоянии мозга давно вышло за пределы пожилого возраста. Всё чаще с трудностями концентрации внимания сталкиваются люди, которые продолжают активно работать и вести привычный образ жизни. Кто-то замечает, что стал медленнее обрабатывать информацию. Кому-то сложнее осваивать новое, хотя раньше обучение давалось легко. Такие изменения могут возникать по самым разным причинам, но они заставляют задуматься о том, насколько устойчив наш мозг к нагрузкам и почему его возможности со временем меняются.

Особенно остро эти вопросы встали после **пандемии COVID-19**.

До пандемии ухудшение памяти многие привычно связывали прежде всего со старением. Коронавирусная инфекция заставила посмотреть на проблему шире. Оказалось, что заметные когнитивные нарушения могут возникать и у относительно молодых людей, причём иногда после перенесённого заболевания, которое первоначально казалось лёгким [1].

Врачи начали всё чаще слышать от пациентов описания необычного состояния: человеку трудно удерживать внимание, привычные мысли требуют усилий, а интеллектуальная работа быстро вызывает утомление. Некоторым становилось сложно читать длинные тексты или поддерживать разговор, в котором нужно одновременно следить за несколькими мыслями. Именно такие ощущения пациенты часто называют **«мозговым туманом»**.

Поначалу многое оставалось непонятным. Почему после респираторной инфекции у части людей возникают продолжительные когнитивные нарушения? Как долго они могут сохраняться? И что происходит в нервной системе, когда человек физически уже выздоровел, а прежняя работоспособность так и не вернулась?

Постепенно стали появляться крупные исследования, позволившие оценить масштаб проблемы. В 2022 году журнал *Nature Medicine* опубликовал результаты наблюдения за более чем 150 тысячами человек, перенёсших COVID-19. В течение последующего года исследователи обнаружили повышенную частоту ряда неврологических нарушений по сравнению с контрольными группами. Среди них были расстройства памяти и другие когнитивные проблемы. Повышенный риск некоторых нейродегенеративных диагнозов также привлёк внимание учёных [2].

Позднее появились результаты более продолжительных наблюдений. Стало понятно, что у части переболевших последствия инфекции могут сохраняться годами. Наряду с когнитивными жалобами исследователи изучают тревожные и депрессивные симптомы, которые встречаются при длительном постковидном синдроме [3].

Всё это изменило представления о последствиях массовых инфекций. Сегодня исследователей интересует уже более отдалённая перспектива. Если перенесённая инфекция способна вызывать продолжительные изменения в работе нервной системы, могут ли эти измене-

ния повлиять на её состояние через десять или пятнадцать лет? И существует ли вероятность, что у людей с определённой предрасположенностью нейродегенеративные процессы начнут развиваться раньше?

Ответов пока меньше, чем вопросов. Для оценки столь отдалённых последствий необходимы десятилетия наблюдений. Но сама постановка проблемы имеет огромное значение для профилактической медицины.

Тем более что распространённость деменции растёт и без учёта возможных долгосрочных последствий пандемии.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году в мире насчитывалось около **57 миллионов человек с деменцией**. Согласно прогнозу, опубликованному в *The Lancet Public Health*, к 2050 году их число может превысить **150 миллионов**. Основной причиной такого роста исследователи называют увеличение продолжительности жизни и старение населения [4][5].

Человечество живёт всё дольше, и теперь перед медициной возникает новая задача: помочь людям сохранить когнитивные способности на протяжении этих дополнительных лет.

Но почему одним это удаётся значительно лучше, чем другим?

Ведь даже среди людей одного возраста различия могут быть огромными. Кто-то и после семидесяти продолжает успешно осваивать новые навыки. Другому заметные трудности с памятью начинают мешать значительно раньше. Конечно, имеет значение состояние здоровья, но одинаковые внешние обстоятельства тоже способны по-разному отражаться на работе мозга.

Чтобы разобраться в этих различиях, нужно обратиться к одному из самых интересных свойств нервной системы — её способности изменяться.

Долгое время считалось, что после завершения развития мозг постепенно утрачивает свои возможности. Сегодня мы знаем, что на протяжении всей жизни в нём продолжаются процессы перестройки. Под влиянием опыта изменяются связи между нервными клетками. Обучение помогает закреплять новые способы обработки информации, а после повреждений сохранившиеся нейронные сети иногда способны частично компенсировать утраченные функции.

Эта способность называется **нейропластичностью**.

Именно благодаря ей человек может учиться во взрослом возрасте, приобретать новые навыки и приспосабливаться к изменяющимся условиям. Для сохранения когнитивного здоровья нейропластичность имеет огромное значение, поскольку позволяет нервной системе продолжать адаптироваться даже на фоне возрастных изменений.

Но от чего зависит сама способность мозга к перестройке? Почему в одних условиях новые связи формируются и укрепляются успешнее, а в других эти процессы нарушаются?

На этом этапе разговор о памяти приводит нас к молекулярной биологии.

Как генетика, меня особенно интересует связь между наследственными особенностями и процессами, которые происходят в нервной системе на протяжении жизни. И среди генов, участвующих в нейропластичности, особое место занимает **BDNF**.

BDNF — сокращение от *brain-derived neurotrophic factor*, нейротрофического фактора мозга. Это белок, который участвует в поддержании жизнедеятельности нейронов и регулирует важные механизмы синаптической пластичности. Благодаря его действию нервные клетки способны изменять силу связей между собой, а новый опыт получает биологическую основу для закрепления [6].

Представьте мозг в виде огромного сада. Нейроны напоминают растения, ветви которых постепенно переплетаются, образуя сложную сеть. Одни ветви растут навстречу друг другу, другие теряют прежнее значение. Чтобы сад продолжал развиваться, растениям необходимы подходящие условия и вещества, поддерживающие их рост.

BDNF можно представить как один из важнейших факторов, от которых зависит состояние этого сада. Он помогает нейронам поддерживать связи и участвует в процессах, благодаря которым нервная система приспосабливается к новому опыту.

И здесь возникает особенно интересная для профилактической медицины связь.

Работа системы **BDNF** зависит от биологических процессов, на которые способны влиять условия жизни человека. Физическая активность запускает реакции, связанные с нейротрофической сигнализацией. Сон имеет большое значение в закреплении памяти. Хронический стресс, напротив, может нарушать механизмы пластичности [7].

Получается, что между повседневной жизнью человека и молекулярными процессами в его мозге существует постоянная связь. Наши привычки способны менять биологическую среду, в которой работают нейроны.

Конечно, нейропластичность регулируется гораздо более сложной системой, чем один белок. Существуют и другие молекулярные механизмы, а наследственные варианты **BDNF** сами по себе далеко не определяют будущую судьбу памяти. Но именно этот ген позволяет особенно наглядно проследить связь между генетикой и способностью мозга приспосабливаться к изменениям.

Поэтому **BDNF** станет центральным героем нашей книги.

Мы подробно разберём его функции и генетические варианты, которые изучаются в связи с памятью. Посмотрим, как меняется работа нейротрофических механизмов с возрастом и каким образом на них воздействуют привычные условия жизни.

Особое место займут исследования, посвящённые возможностям поддержки нейропластичности. Некоторые из них хорошо известны, например влияние регулярной физической нагрузки на когнитивное здоровье. Другие пока кажутся необычными. Так, учёные исследуют влияние обонятельной стимуляции на процессы памяти и изучают вещества, способные воздействовать на нейротрофические сигнальные пути [8][9].

Мне хочется рассказать и об этих направлениях, потому что современная профилактическая медицина развивается именно на пересечении фундаментальных открытий и их практического применения. При этом мы будем обращать внимание на то, какие результаты уже получены в исследованиях с участием людей, а какие пока остаются экспериментальными.

Для меня эта тема имеет особое значение ещё и потому, что вопросы о состоянии памяти часто возникают тогда, когда изменения уже начали беспокоить человека или его близких. Но современные знания о мозге позволяют задуматься о профилактике гораздо раньше.

Чем больше я изучаю механизмы нейропластичности, тем сильнее убеждаюсь, насколько важно говорить о когнитивном здоровье на протяжении всей жизни. В молодости мы редко задумываемся о том, какой будет наша память через тридцать лет. Кажется, что мозг всегда сохранит привычную скорость работы, а способность учиться останется такой же естественной, как сегодня.

С возрастом отношение к этим вещам постепенно меняется. Мы начинаем особенно ценить возможность самостоятельно мыслить, сохранять профессиональные навыки и оставаться полноценными участниками собственной жизни.

Именно поэтому мне захотелось написать эту книгу.

У меня есть и личная причина так глубоко интересоваться нейропластичностью. Результаты моего собственного генетического исследования показали особенности, которые связывают с предрасположенностью к когнитивному снижению и риском деменции. В том числе у меня обнаружен вариант гена **BDNF**, который в научных исследованиях связывают с особенностями нейротрофической сигнализации и процессов памяти.

Когда изучаешь подобные механизмы как врач, это вызывает профессиональный интерес. Но когда обнаруживаешь определённые генетические особенности у себя, научные исследования приобретают совершенно другое значение. Мне самой хочется сохранить хорошую

память до глубокой старости. Продолжать учиться, заниматься любимой работой и с интересом встречать каждый новый день.

Поэтому нейропластичность для меня давно стала чем-то большим, чем очередная медицинская тема. Я изучаю исследования, посвящённые сохранению когнитивного здоровья, и ищу способы поддерживать собственный мозг на протяжении всей жизни. Мне интересно, какие возможности открывает современная нейробиология и насколько мы способны влиять на процессы, которые раньше считались неизбежными последствиями старения.

Своими знаниями и открытиями я хочу поделиться с вами. Ведь, пожалуй, самое ценное в долгой жизни — возможность продолжать жить ею во всей полноте. Сохранять воспоминания, узнавать новое, строить планы и с любопытством смотреть в будущее.



Рисунок 1. BDNF против старых мифов о мозге

10 мифов о нейропластичности

О человеческом мозге существует удивительно много заблуждений. Некоторые из них мы слышим с детства и настолько к ним привыкли, что даже не задумываемся, насколько они соответствуют современным научным представлениям. Другие появились сравнительно недавно, вместе с популярностью генетических тестов и обещаниями улучшить память с помощью специальных препаратов или тренировок.

Особенно много мифов связано со старением мозга. Люди часто воспринимают ухудшение памяти как неизбежную часть возраста, а наследственную предрасположенность — как предсказание будущего. Между тем исследования нейропластичности показывают, что нервная система устроена значительно сложнее.

Разберём десять распространённых убеждений и посмотрим, что о них говорит современная наука.

Миф 1. «Нервные клетки не восстанавливаются»

Эту фразу слышал практически каждый. Долгое время считалось, что после завершения развития мозг способен только терять нервные клетки, а возможности восстановления крайне ограничены.

Сегодня мы знаем, что **мозг сохраняет способность изменяться на протяжении всей жизни**. Нейроны могут укреплять существующие связи и формировать новые контакты. Благодаря этим процессам человек продолжает учиться и приобретать навыки даже в зрелом возрасте.

Что касается образования новых нейронов, здесь ситуация сложнее. У взрослых животных нейрогенез обнаружен в определённых областях мозга, а его выраженность у взрослого человека остаётся предметом исследований [10][11].

Поэтому главное открытие современной нейробиологии заключается даже не в возможности появления новых клеток. Гораздо важнее то, что уже существующие нейроны способны перестраивать свою работу.

Миф 2. «После определённого возраста мозг перестаёт меняться»

С возрастом действительно происходят изменения нервной системы. Некоторые процессы обучения замедляются, а освоение непривычных навыков иногда требует большего времени. Но это вовсе не означает, что мозг утрачивает способность к развитию.

Исследования показывают, что **нейропластичность сохраняется и в пожилом возрасте**. Человек способен приобретать новые знания и совершенствовать навыки даже спустя десятилетия после завершения образования [12][13].

Конечно, возможности мозга в двадцать и семьдесят лет различаются. Но возраст сам по себе не устанавливает границу, после которой обучение становится бесполезным. Нервная система продолжает реагировать на новый опыт, хотя характер этих изменений может отличаться от процессов, происходящих в молодости.

Миф 3. «Память ухудшается исключительно из-за возраста»

Возраст влияет на когнитивные функции, но далеко не каждое изменение памяти связано со старением мозга.

Например, хроническое недосыпание способно заметно ухудшать концентрацию внимания. В результате человеку кажется, что он стал хуже запоминать информацию, хотя основная трудность возникает ещё на этапе её восприятия [14].

Длительное эмоциональное напряжение также может отражаться на работе памяти. А иногда за когнитивными жалобами скрываются заболевания, требующие диагностики и лечения [15].

Поэтому **ухудшение памяти нельзя автоматически объяснять возрастом**. Гораздо важнее разобраться, когда появились изменения и что могло на них повлиять. Некоторые причины когнитивных нарушений поддаются коррекции, и своевременное обследование помогает их выявить.

Миф 4. «Если стал забывать слова, значит, начинается деменция»

Знакомая ситуация: человек входит в комнату и вдруг забывает, зачем пришёл. Или пытается вспомнить имя известного актёра, которое буквально вертится на языке. После нескольких подобных случаев иногда возникает тревожная мысль: а вдруг это первые признаки деменции?

На самом деле **обычная забывчивость сама по себе ещё не говорит о нейродегенеративном заболевании**.

Подобные эпизоды встречаются и у здоровых людей. Особенно часто они возникают при утомлении или повышенной нагрузке на внимание. При этом человек обычно сохраняет самостоятельность и продолжает справляться с привычными повседневными задачами.

Деменция представляет собой значительно более серьёзное нарушение когнитивных функций, которое постепенно начинает влиять на повседневную жизнь.

Впрочем, если забывчивость нарастает или близкие замечают выраженные изменения в поведении человека, стоит обратиться к специалисту. Ранняя диагностика помогает своевременно обнаружить возможные причины нарушений.

Миф 5. «Гены заранее определяют, будет ли у человека деменция»

Генетика действительно имеет большое значение в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний. Существуют наследственные варианты, связанные с повышенным риском болезни Альцгеймера. А редкие патогенные мутации могут становиться причиной семейных форм заболевания с высокой вероятностью развития симптомов [16][17].

Но большинство случаев деменции имеют значительно более сложное происхождение.

Генетическая предрасположенность далеко не всегда означает неизбежное развитие заболевания. На индивидуальный риск влияют многие обстоятельства, включая состояние сосудов и общее здоровье человека [18].

В 2024 году комиссия *The Lancet* представила обновлённый анализ факторов риска деменции. По оценкам исследователей, около 45% случаев деменции потенциально связаны с четырнадцатью модифицируемыми факторами риска [19].

Это популяционная оценка, а не обещание предотвратить заболевание у конкретного человека. Но она показывает, насколько большое значение для когнитивного здоровья имеют факторы, действующие на протяжении жизни.

Миф 6. «Для тренировки мозга достаточно разгадывать кроссворды»

Кроссворды и специальные приложения для памяти действительно заставляют мозг работать. Но здесь существует важная особенность: человек прежде всего совершенствует выполнение именно той задачи, которую регулярно тренирует.

Если каждый день решать определённый тип головоломок, со временем они начнут даваться легче. Но это ещё не означает, что улучшатся все когнитивные функции или снизится риск деменции [20].

Поэтому исследователи изучают более широкие возможности когнитивного обогащения. Особый интерес вызывает освоение сложных навыков, требующих интеллектуальных усилий и длительного обучения [21].

Для мозга важна не только тренировка знакомой способности, но и разнообразный опыт, который вовлекает разные нейронные сети.

При этом кроссворды вполне могут оставаться приятным интеллектуальным занятием. Главное — воспринимать их как одну из возможностей поддерживать умственную активность, а не как универсальную защиту от возрастных заболеваний.

Миф 7. «Существуют волшебные таблетки для улучшения памяти»

Идея улучшить память с помощью одной таблетки выглядит очень заманчиво. Достаточно принять специальный препарат, и мозг снова начинает работать как в молодости. Именно на таком обещании часто строится реклама средств для поддержания когнитивных функций.

На самом деле некоторые вещества действительно способны влиять на биохимические процессы, связанные с работой нервной системы. Учёные изучают их воздействие на нейротрофические факторы, в том числе BDNF, и механизмы синаптической пластичности. Впрочем, результаты экспериментов на клетках и животных далеко не всегда подтверждаются в исследованиях с участием людей.

Универсальной таблетки, способной восстановить память и защитить человека от деменции, пока не существует. При этом отдельные препараты и нутрицевтики могут быть полезны при определённых состояниях, особенно когда когнитивные нарушения связаны с выявленным дефицитом или заболеванием [22][23].

Поэтому важно различать научно обоснованную коррекцию конкретных нарушений и маркетинговые обещания быстрого улучшения работы мозга. Возможности некоторых веществ действительно заслуживают внимания, но их эффективность зависит от показаний и качества научных доказательств.

Миф 8. «Мозговой туман после COVID-19 — это навсегда»

После пандемии многие люди впервые столкнулись с продолжительными когнитивными жалобами. Некоторым стало трудно сосредоточиться на привычной работе, а интеллектуальная нагрузка начала вызывать выраженное утомление.

Поначалу подобные симптомы вызвали немало споров. Сегодня известно, что **когнитивные нарушения могут входить в картину длительного постковидного синдрома** [24].

Исследователи рассматривают несколько возможных механизмов этих изменений. Среди них особое внимание уделяется иммунным реакциям и нейровоспалительным процессам. Изучается также роль сосудистых и других системных нарушений [25].

У части людей когнитивные функции постепенно улучшаются, иногда в течение многих месяцев. Правда, скорость восстановления существенно различается, а у некоторых пациентов симптомы сохраняются длительно [26].

Поэтому постковидный мозговой туман следует воспринимать как реальную медицинскую проблему, требующую внимательного отношения, а не как признак неизбежного повреждения мозга на всю оставшуюся жизнь.

Миф 9. «Учиться новому в зрелом возрасте уже бесполезно»

Это убеждение особенно обидно, потому что иногда именно оно мешает человеку попробовать то, о чём он давно мечтал.

Кажется, что изучать иностранный язык нужно исключительно в детстве, а осваивать музыкальный инструмент имеет смысл только в молодости. Но исследования нейропластичности давно показали, что взрослый мозг сохраняет способность к обучению [27].

С новым опытом связана и концепция **когнитивного резерва**. Под этим понятием понимают способность человека сохранять когнитивные функции при наличии возрастных или патологических изменений мозга [28].

Исследования связывают более высокий когнитивный резерв с накопленным интеллектуальным опытом и другими особенностями жизни человека [29].

Это не означает, что каждый новый навык автоматически создаёт защиту от деменции. Но обучение остаётся важной частью активной интеллектуальной жизни и позволяет мозгу продолжать использовать свои адаптационные возможности.

Миф 10. «Если у близкого родственника была деменция, меня ждёт то же самое»

Когда человек узнаёт, что у его родителей или других близких родственников развивается деменция, страх за собственное будущее вполне естественен. Особенно если заболевание началось сравнительно рано или встречалось у нескольких членов семьи.

Но семейная история далеко не всегда означает, что заболевание обязательно повторится.

Большинство случаев болезни Альцгеймера относится к сложным многофакторным состояниям, при которых наследственная предрасположенность взаимодействует с другими факторами риска.

Отдельного внимания требуют редкие семейные формы заболевания, связанные с определёнными патогенными вариантами генов. При подозрении на такую форму может потребоваться консультация медицинского генетика [30].

Знание семейного анамнеза помогает внимательнее оценивать риски и своевременно обращаться за медицинской помощью [31].

Поэтому вместо ожидания неизбежного заболевания гораздо полезнее разобраться в особенностях семейной истории и возможностях профилактики.

Все десять мифов объединяет одно: они заставляют воспринимать возможности мозга как нечто заранее определённое и практически неизменное. Между тем современная нейробиология показывает совершенно другую картину.

Наш мозг действительно стареет. У него есть биологические ограничения, а некоторые заболевания способны приводить к тяжёлым необратимым последствиям. Но одновременно нервная система сохраняет способность приспосабливаться к новому опыту и изменять организацию своих нейронных связей.

Нейропластичность даёт нам возможность по-новому взглянуть на когнитивное старение. Вместо представления о мозге как о механизме, который постепенно изнашивается, мы начинаем видеть сложную живую систему, чья работа зависит от множества взаимодействующих процессов.

И чем лучше мы понимаем эти процессы, тем больше возможностей появляется для осознанной заботы о когнитивном здоровье.

Раздел I. Что такое нейропластичность

Мы привыкли оценивать работу мозга по тому, насколько хорошо запоминаем информацию и легко ли справляемся с интеллектуальными задачами. При этом редко задумываемся о том, что происходит внутри нервной системы, когда мы приобретаем новые знания. Ещё сложнее представить, какие изменения сопровождают формирование устойчивых навыков и почему однажды освоенные действия спустя годы могут выполняться почти автоматически.

За привычными проявлениями нашей умственной деятельности скрываются удивительно сложные биологические процессы. Учёным потребовались десятилетия исследований, чтобы приблизиться к пониманию того, как нервные клетки взаимодействуют между собой и каким образом меняется организация их связей. Некоторые открытия заставили пересмотреть представления о возможностях взрослого мозга, которые долгое время считались практически неизменными.

Сегодня исследования нейропластичности занимают важное место в нейробиологии. Они помогают объяснять механизмы обучения и открывают новые возможности для изучения восстановления нервной системы после повреждений. Особое значение эти знания приобретают в вопросах когнитивного старения, когда способность мозга приспосабливаться к изменениям становится одним из важнейших предметов научного интереса.

В первом разделе мы начнём с истории открытий, благодаря которым изменились представления о работе мозга. Затем познакомимся с устройством нервных связей и разберём различия между нейропластичностью и нейрогенезом. Постепенно перейдём к тому, как происходят изменения на клеточном уровне и почему они имеют такое большое значение для всей нервной системы.

Это позволит увидеть нейропластичность как реальный биологический процесс, который можно исследовать и объяснять через работу нервных клеток. Именно на этой основе мы впоследствии сможем подробно рассмотреть роль BDNF — молекулярного героя нашей книги.

Глава 1. История нейропластичности. Как учёные открыли способность мозга меняться

Сегодня способность мозга изменяться под влиянием опыта кажется вполне естественной. Мы знаем, что человек может учиться в зрелом возрасте, приобретать новые навыки и частично восстанавливать утраченные функции после повреждений нервной системы. Но ещё сравнительно недавно представления о возможностях взрослого мозга были гораздо более ограниченными. Учёным потребовалось больше столетия, чтобы пройти путь от изучения отдельных нервных клеток до понимания того, что их связи способны изменяться на протяжении жизни.

Эта история интересна тем, что прежние представления опирались на реальные научные наблюдения. Исследователи видели, насколько тяжёлыми могут быть последствия повреждения нервной ткани. Они понимали, что погибший нейрон невозможно заменить так же легко, как клетки кожи. Постепенно выяснилось, что способность нервной системы восстанавливаться и изменяться гораздо сложнее простого появления новых клеток.

Открытия происходили постепенно. Иногда новая идея возникала за десятилетия до появления экспериментальных доказательств. В других случаях результаты исследований настолько противоречили привычным представлениям, что научному сообществу требовалось время, чтобы принять их значение.

Сантьяго Рамон-и-Кахаль и нейронная доктрина

В конце XIX века нейробиология только начинала складываться как самостоятельная область науки. Исследователи уже знали, что головной мозг состоит из нервной ткани, но её клеточная организация оставалась предметом споров. Существовали представления о том, что нервные элементы образуют практически непрерывную сеть, внутри которой сигналы передаются без чётких границ между отдельными клетками.

Серьёзный прорыв произошёл благодаря развитию методов микроскопии. Итальянский врач и учёный Камилло Гольджи разработал способ окрашивания нервной ткани солями серебра. Этот метод позволял увидеть отдельные нервные клетки вместе с их многочисленными отростками. На фоне плотной ткани вдруг становились различимы сложные ветвящиеся структуры, прежде почти недоступные наблюдению.

Метод Гольджи оказался особенно полезен для испанского исследователя Сантьяго Рамон-и-Кахаля. Изучая окрашенные препараты, Кахаль пришёл к выводу, что нервная система состоит из отдельных клеток, взаимодействующих между собой. Его работы заложили основу нейронной доктрины, согласно которой нейрон представляет собой самостоятельную структурную единицу нервной системы.

В 1906 году Гольджи и Рамон-и-Кахаль получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Примечательно, что учёные придерживались разных взглядов на устройство нервной ткани. Их исследования стали частью научной дискуссии, которая постепенно привела к современному клеточному пониманию нервной системы.

Работы Кахаля позволили увидеть сложность связей между нейронами. Под микроскопом становились различимы разветвлённые отростки, которые образовывали контакты с другими нервными клетками. Мозг оказался удивительно сложной системой, состоящей из огромного количества взаимодействующих элементов.

Но чем лучше учёные понимали его строение, тем труднее казалась задача восстановления повреждённой нервной ткани.

Большинство зрелых нейронов центральной нервной системы обладает ограниченными возможностями замещения после гибели. Кроме того, повреждение отдельных клеток спо-

собно нарушать работу множества связанных с ними структур. Именно поэтому серьёзные поражения головного мозга нередко сопровождаются длительной утратой определённых функций.

В начале XX века Кахаль высказывал весьма пессимистичные взгляды на способность зрелой центральной нервной системы к регенерации. Он считал, что после завершения развития нервные пути становятся преимущественно фиксированными, а возможности восстановления резко ограничиваются [32].

Для того времени подобное представление имело веские основания. Врачи наблюдали последствия тяжёлых неврологических заболеваний, а доступные методы исследования почти не позволяли увидеть постепенную перестройку нервных связей в живом мозге.

Здесь скрывалась важная научная проблема. **Неспособность полностью заменить погибшую нервную клетку ещё не означала, что сохранившиеся нейроны не могут изменять свою работу.** Просто в начале XX века исследователи практически не располагали инструментами, которые позволяли бы изучать такие изменения.



Рисунок 2. BDNF: молекула, открытие которой ещё впереди

Уильям Джеймс и первые идеи о пластичности мозга

Интересно, что мысль об изменчивости нервной системы возникла ещё до того, как наука научилась исследовать синаптические механизмы.

В 1890 году американский психолог и философ Уильям Джеймс опубликовал фундаментальный труд «Принципы психологии». В нём он уделил большое внимание формированию привычек и попытался объяснить, почему повторяющееся действие постепенно становится всё более естественным для человека [33].

Джеймс рассматривал привычку как результат изменений, происходящих в нервной ткани. Он предполагал, что нервная система обладает определённой пластичностью: под влиянием повторяющегося опыта в ней возникают относительно устойчивые изменения, которые облегчают выполнение уже знакомого действия.

Для конца XIX века это была очень интересная идея. Учёные ещё не знали о молекулярных механизмах обучения, но Джеймс уже пытался связать приобретённый опыт с физическими свойствами нервной системы.

Он обращал внимание на то, что повторение меняет характер поведения. Действие, которое первоначально требует сознательного усилия, постепенно становится привычным. Джеймс предположил, что подобные изменения должны иметь материальную основу в работе нервной ткани.

Идея нейропластичности появилась задолго до того, как учёные получили возможность наблюдать её клеточные механизмы.

Между теоретическим предположением и экспериментальным доказательством лежала огромная дистанция. Чтобы убедиться, что опыт действительно способен изменять мозг, исследователям необходимо было обнаружить измеримые изменения в нервной ткани.

Эта возможность появилась спустя несколько десятилетий.

Мэриан Даймонд: как окружающая среда изменяет мозг

В середине XX века американские исследователи начали изучать, как условия жизни влияют на строение и работу головного мозга. Одно из наиболее известных направлений связано с работами Марка Розенцвейга, Эдварда Беннетта, Дэвида Креча и Мэриан Даймонд.

Учёных интересовал вопрос, который сегодня кажется удивительно простым: может ли разнообразие окружающей среды физически изменить мозг?

Для проверки этой гипотезы исследователи проводили эксперименты с лабораторными крысами. Животных содержали в разных условиях. Одни находились в относительно однообразной обстановке, тогда как другие жили в более сложной среде, где имелись дополнительные возможности для исследования пространства и взаимодействия с предметами.

После определённого периода содержания учёные исследовали мозг животных и сравнивали полученные результаты.

В работах начала 1960-х годов были обнаружены различия в биохимических показателях и некоторых анатомических характеристиках нервной ткани. В частности, у животных, находившихся в обогащённой среде, исследователи выявляли увеличение отдельных показателей массы коры головного мозга [34][35].

Особенно важный вклад внесла Мэриан Даймонд, которая изучала морфологические изменения нервной ткани. Её исследования помогли показать, что различия между условиями содержания способны сопровождаться измеримыми изменениями строения коры [36].

Значение этих результатов выходило далеко за пределы изучения лабораторных животных. Учёные получили убедительные доказательства того, что внешняя среда способна влиять на физические характеристики мозга уже после основных этапов его развития.

Причём речь шла о настоящих анатомических изменениях, которые можно было обнаружить при исследовании нервной ткани.

Конечно, результаты экспериментов на животных нельзя автоматически переносить на человека. Они также не означали, что любой новый опыт непременно увеличивает объём мозга. Но исследования показали главное: **строение зрелой нервной системы способно зависеть от условий, в которых она функционирует.**

Теперь перед исследователями возник следующий вопрос. Если окружающая среда способна влиять на нервную ткань, можно ли обнаружить изменения непосредственно в работе нейронных связей?

Терье Лёмо и Тимоти Блисс: открытие долговременной потенциации

В 1960-е годы учёные начали изучать, как меняется передача сигналов между нервными клетками после определённых режимов их активности.

Особое внимание привлёк гиппокамп — область мозга, тесно связанная с обучением и формированием памяти.

В 1966 году норвежский исследователь Терье Лёмо, работавший в лаборатории Пера Андерсена в Осло, обнаружил необычное явление. Во время экспериментов с электрической стимуляцией нервных путей гиппокампа у кроликов он заметил, что после серии импульсов реакция нейронов на последующие сигналы становилась сильнее [37][38].

Самое интересное заключалось в продолжительности эффекта. Усиленная передача сигнала сохранялась значительно дольше самой стимуляции.

Это означало, что предшествующая активность способна оставлять устойчивые изменения в работе нервных контактов.

Позднее Лёмо продолжил исследования вместе с британским учёным Тимоти Блиссом. В 1973 году они опубликовали работу, ставшую классической для нейробиологии. В экспериментах было показано, что определённые серии электрических импульсов способны вызывать длительное усиление синаптической передачи в гиппокампе [39].

Обнаруженное явление получило название **долговременной потенциации — LTP, от английского long-term potentiation.**

Пока нам достаточно запомнить его основной смысл: после определённой активности эффективность передачи сигнала через нервный контакт может устойчиво повышаться. Подробно этот механизм мы разберём в следующей главе, когда познакомимся с устройством синапса.

Для истории нейропластичности открытие имело огромное значение. Учёные получили возможность экспериментально наблюдать процесс, который рассматривали как потенциальную клеточную основу обучения и памяти.

В последующие десятилетия исследование долговременной потенциации стало одним из центральных направлений нейробиологии. Постепенно были обнаружены различные молекулярные механизмы, участвующие в изменении эффективности синаптической передачи.

Работы Лёмо и Блисса помогли связать исследования поведения с клеточной физиологией нервной системы. Теперь учёные могли изучать обучение через конкретные изменения, происходящие между нейронами.

Майкл Мерзених: открытие пластичности коры взрослого мозга

Следующий важный этап связан с исследованиями американского нейробиолога Майкла Мерзениха и его коллег.

К тому времени учёные уже знали, что разные участки коры головного мозга участвуют в обработке сигналов от определённых частей тела. Например, информация от пальцев руки поступает в соответствующие области соматосенсорной коры.

Эту организацию можно представить в виде своеобразной карты тела, существующей в головном мозге.

Долгое время предполагалось, что после завершения развития подобные карты остаются относительно устойчивыми. Их расположение казалось частью заранее сформированной организации нервной системы.

Эксперименты Мерзениха показали, что эти карты способны изменяться.

В исследованиях на взрослых обезьянах учёные изучали изменения коркового представительства пальцев после нарушения привычного поступления сенсорной информации. Для этого использовались методы электрофизиологического картирования, позволявшие регистрировать ответы нейронов на раздражение определённых участков кожи.

В работе 1984 года исследователи продемонстрировали, что после удаления отдельных пальцев у взрослых обезьян изменялись границы их представительства в соматосенсорной

коре. Участки, ранее связанные с обработкой сигналов от утраченных пальцев, начинали отвечать на стимуляцию других сохранившихся поверхностей [40].

Эти результаты показали, что функциональная организация коры взрослого мозга способна перестраиваться после изменения поступающей информации.

Здесь есть принципиальная деталь. Учёные наблюдали изменение распределения функций между сохранившимися нейронными структурами. Исследование вовсе не означало, что вместо утраченных участков тела или погибших клеток автоматически появлялись новые.

Взрослый мозг способен изменять свою функциональную организацию, используя уже существующие нервные элементы.

Работы Мерзениха стали важным доказательством того, что пластичность взрослого мозга проявляется на уровне целых областей коры.

Но параллельно с изучением перестройки существующих связей развивалось ещё одно научное направление, которое вызывало не меньше споров.

Учёные пытались выяснить, способны ли в зрелом мозге появляться совершенно новые нейроны.

Джозеф Альтман: открытие нейрогенеза во взрослом мозге

В 1960-е годы американский исследователь Джозеф Альтман начал публиковать результаты, которые противоречили распространённым представлениям о зрелой нервной системе.

Используя радиоактивные метки, он исследовал процессы образования новых клеток в мозге взрослых животных. Принцип метода заключался в том, что специальное вещество включалось в ДНК клеток во время её синтеза. Это позволяло обнаруживать клетки, которые проходили деление в определённый период.

В 1962 году Альтман опубликовал данные о появлении новых клеток в мозге взрослых крыс. Позднее вместе с Гопалом Дасом он представил результаты исследований, свидетельствовавших об образовании новых нейронов в гиппокампе взрослых животных [41][42].

Для науки того времени подобные результаты выглядели весьма необычно.

Если в зрелом мозге действительно способны появляться новые нейроны, значит, прежние представления о завершении образования нервных клеток после раннего развития требовали пересмотра.

Научное сообщество встретило эти работы достаточно сдержанно. Одной из главных проблем оставалась сложность достоверного определения того, к какому типу относятся обнаруженные новые клетки.

Ведь нервная ткань содержит и нейроны, и глиальные клетки, выполняющие множество вспомогательных и регуляторных функций. Для убедительного доказательства нейрогенеза необходимо было показать, что новые клетки действительно приобретают свойства нейронов и включаются в нервную систему.

В последующие десятилетия исследователи совершенствовали методы клеточной маркировки. Постепенно накапливались данные о рождении новых нейронов у взрослых животных.

Но оставался вопрос, имеющий особое значение для медицины: происходит ли нечто подобное во взрослом мозге человека?

1998 год: первые прямые данные о нейрогенезе у взрослых людей

В 1998 году в журнале *Nature Medicine* появилась работа, вызвавшая большой интерес научного сообщества. Петер Эрикссон, Фред Гейдж и их коллеги представили доказательства образования новых нейронов в гиппокампе взрослых людей [43].

Исследование стало возможным благодаря необычному сочетанию клинических обстоятельств и лабораторных методов.

Некоторые пациенты ранее получали вещество бромдезоксифуридин, сокращённо BrdU, которое использовалось для исследования клеточного деления. Оно способно включаться в ДНК клеток во время её синтеза.

Позднее исследователи изучили образцы ткани гиппокампа, полученные после смерти пациентов, и обнаружили клетки, содержащие эту метку одновременно с определёнными нейронными маркерами.

Результаты свидетельствовали о том, что в зубчатой извилине гиппокампа взрослых людей могли образовываться новые нервные клетки [44].

Это было важное открытие. Исследователи получили прямые данные в пользу взрослого нейрогенеза у человека с использованием метода, ранее применявшегося в экспериментах на животных.

Дальнейшие исследования показали, насколько сложной остаётся эта тема.

В одних работах учёные обнаруживали признаки образования новых нейронов даже в пожилом возрасте. Другие исследовательские группы получали значительно более скромные результаты или практически не находили соответствующих клеток после детского периода [45] [46].

Различия могут быть связаны с особенностями исследуемой ткани и методами её обработки. Существенную роль играет выбор молекулярных маркеров, по которым учёные пытаются определить возраст клетки и степень её развития.

Кроме того, исследование нейрогенеза у человека имеет серьёзные ограничения. В отличие от лабораторных животных, у людей невозможно свободно применять многие методы клеточного мечения или непосредственно наблюдать за рождением отдельных нейронов в живом мозге.

Поэтому даже при наличии убедительных результатов отдельных исследований остаются вопросы о масштабах взрослого нейрогенеза и его реальном функциональном значении.

Работы Эрикссона и последующие исследования существенно расширили представления о возможностях зрелой нервной системы. При этом вопрос о том, насколько активно новые нейроны образуются во взрослом мозге человека, по-прежнему требует изучения.

1982 год: открытие нейротрофического фактора BDNF

Пока одни исследователи изучали изменения нервных связей и образование новых нейронов, другие пытались понять, какие вещества помогают нервным клеткам сохранять жизнеспособность и регулируют их развитие.

Одним из важных этапов стало открытие фактора роста нервов — NGF. Исследования Риты Леви-Монтальчини и Стэнли Коэна показали, что развитие определённых нервных клеток зависит от специальных сигнальных белков. Эти работы открыли целое направление изучения нейротрофических факторов [47].

Позднее учёные обнаружили, что нервная система использует несколько подобных веществ. Они обладают различными функциями и участвуют в регуляции жизнедеятельности определённых групп нейронов.

В 1982 году исследователи Ив-Ален Бард, Дэвид Эдгар и Ханс Тёнен опубликовали работу, посвящённую выделению нового нейротрофического фактора из ткани головного мозга млекопитающих [48].

Для этого потребовалась сложная лабораторная процедура. Учёные выделяли биологически активные вещества из ткани мозга свиньи и проверяли их способность поддерживать выживание нервных клеток в экспериментальной культуре.

В итоге им удалось очистить белок, который поддерживал жизнеспособность определённых сенсорных нейронов и способствовал росту их отростков.

Этот белок получил название **brain-derived neurotrophic factor — BDNF, нейротрофический фактор мозга**.

Примечательно, насколько трудоёмкой была процедура его выделения. Исследователям удалось получить приблизительно один микрограмм очищенного вещества из полутора килограммов мозговой ткани.

В то время открытие представляло интерес прежде всего для изучения развития и выживания нервных клеток. Но впоследствии выяснилось, что роль BDNF значительно шире.

Исследования показали его участие в молекулярной регуляции синаптической пластичности. Постепенно BDNF превратился в один из важнейших объектов изучения механизмов обучения и памяти [49].

Так две научные истории, развивавшиеся сначала независимо, начали соединяться. Исследователи уже знали, что эффективность синаптической передачи может изменяться, и теперь получали возможность изучать белки, участвующие в регуляции этих изменений.

Нейропластичность постепенно переставала быть только описанием способности мозга изменяться. Учёные начали раскрывать конкретные молекулярные механизмы, обеспечивающие эти изменения.

Современные исследования нейропластичности

За последние десятилетия методы изучения мозга значительно изменились. Теперь исследователи могут наблюдать активность различных областей нервной системы во время выполнения задач и изучать изменения, сопровождающие освоение новых навыков.

Развитие магнитно-резонансной томографии позволило исследовать особенности строения мозга у живых людей. Современные методы также дают возможность оценивать функциональные взаимодействия между отдельными областями нервной системы.

Одновременно совершенствовались технологии клеточной и молекулярной биологии. Учёные получили возможность исследовать сигнальные пути, через которые активность нервных клеток влияет на свойства синапсов.

Сегодня нейропластичность рассматривают на нескольких уровнях. Изменения могут затрагивать отдельные нервные контакты, а также более крупные нейронные сети. Исследуется и способность белого вещества изменяться в ответ на определённые виды активности [50].

Особое внимание уделяется процессам, которые происходят с мозгом во время старения. Учёных интересует, почему одни люди дольше сохраняют высокие когнитивные способности, тогда как у других возрастные изменения начинают заметно отражаться на повседневной жизни значительно раньше.

Чтобы ответить на эти вопросы, исследователи обращаются к молекулярным механизмам пластичности и наследственным особенностям, которые могут влиять на их работу.

Среди изучаемых молекул особое место занимает BDNF. Его участие в нейротрофической сигнализации позволяет исследовать, каким образом активность нервных клеток связана с изменением синаптических контактов. А изучение гена BDNF открывает возможность исследовать индивидуальные особенности этой системы.

Именно поэтому в нашей книге основное внимание будет уделено нейропластичности. В отличие от взрослого нейрогенеза, масштабы которого у человека продолжают обсуждаться, способность зрелого мозга перестраивать существующие связи подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями. Эти изменения имеют непосредственное отношение к обучению и работе памяти.



Рисунок 3. Как менялись представления о мозге

Для профилактической медицины особенно интересно, что нейропластичность связана с конкретными биологическими механизмами. Их можно изучать на клеточном уровне и исследовать влияние различных условий на работу нервной системы. **BDNF станет для нас одним из главных молекулярных ориентиров в этом разговоре.**

Мы прошли путь от первых изображений нервных клеток до открытия процессов, позволяющих мозгу изменять собственную организацию. Теперь настало время разобраться в том, что именно происходит во время такой перестройки.

Глава 2. Нейропластичность и нейрогенез: как меняется мозг

Почему человеку удаётся освоить сложное действие, которое ещё недавно казалось невозможным? И обязательно ли для этого должны появиться новые нервные клетки?

Чтобы ответить на эти вопросы, нам понадобится познакомиться с устройством нейронных связей. Но сначала разберём два понятия, которые нередко воспринимают как синонимы, хотя они описывают разные биологические процессы.

Нейрогенез и нейропластичность

Когда мы слышим о восстановлении мозга, легко представить, что вместо утраченных нервных клеток появляются новые. В некоторых тканях организма именно так и происходит: клетки делятся, постепенно заменяя повреждённые или погибшие. Но зрелая центральная нервная система устроена иначе. Большинство её нейронов не участвует в регулярном клеточном обновлении, и замещение погибших нервных клеток во многих отделах мозга крайне ограничено.

Нейрогенезом называют процесс образования новых нейронов из нервных стволовых клеток или клеток-предшественников. Наиболее активно он происходит во время внутриутробного развития, когда закладывается сама структура нервной системы. Новые клетки постепенно приобретают специализированные функции, формируют отростки и устанавливают контакты с другими нейронами.

Во взрослом мозге ситуация значительно сложнее. У взрослых животных образование новых нейронов хорошо изучено в отдельных областях мозга. Особенно большой интерес представляет зубчатая извилина гиппокампа — структуры, участвующей в формировании некоторых видов памяти. У человека же масштабы взрослого нейрогенеза и его вклад в когнитивные функции продолжают обсуждаться. Разные исследования дают неодинаковые результаты, и сегодня было бы преждевременно считать образование новых нейронов главным механизмом сохранения памяти во взрослом возрасте [51][52].

Есть и другая важная особенность. Даже если в нервной ткани появилась новая клетка, это ещё не означает, что она сразу стала полноценным участником работы мозга. Ей предстоит пройти созревание, сформировать необходимые отростки и установить функциональные контакты с существующими нейронами. Часть новообразованных клеток может погибнуть, так и не завершив этот процесс. Поэтому появление нового нейрона и его полноценное включение в нервную сеть — разные события.

Для обучения, к счастью, мозгу вовсе не требуется каждый раз создавать новые нервные клетки. Большую часть необходимых изменений он способен осуществлять при помощи уже существующих нейронов.

И здесь мы переходим к нейропластичности.

Нейропластичность — это способность нервной системы изменять свою структуру и функциональную организацию под влиянием активности, приобретённого опыта и повреждений. Наиболее хорошо изучены процессы, при которых изменяются свойства контактов между нейронами. Одни начинают эффективнее передавать сигналы, другие ослабевают. Иногда перестраивается само строение нервных отростков, а изменения в работе отдельных клеток постепенно отражаются на активности более крупных нейронных сетей.

Представьте человека, который учится печатать на клавиатуре вслепую. Сначала он постоянно ищет нужную букву глазами, ошибается и вынужден контролировать каждое движение пальцев. Через несколько недель регулярной практики руки начинают находить клавиши

гораздо увереннее. Со временем человек способен печатать текст, почти не задумываясь о расположении отдельных букв.

За этот период его мозг приобрёл новый навык. Но для объяснения произошедшего нам не нужно предполагать массовое образование новых нейронов. Изменения связаны с работой существующих нервных цепей, участвующих в обработке зрительной информации, управлении движениями и освоении последовательности действий.

Эту разницу можно сравнить с устройством города. Нейрогенез напоминает строительство нового здания, а нейропластичность — изменения в организации уже существующей городской инфраструктуры. Можно построить дополнительную дорогу, изменить работу перекрёстков или наладить взаимодействие между районами. Город начнёт функционировать иначе, хотя количество зданий останется прежним.

В мозге подобные изменения происходят на клеточном уровне и требуют сложной биологической регуляции. Сравнение лишь помогает представить, почему нервная система способна приобретать новые возможности, не заменяя при этом значительную часть своих клеток.



Рисунок 4. Что такое нейропластичность

В научной литературе понятие нейропластичности иногда используют в более широком значении, включая изменения, связанные с образованием новых нейронов. Но для нашего дальнейшего разговора полезно различать эти процессы. Нейрогенез отвечает на вопрос о происхождении новых нервных клеток, тогда как нейропластичность позволяет изучать изменения организации и работы нервной системы.

Почему это различие особенно важно для нашей книги?

Потому что процессы перестройки существующих нейронных связей обнаружены в зрелом мозге и имеют убедительную экспериментальную основу. Они лежат в основе многих форм обучения и участвуют в механизмах памяти. Их можно исследовать на клеточном уровне, наблюдать изменения синаптической передачи и изучать биологические вещества, которые регулируют эти процессы [53].

Становится возможным перейти от общего утверждения о способности мозга изменяться к вполне конкретному вопросу: что именно происходит между двумя нервными клетками, когда приобретённый опыт оставляет устойчивый след?

Нейроны и синапсы

Головной мозг человека содержит около 86 миллиардов нейронов. Это огромное количество клеток, но сама по себе их численность ещё мало говорит о возможностях нервной системы. Гораздо интереснее то, что нейроны постоянно взаимодействуют друг с другом, образуя чрезвычайно сложные сети [54].

Типичный нейрон имеет тело, внутри которого расположено ядро, и несколько видов отростков. Дендриты преимущественно принимают сигналы от других нервных клеток. Аксон, напротив, служит для проведения электрического импульса к следующим клеткам. У некоторых нейронов он совсем короткий, а у других может достигать значительной длины.

Связь между нервными клетками осуществляется через специальные контакты, называемые синапсами.

В большинстве синапсов головного мозга передача информации происходит химическим способом. Когда электрический импульс достигает окончания аксона, нейрон выделяет особые сигнальные вещества — нейромедиаторы. Их молекулы попадают в синаптическую щель, узкое пространство между клетками, и связываются с рецепторами на поверхности принимающего нейрона.

Рецепторы можно представить как специализированные молекулярные структуры, способные распознавать определённые сигналы. Когда нейромедиатор взаимодействует с рецептором, меняется состояние принимающей клетки. В одних случаях это повышает вероятность её возбуждения, в других — снижает.



Рисунок 5. Нейрон и химический синапс

Любопытно, что один нейрон может одновременно получать тысячи сигналов от других клеток. Одни контакты располагаются на его дендритах, другие — ближе к телу клетки. В каждый момент нервной системе приходится учитывать огромное количество поступающей информации.

При этом разные синапсы оказывают неодинаковое влияние на работу нейрона. Один контакт может передавать сигнал очень эффективно, тогда как воздействие другого будет значительно слабее. На это влияют количество выделяемого нейромедиатора, свойства рецепторов и состояние самого синапса.

Самое интересное заключается в том, что эффективность синаптической передачи способна изменяться в зависимости от предшествующей активности нервных клеток. Иными словами, история работы синапса влияет на то, как он будет передавать сигналы в дальнейшем.

Представьте, что мы наблюдаем за двумя связанными нейронами. Первый передаёт сигнал второму, вызывая определённый ответ. После специальной последовательности электрических импульсов исследователь снова проверяет этот контакт и обнаруживает, что теперь прежний сигнал вызывает более выраженную реакцию.

Подобное устойчивое усиление синаптической передачи получило название долговременной потенциации, сокращённо LTP (от английского long-term potentiation [55]).

Рассмотрим, какие клеточные изменения могут лежать в основе этого процесса.

Одним из наиболее изученных примеров служит долговременная потенциация в возбуждающих синапсах гиппокампа. Здесь для передачи сигнала часто используется глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы.

На принимающей клетке находятся рецепторы, способные взаимодействовать с глутаматом. Среди них важную роль играют AMPA- и NMDA-рецепторы. Они выполняют разные функции, и эта особенность имеет большое значение для синаптической пластичности.

AMPA-рецепторы обеспечивают быструю передачу возбуждающего сигнала. NMDA-рецепторы устроены интереснее: для полноценного открытия их ионного канала необходимы и связывание глутамата, и определённое изменение электрического потенциала мембраны. Благодаря этому они могут участвовать в распознавании согласованной активности нервных клеток.

При подходящих условиях через NMDA-рецепторы в клетку поступают ионы кальция. Внутри нейрона кальций играет роль важного сигнального посредника. Изменение его концентрации запускает биохимические реакции, которые могут повлиять на работу синаптических белков.

Один из возможных результатов — увеличение количества функциональных AMPA-рецепторов в мембране принимающей клетки. После этого очередная порция глутамата способна вызвать более сильный ответ [56].

Получается, что прежний контакт сохраняется, но начинает работать иначе. Для передачи сигнала меняется чувствительность принимающей стороны синапса. В некоторых формах долговременной потенциации происходят и изменения на стороне нейрона, выделяющего нейромедиатор.

Здесь важно не представлять дело так, будто каждый раз при обучении синапс обязательно получает дополнительные рецепторы. Описанный механизм хорошо изучен в определённых экспериментальных моделях, а разнообразие синапсов в нервной системе предполагает существование нескольких способов изменения их эффективности.

Не менее интересен противоположный процесс — долговременная депрессия, или LTD (от английского long-term depression). Под этим названием понимают устойчивое снижение эффективности синаптической передачи после определённых режимов нейронной активности.

Слово «депрессия» здесь употребляется в физиологическом смысле: речь идёт об ослаблении передачи сигнала, а не о психическом расстройстве.

В некоторых синапсах LTD сопровождается уменьшением количества функциональных AMPA-рецепторов на поверхности принимающего нейрона. В результате прежний сигнал вызывает менее выраженный ответ клетки [57].

Для чего нервной системе нужен механизм ослабления контактов?

Представьте, что мозг сохранял бы все ранее сформированные связи с одинаковой эффективностью. Каждый новый опыт только увеличивал бы влияние уже существующих контактов. Такая система постепенно утрачивала бы возможность точно регулировать передачу информации.

На практике нервным клеткам необходимо поддерживать определённое соотношение возбуждающих и тормозных воздействий и изменять относительную значимость отдельных сигналов. В этом участвуют различные механизмы синаптической пластичности, включая долговременное усиление и ослабление передачи.

При этом LTD вовсе не означает обязательную гибель или исчезновение синапса. Контакт может оставаться на месте, даже если его функциональное влияние уменьшилось. А структурное исчезновение контактов представляет собой отдельный процесс, который тоже способен участвовать в перестройке нервных сетей.

LTP и LTD хорошо показывают, насколько тонко организована работа нервной системы. Но было бы неправильно сводить всё обучение к этим двум явлениям. Они представляют собой изученные клеточные механизмы, которые помогают понять, каким образом активность нейронов может приводить к длительным изменениям передачи сигналов.

Когда такие изменения становятся достаточно устойчивыми, перед нами возникает ещё один важный вопрос. Может ли меняться не только эффективность контакта, но и его физическое строение?

Как опыт изменяет мозг

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно вернуться к дендритам — отросткам нейронов, принимающим сигналы от других клеток. На поверхности многих дендритов находятся маленькие выступы, которые называются дендритными шипиками.

Их размеры часто измеряются долями микрометра. Несмотря на миниатюрность, они имеют большое значение в организации возбуждающих синаптических контактов. На головке такого выступа может располагаться участок мембраны с рецепторами, принимающими сигнал от соседнего нейрона.

Долгое время дендритные шипики изучали на неподвижных препаратах нервной ткани. Позднее развитие современных методов микроскопии позволило наблюдать изменения отдельных отростков в живых экспериментальных моделях.

Оказалось, что некоторые шипики меняют форму и размеры. При определённых условиях могут появляться новые выступы, а другие постепенно исчезают. Часть структур сохраняется длительное время, обеспечивая относительно устойчивую организацию контактов [58].

Эти наблюдения помогли понять, что нервная ткань способна изменяться физически даже без образования новых нейронов.

При этом нельзя считать каждый новый шипик готовым воспоминанием. Не все появляющиеся структуры превращаются в полноценные синапсы, а многие процессы обучения связаны с изменениями уже существующих контактов. Память возникает благодаря деятельности сложных ансамблей нейронов, и отдельный синапс представляет собой лишь небольшой элемент этой системы.

Как же увидеть подобные изменения у человека, если исследовать отдельные синапсы в живом мозге практически невозможно?

Здесь на помощь приходят методы нейровизуализации. Они позволяют изучать характеристики строения и активности головного мозга без непосредственного вмешательства в нервную ткань.

Одно из известных исследований было опубликовано в 2004 году. Немецкие учёные под руководством Богдана Драгански решили проверить, могут ли относительно непродолжительные занятия новым навыком сопровождаться измеримыми изменениями мозга взрослого человека [59].

Для эксперимента они выбрали необычное занятие — жонглирование.

В исследовании участвовали молодые взрослые, ранее не умевшие жонглировать. Сначала добровольцам выполнили магнитно-резонансную томографию головного мозга. Затем участники экспериментальной группы тренировались, пока не научились выполнять простую комбинацию с тремя мячами.

Примерно через три месяца исследователи повторили обследование. Затем участникам предложили прекратить занятия, а спустя ещё три месяца снова провели МРТ.

Результаты оказались интересными. После освоения жонглирования исследователи обнаружили увеличение показателей серого вещества в отдельных областях мозга, связанных прежде всего с обработкой зрительной информации о движении. Когда участники переставали тренироваться, часть обнаруженных изменений уменьшалась [60].

Само по себе увеличение показателей серого вещества на МРТ ещё не позволяет сказать, какие именно клеточные структуры изменились. Подобные результаты нельзя автоматически объяснять ростом числа нейронов или появлением новых синапсов. На измеряемые характеристики ткани способны влиять различные биологические процессы [61].

Но исследование показало важную вещь: освоение нового навыка может сопровождаться измеримыми структурными изменениями в мозге взрослого человека.

И это был далеко не единственный пример. Последующие работы с использованием нейровизуализации позволили изучать изменения, связанные с приобретением различных навыков. Исследователи также обнаружили, что некоторые виды обучения могут сопровождаться изменениями характеристик белого вещества [62].

Белое вещество состоит преимущественно из нервных волокон, соединяющих различные области мозга. Многие из этих волокон покрыты миелиновой оболочкой, которая помогает электрическим импульсам быстро и эффективно распространяться вдоль аксона.

Особенно интересна способность миелина изменяться в зависимости от деятельности нервной системы. В экспериментальных исследованиях было показано, что активность нейронных цепей может влиять на процессы миелинизации. Это направление получило название миелиновой пластичности [63].

Для понимания работы мозга здесь появляется новый уровень. Передача информации зависит от свойств отдельных синапсов и от организации проводящих путей между нервными клетками. Когда человек осваивает сложный навык, в его выполнении участвует множество взаимодействующих нейронных сетей.

Возьмём уже знакомый пример с печатью вслепую. Для выполнения этого действия мозг должен распознавать текст, выбирать последовательность движений пальцев и учитывать информацию о положении рук. Поначалу человеку приходится сознательно контролировать большую часть этих процессов.

По мере освоения навыка выполнение действия становится более согласованным. В исследованиях двигательного обучения это может сопровождаться изменениями активности и взаимодействия различных областей мозга. Но такие изменения не обязательно означают, что все задействованные структуры начинают работать сильнее. Иногда привычная задача, наоборот, требует меньшей активности отдельных систем, поскольку её выполнение становится более эффективным.

Поэтому нейропластичность нельзя измерить одним универсальным показателем. Увеличение активности определённой области мозга само по себе ещё не свидетельствует об улучшении функции. Точно так же увеличение объёма какой-либо структуры не всегда означает, что нервная система стала работать лучше.

Исследователям приходится оценивать изменения в контексте конкретной задачи, поведения человека и особенностей применяемого метода.

Есть ещё одна сторона нейропластичности, о которой важно помнить. Опыт способен закреплять реакции, которые далеко не всегда оказываются полезными.

Например, человек однажды испытал сильную тревогу в определённой ситуации. Если подобное переживание повторяется, обстоятельства, связанные с ним, могут постепенно приобретать устойчивое эмоциональное значение. В дальнейшем знакомые сигналы способны вызывать тревожную реакцию значительно быстрее, чем прежде.

В формировании такого ответа участвуют механизмы обучения и изменения активности нейронных сетей. Исследования показывают, что подобные процессы могут быть связаны с длительной перестройкой нервных связей.

При этом было бы слишком просто считать любую привычку или эмоциональную реакцию одним закреплённым нейронным маршрутом. Поведение человека зависит от взаимодействия многих систем мозга, а одна и та же реакция может иметь разные биологические и психологические механизмы.

В нейробиологии существует понятие дезадаптивной пластичности. Так называют изменения нервной системы, которые могут способствовать закреплению нарушенных способов обработки информации или поддержанию патологических состояний. Подобные механизмы изучают, в частности, при хронической боли и некоторых неврологических заболеваниях [64].

Сам факт нейропластичности ещё не говорит о том, в какую сторону изменяется работа мозга. Для оценки результата необходимо понимать, какие функции затронуты и какие последствия имеют произошедшие изменения.



Рисунок 6. Что умеет мозг благодаря нейропластичности

Изменения, возникающие в нервной системе под влиянием опыта, затрагивают разные уровни её организации. Иногда меняется эффективность передачи сигнала через уже существующий синапс. В других случаях перестраивается его структура, а при освоении сложных навыков изменения могут охватывать взаимодействие целых нейронных сетей.

Но как кратковременная электрическая активность приводит к изменениям, которые сохраняются месяцами и даже годами? Ведь отдельный нервный импульс длится всего несколько миллисекунд, тогда как приобретённые знания и навыки могут сопровождать человека всю жизнь.

Ответ связан с биохимическими процессами внутри нервных клеток. Электрическая активность способна запускать последовательность молекулярных реакций, которые изменяют свойства синапсов. Для некоторых форм долговременной пластичности требуется синтез новых белков, участвующих в поддержании этих изменений [65].

Среди молекул, регулирующих подобные процессы, особое место занимает **BDNF**. Именно с его участием связана важная часть исследований молекулярных механизмов нейропластичности.

Одним из важнейших участников этой молекулярной регуляции является BDNF — нейротрофический фактор, от которого во многом зависит способность нервных контактов изменяться под влиянием активности.

Глава 3. BDNF — молекула нейропластичности

Что позволяет нервным клеткам сохранять свои связи на протяжении многих лет и одновременно изменять их под влиянием нового опыта? Этот вопрос долгое время оставался одной из загадок нейробиологии. Учёные научились наблюдать электрическую активность нейронов и обнаружили, что эффективность передачи сигналов между ними способна изменяться. Но электрический импульс длится всего несколько миллисекунд. Для сохранения изменений на более продолжительное время нервной системе необходима сложная биохимическая регуляция.

Важную роль в этой регуляции играют специальные сигнальные белки — нейротрофические факторы. Они участвуют в развитии нервных клеток, поддержании их жизнедеятельности и изменении межнейронных контактов. Среди них особое место занимает **BDNF — нейротрофический фактор мозга**.

Интерес к BDNF связан с необычным сочетанием его функций. Этот белок помогает поддерживать состояние определённых нервных клеток и участвует в процессах, благодаря которым изменяются свойства синапсов. Причём биологическое действие BDNF зависит от того, в какой форме находится молекула и с каким рецептором она взаимодействует.

Чтобы понять его работу, начнём с самого белка.

Как образуется BDNF

BDNF относится к семейству нейротрофинов. Так называют группу белковых молекул, участвующих в развитии и функционировании нервной системы. Они действуют как сигнальные вещества: связываются с определёнными рецепторами на поверхности клеток и запускают реакции, изменяющие их работу.

По своему строению BDNF представляет собой относительно небольшой белок. Его зрелая форма состоит из цепочки 119 аминокислот. Обычно две такие белковые молекулы соединяются друг с другом, образуя димер. Именно в таком виде зрелый BDNF способен взаимодействовать с определёнными рецепторами нервных клеток [66].

Но клетка первоначально синтезирует более крупную молекулу.

Информация о строении BDNF содержится в одноимённом гене. Когда клетка использует эту информацию, сначала образуется матричная РНК, а затем на её основе собирается белковая цепь. Этот процесс знаком нам по общему принципу работы генов: ДНК содержит инструкцию, а клеточные механизмы используют её для производства белков.

Первоначальный продукт синтеза называется **пре-про-BDNF (pre-proBDNF)**. Он содержит дополнительный участок, который помогает направить белок в систему внутриклеточной обработки. После удаления сигнальной последовательности образуется другая форма — **proBDNF**, предшественник зрелого BDNF.

Дальнейшее превращение происходит при участии специальных ферментов — протеаз. Они расщепляют proBDNF в определённом месте, отделяя часть белковой цепи. В результате образуется зрелый BDNF [67].

Часть молекул проходит такое превращение внутри клетки, ещё до выделения во внеклеточное пространство. Другие могут выделяться в форме proBDNF и подвергаться расщеплению уже снаружи.

На первый взгляд это обычный процесс созревания белка. Подобным образом организм производит множество биологически активных веществ. Но в случае BDNF обнаружилась особенность, которая существенно изменила представления о его функциях.

Оказалось, что незрелая форма — proBDNF — сама способна оказывать биологическое действие. Более того, её влияние на нервные клетки может заметно отличаться от действия зрелого белка [68].

ProBDNF и зрелый BDNF: две формы одного белка

Представьте, что нервная клетка должна поддерживать одни контакты и изменять другие. Для полноценной работы нейронных сетей важна возможность регулировать эффективность передачи сигналов в разных направлениях.

В такой регуляции участвует множество биологических механизмов, в том числе разные формы BDNF.

Зрелый BDNF преимущественно взаимодействует с рецептором TrkB. Эта система участвует в поддержании жизнедеятельности определённых нейронов и в регуляции синаптической пластичности. В экспериментальных исследованиях её активность часто связана с процессами, способствующими укреплению отдельных нервных контактов.

ProBDNF, в свою очередь, способен взаимодействовать с другим рецепторным комплексом, важным компонентом которого является p75NTR. В некоторых условиях такая сигнализация участвует в ослаблении синаптической передачи и перестройке нервных связей [69].

Получается интересная картина: две формы одного белка могут участвовать в процессах, имеющих различное направление.

Например, в экспериментальных моделях зрелый BDNF связывают с регуляцией определённых форм долговременной потенциации — устойчивого усиления эффективности синаптической передачи. Для proBDNF описано участие в некоторых формах долговременной депрессии, при которой эффективность передачи сигнала снижается [70][71].

Это помогает понять, почему созревание BDNF имеет такое большое значение. От того, какая форма белка присутствует в определённой области нервной ткани и какие рецепторы доступны клеткам, может зависеть характер запускаемых процессов.

Впрочем здесь необходима научная оговорка. Было бы неправильно считать зрелый BDNF исключительно полезным, а proBDNF — вредным. Нервной системе нужны разные способы изменения синаптических контактов. Кроме того, действие нейротрофинов зависит от состояния клетки и особенностей конкретной нейронной сети.

Биологический результат определяется взаимодействием молекулы с клеточной системой, в которой она действует. Поэтому один лишь показатель общего количества BDNF ещё не способен рассказать нам обо всех процессах, происходящих в нервной ткани.

Чтобы понять это лучше, рассмотрим, каким образом белок взаимодействует с нейроном.



Рисунок 7. От proBDNF к зрелому BDNF

Как BDNF передаёт сигнал нервной клетке

Каждая нервная клетка окружена мембраной, которая отделяет её внутреннюю среду от окружающего пространства. В эту мембрану встроены специальные белковые структуры — рецепторы. Они способны распознавать определённые сигнальные молекулы и передавать информацию о них внутрь клетки.

Главным рецептором зрелого BDNF является **TrkB** — тропомиозин-рецепторная киназа В.

Когда зрелый BDNF связывается с полноразмерным TrkB, рецептор активируется. Его внутриклеточная часть запускает последовательность биохимических реакций, которые могут влиять на работу нервной клетки.

Что происходит дальше?

Представьте, что на поверхности нейрона появился сигнал, сообщающий о необходимости изменить определённые клеточные процессы. Сам BDNF для этого не обязан проникать внутрь клетки. Он связывается с рецептором, а уже рецептор передаёт информацию внутренним регуляторным системам нейрона.

Одни реакции способны изменять активность белков, которые уже находятся в клетке. Другие влияют на процессы, связанные с образованием новых белковых молекул. Для синаптической пластичности это особенно важно, поскольку длительные изменения нервных контактов иногда требуют перестройки их белковых компонентов.

На молекулярном уровне в сигнализации TrkB участвуют несколько внутриклеточных путей, в том числе MAPK/ERK, PI3K/Akt и PLCγ. Учёные подробно изучают их роль в регуляции жизнедеятельности нейронов и изменении синапсов. Но для понимания основного принципа запоминать эти названия совершенно необязательно [72].

Гораздо важнее представить последовательность событий: **BDNF связывается с рецептором, рецептор активирует внутренние сигнальные механизмы, а клетка изменяет определённые свойства своей работы.**

Некоторые изменения происходят относительно быстро. Например, может измениться активность уже существующих белков синапса. Другим требуется больше времени, поскольку они связаны с синтезом новых белковых молекул или структурной перестройкой нервного контакта.

Именно поэтому нейротрофическая сигнализация представляет такой интерес для исследователей долговременных изменений нервной системы.

Но TrkB — не единственный рецептор, имеющий отношение к BDNF.

Мы уже упоминали **p75NTR**, который может участвовать в передаче сигналов proBDNF. Сам по себе этот рецептор выполняет различные функции, а характер его действия зависит от взаимодействия с другими белками. Для связывания proBDNF в определённых условиях важен комплекс p75NTR с сортиллином [73].

В экспериментальных моделях активация таких рецепторных комплексов может приводить к процессам, связанным с ослаблением отдельных синаптических контактов. Исследователи также изучают их участие в регуляции состояния нервных клеток при различных условиях.

Поэтому систему BDNF нельзя описать одним правилом, согласно которому определённая концентрация белка всегда вызывает одинаковый результат. Для полноценного понимания необходимо учитывать его форму, доступность рецепторов и особенности самой нервной ткани.

Где вырабатывается BDNF и почему важно его выделение

Несмотря на название, BDNF присутствует не только в головном мозге. Его обнаруживают и в других тканях организма. Но для исследований нейропластичности особый интерес представляют нервные клетки гиппокампа и коры больших полушарий.

Здесь BDNF участвует в регуляции процессов, связанных с состоянием нейронов и их синаптических контактов.

После синтеза белок проходит внутриклеточную обработку и может упаковываться в небольшие мембранные пузырьки — секреторные везикулы. Они помогают клетке транспортировать определённые вещества и выделять их во внеклеточное пространство.

Нейроны обладают длинными и сильно разветвлёнными отростками, поэтому доставка молекул к нужному участку клетки имеет особое значение. Для внутриклеточного транспорта существуют специальные белковые механизмы, перемещающие различные грузы вдоль структур цитоскелета.

BDNF может выделяться в зависимости от активности нервных клеток. Это свойство называют активностью-зависимой секрецией [74].

Смысл заключается в том, что определённые режимы нейронной активности способны запускать выделение BDNF из внутриклеточных везикул. После выхода во внеклеточное пространство молекула может взаимодействовать с рецепторами и участвовать в регуляции работы нервных контактов.

Представим синапс, который многократно участвует в передаче сигналов. При подходящих условиях активность нейронов может сопровождаться выделением BDNF, а его взаимодействие с рецепторами — запуском внутриклеточных процессов, влияющих на свойства синапса.

Интересно, что выделившийся белок не обязательно действует только на ту клетку, которая его произвела. Он может взаимодействовать с рецепторами той же клетки или соседних нейронов. Благодаря этому нейротрофическая сигнализация участвует в сложной системе межклеточной регуляции.

Исследователи также обнаружили, что некоторые варианты матричной РНК BDNF могут находиться в дендритах нейронов. Это представляет интерес для изучения локального образования белка в определённых участках клетки [75].

Такая организация позволяет нервной системе регулировать нейротрофические сигналы не только во времени, но и в пространстве. Для нейрона, имеющего множество контактов с другими клетками, это особенно важно.

Вместе с тем BDNF необходим не только во время обучения. Он участвует в поддержании нормальной жизнедеятельности нервной системы, а его образование и выделение регулируются множеством факторов.

Теперь можно понять, почему исследователи уделяют внимание не только количеству BDNF, но и особенностям его внутриклеточного перемещения и секреции. Даже при нормальном синтезе белка изменения в системе его доставки или выделения могут влиять на доступность нейротрофического сигнала.

Как BDNF связан с нейропластичностью

Одна из наиболее интересных особенностей нервной системы заключается в том, что кратковременная активность нейронов способна сопровождаться длительными изменениями их контактов.

Для этого клетке необходимо преобразовать электрические сигналы в биохимические процессы, которые могут сохранять своё действие после прекращения первоначальной активности.

BDNF участвует в такой регуляции.

В экспериментальных исследованиях показано, что сигнализация BDNF–TrkB влияет на определённые формы синаптической пластичности. Например, нарушение работы этой системы может изменять способность отдельных нейронных цепей поддерживать долговременную потенцию [76][77].

В других экспериментах исследователи изучали действие BDNF на дендритные шипики — небольшие выступы нейронных отростков, на которых располагаются многие возбуждающие синапсы. Оказалось, что нейротрофическая сигнализация способна участвовать в изменении их формы и организации [78].

Для таких изменений клетке необходимо регулировать работу белков, которые поддерживают внутреннюю структуру нервного отростка. В некоторых случаях требуется и образование новых белковых молекул.

Здесь проявляется связь между молекулярной сигнализацией и физической перестройкой нервной ткани. Рецептор получает внешний сигнал, а внутриклеточные реакции влияют на свойства синаптического контакта.

При этом BDNF действует совместно с другими регуляторными механизмами. Он не определяет, какую именно информацию человек запомнит, и не способен самостоятельно создавать полноценное воспоминание. Память связана с работой сложных нейронных сетей, а BDNF участвует в молекулярных процессах, которые обеспечивают их способность изменяться.

Особенно важно различать результаты лабораторных исследований и реальные когнитивные функции человека. Учёные могут обнаружить, что воздействие BDNF меняет свойства синапса в клеточной культуре или в мозге экспериментального животного. Но для доказательства улучшения человеческой памяти необходимы совершенно другие исследования.

Эта разница имеет большое значение для оценки любых веществ и методов, которые предлагают использовать для воздействия на нейропластичность.

Можно ли определить уровень BDNF в организме?

По мере роста интереса к нейротрофическим факторам появились лабораторные методы, позволяющие измерять BDNF в крови.

На первый взгляд идея кажется очень привлекательной. Если белок участвует в нейропластичности, почему бы не определить его концентрацию и не использовать результат для оценки состояния мозга?

Но здесь есть важные ограничения.

BDNF присутствует в крови, причём значительная его часть связана с тромбоцитами. Эти клеточные фрагменты участвуют в свёртывании крови и способны накапливать и выделять BDNF при активации [79].

Поэтому лабораторный результат во многом зависит от того, какой материал исследуют.

Например, при определении BDNF в сыворотке крови на концентрацию белка влияет его выделение из тромбоцитов во время свёртывания. В плазме показатели могут заметно отличаться, поскольку условия подготовки образца другие.

Значение имеют и особенности лабораторной методики. Некоторые методы определяют общий BDNF, не позволяя достаточно точно различать его молекулярные формы. На результат также способны влиять условия обработки и хранения образцов.

Но самое существенное ограничение связано с тем, что **концентрация BDNF в периферической крови не равнозначна его активности в головном мозге** [80].

Периферический показатель формируется под влиянием разных источников белка. Он не позволяет напрямую установить, сколько зрелого BDNF выделяется в определённой области мозга и насколько активно работают соответствующие рецепторы.

Поэтому один результат анализа крови не может служить достоверным показателем состояния нейропластичности или индивидуального риска когнитивного снижения.

Исследования периферического BDNF продолжаются. Учёные изучают его связь с различными физиологическими и патологическими состояниями, но в обычной клинической практике этот анализ пока не считается самостоятельным подтверждённым инструментом оценки памяти или состояния синаптических связей.

Это хороший пример того, почему в молекулярной медицине важно различать измеряемый биологический показатель и процесс, который мы хотим с его помощью оценить.

BDNF оказался гораздо интереснее простого белка, поддерживающего жизнедеятельность нервных клеток. Он проходит несколько этапов созревания, а его разные формы могут участвовать в регуляции нервных контактов через различные рецепторные системы.

Его действие зависит от сложной организации нервной ткани. Имеет значение, где образуется молекула, в какой форме она выделяется и какие рецепторы способны принять сигнал. Именно эти особенности делают систему BDNF одним из важных направлений исследований нейропластичности.

Но у этой истории есть ещё одна сторона. Каждый белок образуется по генетической инструкции, а особенности работы генов способны влиять на различные этапы клеточных процессов.

Ген BDNF тоже имеет свои особенности. Исследователи обнаружили генетические варианты, связанные с различиями в отдельных свойствах нейротрофической системы. Их изучение помогает понять, почему биологические механизмы нейропластичности могут работать у разных людей неодинаково.

Именно здесь начинается следующий большой вопрос нашей книги — **генетика BDNF и индивидуальные особенности нейропластичности**.

Раздел II. Гены нейропластичности: BDNF и генетическая сеть

Ещё совсем недавно возможность исследовать собственную ДНК казалась чем-то из области научной фантастики. Расшифровка генетической информации требовала сложного оборудования, огромных финансовых затрат и работы целых научных коллективов. Сегодня ситуация изменилась. Благодаря развитию генетических технологий исследование наследственных особенностей стало доступно широкому кругу людей. Достаточно сдать биологический материал, чтобы узнать о вариантах генов, которые человек получил при рождении.

Особенно интересные перспективы генетика открывает в изучении головного мозга. Мы привыкли оценивать его возможности по результатам: насколько легко запоминаем информацию, быстро ли осваиваем новые навыки, как справляемся с интеллектуальной нагрузкой. Современные генетические исследования позволяют заглянуть глубже — на уровень молекулярных механизмов, обеспечивающих работу нервной системы. Теперь можно узнать, какие наследственные варианты присутствуют в генах, участвующих в регуляции нейропластичности, и сопоставить эти данные с результатами научных исследований.

Одно из центральных мест здесь занимает **ген BDNF**, кодирующий нейротрофический фактор мозга. Оценить работу этой системы непосредственно у человека довольно сложно. Даже лабораторное измерение BDNF в крови не позволяет достоверно определить, насколько активно белок действует в головном мозге. Генетическое тестирование открывает другую возможность: исследовать наследственные варианты самого гена BDNF. Некоторые из них связаны с особенностями клеточных процессов, от которых зависит работа нейротрофической системы. Это позволяет получить сведения, недоступные при обычном измерении BDNF в крови.

В этом и заключается одна из наиболее привлекательных возможностей персональной генетики. Вместо усреднённых представлений о работе человеческого мозга мы можем обратиться к индивидуальному генетическому профилю. Конечно, генетический тест не способен точно измерить память или предсказать, насколько быстро конкретный человек восстановится после повреждения нервной системы. Но он позволяет определить изученные наследственные варианты, связанные с отдельными биологическими механизмами нейропластичности. Ещё недавно подобная информация была доступна преимущественно в рамках научных исследований.

При этом BDNF работает не изолированно. Нервная система представляет собой сложную биологическую сеть, в которой взаимодействуют многочисленные белки и рецепторы. Их образование и функционирование зависят от множества генов. Поэтому для понимания наследственных особенностей нейропластичности важно рассматривать не только BDNF, но и другие генетические системы, связанные с работой нейронов и поддержанием когнитивных функций.

Во втором разделе мы познакомимся с наиболее изученными генетическими вариантами и выясним, что именно известно об их биологических эффектах. Начнём с BDNF, а затем постепенно расширим представление о генетической сети нейропластичности. Это позволит увидеть, насколько далеко продвинулась современная нейрогенетика и какие возможности её достижения открывают для персонализированного изучения когнитивного здоровья.



Рисунок 8. Ген BDNF и его инструкция

Глава 4. BDNF — главный ген нейропластичности

Когда человек получает результаты генетического исследования, перед ним открывается совершенно новый способ узнать особенности собственного организма. Среди десятков генов, обозначений и буквенных сочетаний можно обнаружить и BDNF. Рядом с его названием обычно стоят две буквы: СС, СТ или ТТ. Что они означают? И действительно ли по ним можно узнать что-то о способности мозга обучаться, запоминать и восстанавливаться?

Для начала важно разобраться с небольшой особенностью научной терминологии. Название BDNF используется одновременно для гена и для белка, который этот ген кодирует. Из-за этого возникает путаница: когда говорят о снижении BDNF, далеко не всегда понятно, имеется в виду количество белка, активность его образования или определённый генетический вариант.

На самом деле различие достаточно простое. **Ген BDNF — это участок ДНК, содержащий инструкцию для образования нейротрофического фактора мозга. А белок BDNF — готовая молекула, которую клетка производит по этой инструкции.** Название у них одинаковое, поскольку в генетике гены и кодируемые ими белки часто обозначают одними и теми же буквами.

Представьте рецепт и приготовленное по нему блюдо. Рецепт содержит информацию о том, что и как необходимо сделать, а готовое блюдо представляет собой результат. При этом наличие рецепта ещё не говорит о том, сколько раз им воспользовались и какое количество блюда приготовили.

В клетке действует похожий принцип. Генетическая информация используется для синтеза белка, но интенсивность этого процесса регулируется различными механизмами. Поэтому наличие определённого варианта гена и фактическое количество BDNF в нервной ткани — не одно и то же.

Здесь понятной ценностью генетического тестирования. Измерить BDNF в крови технически возможно, но полученный показатель не отражает напрямую его активность в головном мозге. Значительная часть белка в периферической крови связана с тромбоцитами, а его концентрация зависит в том числе от особенностей получения лабораторного образца [81].

Генетическое исследование позволяет получить другую информацию. Оно показывает последовательность ДНК в определённом участке гена и обнаруживает наследственные варианты, связанные с изученными молекулярными особенностями BDNF. Причём результат практически не зависит от того, насколько человек устал в день обследования, хорошо ли выспался или испытывал ли стресс: исследуется стабильная генетическая последовательность.

Но откуда вообще берутся разные варианты одного гена?

ДНК человека состоит из последовательности четырёх нуклеотидов, которые обозначаются буквами А, Т, G и С. У разных людей эта последовательность почти полностью совпадает, но в отдельных позициях могут встречаться различия. Иногда достаточно замены всего одного нуклеотида, чтобы немного изменились свойства образующегося белка.

Такие распространённые различия называют генетическими полиморфизмами. Один из наиболее изученных вариантов гена BDNF имеет обозначение **rs6265**. Это просто регистрационный номер конкретной позиции в генетических базах данных. В научных статьях можно встретить и другое название — Val66Met. Оно указывает, что при данном варианте в предшественнике белка BDNF возможна замена аминокислоты валина на метионин. Для чтения собственного генетического результата достаточно знать буквенные варианты этого участка ДНК [82].

Интерес исследователей к rs6265 возник после обнаружения его связи с внутриклеточной обработкой BDNF. Оказалось, что определённый вариант способен влиять на перемещение белка внутри нейрона и его выделение в ответ на нервную активность [83].

Для нейропластичности это имеет значение. BDNF должен не только образоваться в клетке, но и оказаться доступным там, где происходит соответствующая нейротрофическая сигнализация. Поэтому особенности его регулируемого выделения представляют интерес для исследования клеточных механизмов обучения.

Результат генетического теста: что означают СС, СТ и ТТ

Обычно человек получает от матери и отца по одной копии исследуемого участка ДНК. Поэтому в генетическом заключении указывают две буквы — по одной для каждой копии.

Для варианта BDNF rs6265 в системе обозначений С/Т возможны три генотипа.

СС — обе копии гена содержат букву С. Этот вариант связан с более сохранным регулируемым выделением BDNF. Для читателя это означает, что в исследуемом участке отсутствует вариант Т, влияющий на внутриклеточное перемещение белка. Сам по себе СС не определяет качество памяти, но помогает понять особенности нейротрофической системы.

СТ — одна копия содержит С, другая Т. Это гетерозиготный генотип. В исследованиях вариант Т связан с изменением доставки BDNF внутри нервной клетки и его выделения при нейронной активности. Поэтому СТ рассматривают при изучении индивидуальных особенностей молекулярных механизмов обучения и памяти [84].

ТТ — обе копии гена содержат букву Т. Этот вариант связан с изменениями внутриклеточного перемещения BDNF и снижением его регулируемого выделения в ряде экспериментальных моделей. Нейроны при этом продолжают производить BDNF, а нервная система сохраняет способность учиться и перестраивать связи [85].

В некоторых лабораторных заключениях вместо СС, СТ и ТТ встречаются обозначения GG, GA и AA. Это связано с тем, что две цепи ДНК комплементарны друг другу, а лаборатории могут использовать разные способы записи одного и того же генетического варианта.

Для rs6265 соответствие следующее:

Таблица 1

Генотип С/Т	Запись по другой цепи ДНК
СС	GG
СТ	GA
ТТ	AA

Поэтому при интерпретации генетического анализа важно смотреть не только на буквы, но и на номер исследуемого варианта. Для BDNF в данном случае это rs6265.

Что дают нам эти сведения на практике?

Прежде всего они позволяют установить наличие определённой наследственной особенности, для которой известны молекулярные эффекты. Это реальное преимущество генетиче-

ского исследования: мы можем узнать последовательность собственного гена и сопоставить её с результатами экспериментальной нейробиологии.

Но возникает закономерный вопрос: можно ли по этим буквам предсказать, как человек будет учиться и запоминать информацию?

Исследования на эту тему проводятся уже много лет. Учёные изучали связь rs6265 с различными видами памяти, особенностями работы гиппокампа и выполнением когнитивных заданий.

В отдельных работах носители Т-аллеля показывали несколько более низкие результаты при выполнении определённых тестов эпизодической памяти. Эпизодическая память помогает нам сохранять сведения о событиях собственной жизни, включая их обстоятельства и последовательность [86].

Исследователи также обнаруживали различия в активности гиппокампа при выполнении заданий на запоминание. Эти данные привлекли внимание к возможному влиянию BDNF на функции нервных сетей, участвующих в формировании новых воспоминаний [87].

Исследования памяти дали неодинаковые результаты: различия между генотипами были заметны в одних задачах и слабее выражены в других. Это объясняет интерес учёных к сочетанию генетики с реальными особенностями обучения, а не только к отдельным буквам в анализе [88].

На клеточном уровне влияние варианта Т на регулируемое выделение BDNF изучено достаточно подробно. На уровне повседневной памяти значение имеют также внимание, условия обучения и совместная работа нескольких мозговых систем.

Особый интерес представляет и эмоциональное обучение. Нервная система способна запоминать ситуации, связанные с неприятными переживаниями, а затем постепенно изменять реакцию, если обстоятельства больше не представляют угрозы.

В исследованиях этот процесс называют угасанием обусловленного страха. Некоторые экспериментальные работы обнаруживали различия в его протекании у носителей разных вариантов BDNF. Такие наблюдения важны для изучения механизмов эмоционального обучения и могут представлять интерес для психотерапевтических исследований [89].

Эмоциональное обучение — ещё одна область, в которой исследователи изучают варианты BDNF. Здесь особенно интересны скорость формирования новой реакции и изменения ответа на ранее пугающую ситуацию [90].

Зато генетика позволяет исследовать, почему работа одних и тех же клеточных механизмов может различаться у разных людей. И с этой точки зрения rs6265 представляет собой интересный пример связи наследственной информации с биологией нейропластичности.

В повседневной жизни особенности памяти и нейропластичности заметнее всего проявляются в ситуациях, когда мозгу приходится осваивать новое. Человек может понимать материал во время занятия, а через несколько дней возвращаться к нему, чтобы закрепить детали. Иногда особенно трудно удерживать сразу несколько частей сложной задачи: отдельные сведения понятны, но на соединение их в общую картину требуется время.

При освоении нового навыка сначала приходится сознательно контролировать каждое действие. Постепенно движения или последовательность операций становятся привычнее. Смена давно закреплённой привычки тоже может требовать длительной практики: знакомая реакция возникает быстро, а новую нужно неоднократно отработать в реальных обстоятельствах.

Эмоциональные реакции дают другие узнаваемые примеры. После неприятного разговора человек может мысленно возвращаться к нему и подбирать слова, которые не нашлись сразу. После пугающего опыта похожие ситуации иногда вызывают настороженность, даже когда реальной опасности уже нет. Изменение таких реакций связано с эмоциональным обучением и перестройкой соответствующих нервных сетей.

Ещё одна знакомая ситуация — снижение концентрации после продолжительной умственной нагрузки. Текст читается медленнее, новая информация хуже удерживается, а переключение между задачами требует дополнительных усилий. После болезни или недосыпа когнитивная работоспособность также может временно снижаться. Эти проявления помогают представить, какие функции мозга исследуют учёные, изучающие нейропластичность и нейротрофическую поддержку.

И всё же подобные результаты позволяют задать гораздо более интересный вопрос. Если ген влияет на определённые клеточные процессы, означает ли это, что особенности работы нервной системы навсегда определены последовательностью ДНК?

Генетика и окружающая среда

Генетический анализ позволяет узнать, какие особенности BDNF человек унаследовал от родителей. Но возникает куда более интересный вопрос: можно ли повлиять на работу этой системы, если сама последовательность ДНК остаётся неизменной?

И здесь мы подходим к одному из важнейших принципов современной генетики: **наследственная информация реализуется во взаимодействии с окружающей средой**.

Ген содержит инструкцию для образования белка, но клетка не использует её с одинаковой интенсивностью постоянно. Активность генов регулируется в зависимости от поступающих сигналов и физиологического состояния организма. Этот процесс называют экспрессией генов. В его регуляции участвуют различные молекулярные механизмы, включая эпигенетические, которые способны изменять доступность генетической информации, сохраняя саму последовательность ДНК.

Для BDNF это особенно интересно. Его образование и выделение связаны с активностью нервных клеток, поэтому нейротрофическая система обладает определённой способностью отвечать на изменения условий. Даже если человек унаследовал вариант, связанный с менее эффективным регулируемым выделением BDNF, в его организме продолжают работать другие механизмы, участвующие в образовании белка и поддержании нейропластичности.

Получается, что генотип описывает одну из биологических особенностей, а **условия жизни влияют на то, как эта особенность реализуется**. Человек не может заменить унаследованные буквы СС, СТ или ТТ по собственному желанию, зато способен воздействовать на многие физиологические процессы, от которых зависит работа нервной системы.

В этом и заключается практическая ценность знания своей генетики. Обнаружив менее благоприятный вариант BDNF, мы можем сосредоточиться на том, как поддержать нейротрофическую систему и создать условия для наиболее эффективной работы мозга. Генетический результат становится не окончательной оценкой возможностей человека, а отправной точкой для их развития.

Именно поэтому нас будет интересовать не только то, какой BDNF записан в ДНК, но и **то, как помочь ему работать**. Можно ли повлиять на образование и выделение этого белка? Какие воздействия действительно поддерживают нейропластичность? Насколько далеко позволяют продвинуться современные научные исследования?

Практические способы поддержки нейропластичности мы подробно рассмотрим в пятом разделе книги.

Генетика помогает понять, с какими особенностями мы начинаем. А окружающая среда открывает возможности влиять на то, как будет работать наш мозг на протяжении жизни.

Глава 5. BDNF не один: гены нейропластической сети

BDNF занимает особое место в регуляции нейропластичности. Он участвует в поддержании нервных клеток и изменении синаптических связей, благодаря которым мозг способен обучаться, сохранять приобретённый опыт и адаптироваться к новым условиям.

Но даже такая важная молекула не может обеспечить пластичность нервной системы самостоятельно. Чтобы нейрон получил сигнал BDNF, необходим соответствующий рецептор. Чтобы приобретённый опыт закрепился, должны измениться свойства синаптических контактов. Для этого нервным клеткам требуется энергия, а их нормальная работа зависит от состояния окружающей ткани.

Все эти процессы регулируются множеством генов. Одни непосредственно участвуют в изменении нервных связей, другие влияют на нейромедиаторную активность, а третьи обеспечивают защиту клеток и поддержание обменных процессов.

Поэтому генетику нейропластичности полезно рассматривать как сеть взаимосвязанных механизмов. Для человека, который изучает собственный генетический профиль, такой подход особенно интересен: он позволяет увидеть, какие именно биологические процессы стоят за буквами и цифрами в результатах исследования.

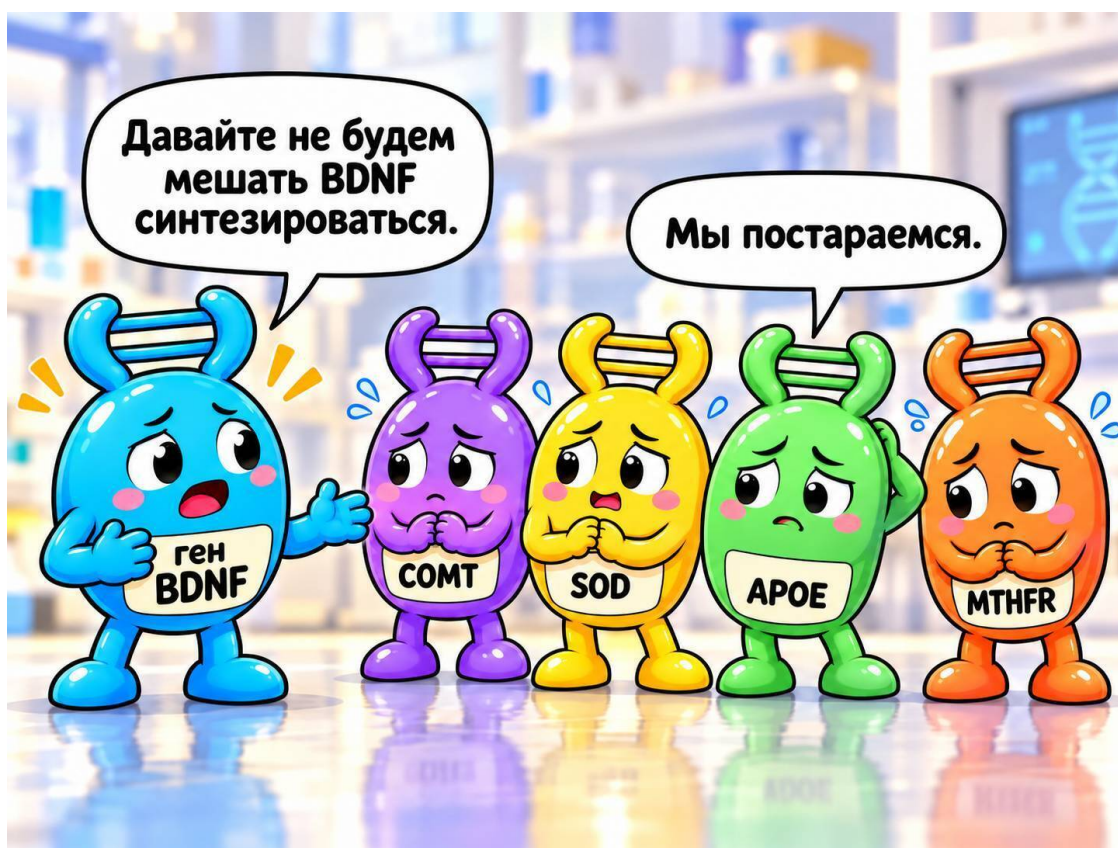


Рисунок 9. BDNF и гены-соседи: COMT, SOD, APOE, MTHFR

Нейротрофическая система и синаптическая пластичность

Для передачи сигнала BDNF необходим рецептор TrkB, который кодируется геном **NTRK2**. После взаимодействия нейротрофического фактора с этим рецептором внутри клетки

запускаются процессы, участвующие в поддержании нейронов и изменении синаптических контактов.

Выходит, значение имеет не только образование самого BDNF, но и способность нервных клеток воспринимать его сигнал.

Ген **NTRK2** представляет интерес для исследований памяти и когнитивного старения. Например, для варианта rs2289656 обнаружены различия в вероятности когнитивных нарушений у носителей разных аллелей. В исследованных группах G-аллель был связан с более благоприятными показателями, тогда как A рассматривался как сравнительно неблагоприятный вариант [91].

Другой важный участник синаптической пластичности — **GRIN2B**. Он кодирует субъединицу NMDA-рецептора, участвующего в передаче возбуждающих сигналов между нейронами.

Этот рецептор способен реагировать на определённые сочетания электрической активности нервных клеток. При его активации запускаются кальций-зависимые процессы, изменяющие эффективность синаптической передачи.

Именно такие механизмы помогают понять, каким образом повторяющийся опыт постепенно меняет работу нервных связей.

Варианты GRIN2B изучаются в исследованиях памяти и возрастных когнитивных изменений. В частности, rs3764030 исследовали в связи со скоростью извлечения информации из памяти у пожилых людей [92].

Таблица 2

Ген	rs-номер	Алель риска	Значение
BDNF	rs6265	T	Снижение активности-зависимого выделения BDNF
NTRK2	rs2289656	A	В отдельных исследованиях связан с менее благоприятными когнитивными показателями
GRIN2B	rs3764030	G	В небольшом исследовании связан с возрастным замедлением извлечения информации из памяти

Алель риска — это вариант ДНК, связанный с определённым неблагоприятным изменением биологической функции или повышенной вероятностью нарушения.

Эти гены выполняют разные задачи в пределах одной системы. BDNF обеспечивает нейротрофическую сигнализацию, NTRK2 позволяет клетке воспринимать соответствующий сигнал, а GRIN2B участвует в механизмах изменения синаптической передачи.

Молекулярные процессы обучения зависят от их согласованной работы. Нервная клетка должна получить сигнал и изменить свойства контакта так, чтобы приобретённый опыт мог сохраняться.

Нейромедиаторная регуляция, внимание и стресс

Синаптическая пластичность тесно связана с нейромедиаторной регуляцией. Нейромедиаторы определяют характер взаимодействия нервных клеток и участвуют в работе систем, отвечающих за внимание, мотивацию и эмоциональные реакции.

Особое значение здесь имеет дофамин. Он участвует в обучении через подкрепление, помогая нервной системе выделять значимые события и изменять поведение в зависимости от полученного результата.

Дофаминергическая активность также влияет на процессы, связанные с BDNF. Активность нейронов регулирует образование и выделение нейротрофического фактора, а BDNF участвует в закреплении определённых изменений синаптических контактов.

Одним из наиболее изученных генов дофаминового обмена является **COMT**. Он кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, участвующий в метаболизме дофамина и других катехоламинов.

Особенно важна эта система для префронтальной коры, которая участвует в рабочей памяти, планировании действий и контроле внимания.

Распространённый вариант **COMT rs4680** влияет на активность фермента. При А-аллеле его активность снижена, поэтому метаболизм определённых катехоламинов происходит медленнее [93].

Для нормальной когнитивной деятельности важна не максимальная концентрация дофамина, а определённое равновесие. При недостаточной и чрезмерной дофаминергической активности отдельные когнитивные функции могут ухудшаться.

Поэтому особенности **COMT** особенно интересны в контексте стрессовой нагрузки. В спокойной обстановке и во время эмоционального напряжения одна и та же нейромедиаторная система может работать по-разному.

Другие участники дофаминовой регуляции — **DRD2 и DRD4**. Они кодируют рецепторы, через которые нервные клетки воспринимают дофаминовые сигналы.

Эти рецепторы участвуют в работе нейронных цепей, связанных с мотивацией, обработкой вознаграждения и освоением поведения через подкрепление. Особенности дофаминовой системы могут влиять на то, насколько эффективно человек использует обратную связь при обучении новым действиям.

С дофаминовой системой взаимодействует серотониновая регуляция.

SLC6A4 кодирует серотониновый транспортер — белок, обеспечивающий обратный захват серотонина после его выделения. Работа этой системы имеет значение для эмоциональной регуляции и обработки значимого опыта.

Ген **MAOA** кодирует фермент моноаминоксидазу А, который участвует в метаболизме серотонина, дофамина и норадреналина. Особенности его активности влияют на скорость превращения этих нейромедиаторов и представляют интерес для изучения стрессовой реактивности.

Таблица 3

Ген	rs-номер	Аллель риска	Значение
COMT	rs4680	A	Снижение активности фермента COMT
DRD2	rs1800497	T	В некоторых исследованиях связан с изменениями доступности дофаминовых D2-рецепторов
DRD4	rs1800955	C	Изучается в связи с регуляцией активности гена; влияние на поведение неоднозначно
SLC6A4	rs25531	G	В сочетании с определённым вариантом 5-HTTLPR связан со сниженной экспрессией серотонинового транспортера
MAOA	rs6323	G	В отдельных экспериментальных исследованиях связан с повышенной активностью моноаминоксидазы А

Значение нейромедиаторной регуляции особенно заметно при формировании новых моделей поведения. Чтобы изменить привычную реакцию, мозгу необходимо учитывать новую информацию, выбирать другой способ действия и закреплять его при повторении.

В этом процессе участвуют и нейромедиаторные сигналы, и молекулярные механизмы синаптической пластичности. Поэтому BDNF и нейромедиаторные гены рассматриваются как участники взаимосвязанных систем, обеспечивающих обучение и поведенческую адаптацию.

Гены воспаления и микроглия

Долгое время изучение памяти было сосредоточено прежде всего на нервных клетках. Правда сегодня известно, что состояние синапсов зависит и от иммунной среды головного мозга.

Особое место занимает микроглия — специализированные иммунные клетки нервной системы. Они участвуют в защите нервной ткани, удалении повреждённых клеточных компонентов и регуляции определённых синаптических процессов.

В нормальных условиях иммунные механизмы помогают поддерживать функционирование мозга. При продолжительной воспалительной активации свойства окружающей нейроны среды меняются. Избыточные воспалительные сигналы могут нарушать передачу информации между клетками и влиять на процессы обучения.

В экспериментальных исследованиях хроническое воспаление способно изменять BDNF-сигнализацию и снижать эффективность некоторых механизмов синаптической пластичности. Поэтому нейровоспаление представляет особый интерес для изучения когнитивных нарушений.

Среди генов воспалительной регуляции выделяется **TNF**. Он кодирует фактор некроза опухоли — цитокин, участвующий в иммунном ответе.

Другой важный ген — **IL6**, кодирующий интерлейкин-6. Этот белок участвует в передаче воспалительных сигналов и взаимодействии иммунной системы с обменными процессами.

Для IL6 хорошо изучен вариант rs1800795, расположенный в регуляторной области гена. Он может влиять на особенности экспрессии интерлейкина-6, хотя направление эффекта зависит от клеточного окружения и условий исследования.

В крупных генетических исследованиях С-аллель этого варианта связывали с повышенным риском некоторых сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний. Например, мета-анализ 74 исследований, включавший более 86 тысяч участников, обнаружил связь С-аллеля с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [94].

Для нашего разговора эта связь интересна тем, что хроническое системное воспаление и состояние сосудов способны влиять на здоровье нервной системы. Но наличие С-аллеля не означает, что у человека обязательно повышен интерлейкин-6 или развивается нейровоспаление.

Особое место занимает **TREM2**, который кодирует рецептор микроглии. Он участвует в реакции иммунных клеток на изменения окружающей ткани, включая процессы, связанные с нейродегенерацией.

Таблица 4

Ген	rs-номер	Аллель риска	Значение
TNF	rs1800629	A	В отдельных исследованиях связан с повышенной продукцией TNF-α
IL6	rs1800795	C	В метаанализах связан с повышенным риском некоторых воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний
TREM2	rs75932628	T	Редкий вариант, связанный с повышенным риском болезни Альцгеймера

Особенно активно взаимосвязь иммунной системы и когнитивного здоровья стали изучать после пандемии COVID-19.

У части людей после перенесённой инфекции сохранялись трудности с концентрацией внимания и запоминанием информации. Появилось широко известное выражение «мозговой туман» — состояние, при котором привычные интеллектуальные задачи требуют заметно больших усилий [95].

Учёные начали искать биологические механизмы этих изменений. Одним из главных направлений стало исследование постинфекционного нейровоспаления.

В работе, опубликованной в *Nature Neuroscience* в 2024 году, исследователи обнаружили у пациентов с длительными когнитивными жалобами после COVID-19 признаки нарушения гематоэнцефалического барьера. Эта структура регулирует обмен между кровью и нервной тканью, ограничивая проникновение ряда веществ и клеточных компонентов в головной мозг [96].

Нарушение её проницаемости сопровождалось признаками сохраняющейся воспалительной активности. Полученные результаты показали, что постковидные когнитивные нарушения могут иметь определённые биологические механизмы, связанные с состоянием сосудов и иммунной среды мозга.

Параллельно исследователи обратили внимание на BDNF. В ряде работ у пациентов с COVID-19 обнаруживали изменения его концентрации в крови, в том числе снижение по сравнению с контрольными группами [97].

Это вызвало интерес к возможной связи между постинфекционным воспалением и нейротрофической поддержкой нервной ткани. Поскольку BDNF участвует в синаптической пластичности, нарушения соответствующей сигнализации рассматривают как один из потенциальных механизмов длительных когнитивных изменений после инфекции.

При этом концентрация BDNF в крови не является прямым показателем его активности в мозге, а причины постковидного «мозгового тумана» не ограничиваются одним нейротрофическим фактором.

Для генетики здесь открывается отдельное направление исследований. Варианты TNF, IL6 и других генов иммунной системы могут влиять на особенности воспалительного ответа. TREM2 представляет интерес благодаря участию микроглии в регуляции состояния нервной ткани.

Пока эти генетические маркеры не позволяют надёжно предсказать, у кого после инфекции разовьются продолжительные когнитивные нарушения. Но исследования COVID-19 помогли подробнее изучить взаимодействие воспаления, сосудистой системы и нейропластичности.

Этот пример показывает, что изменения когнитивной гибкости могут возникать даже без неблагоприятных вариантов BDNF. На работу нейротрофической системы влияет биологическая среда, в которой находятся нервные клетки.

Антиоксидантная защита и детоксикация

Нейроны относятся к клеткам с высокими энергетическими потребностями. Даже в состоянии покоя им необходимо поддерживать электрический потенциал мембраны, передавать сигналы и обеспечивать работу внутриклеточных механизмов.

Значительная часть необходимой энергии образуется в митохондриях. В процессе клеточного дыхания возникают активные формы кислорода, которые участвуют в нормальной клеточной сигнализации. Впрочем при нарушении равновесия между их образованием и нейтрализацией развивается окислительный стресс.

Для нервной системы это особенно важно. Повреждение клеточных мембран и белков может нарушать синаптическую передачу, а изменения работы митохондрий — ограничивать энергетическое обеспечение нейронов.

Нейропластичность требует значительных энергетических ресурсов. Изменение синаптических контактов сопровождается работой рецепторов, перемещением клеточных компонентов и образованием новых белков. BDNF участвует в регуляции этих процессов, но их нормальное протекание зависит от состояния самой клетки.

В экспериментальных исследованиях выраженный окислительный стресс способен нарушать нейротрофическую сигнализацию. Поэтому антиоксидантная защита имеет значение для сохранения условий, в которых реализуются BDNF-зависимые механизмы пластичности.

Одним из основных генов этой группы является **SOD2**. Он кодирует митохондриальную супероксиддисмутазу — фермент, участвующий в преобразовании супероксидных радикалов.

Другой важный ген — **NQO1**. Он кодирует фермент, обеспечивающий определённые окислительно-восстановительные реакции и защиту клеток от некоторых химических повреждений.

С антиоксидантной защитой тесно связана глутатионовая система. Глутатион участвует в поддержании клеточного окислительно-восстановительного равновесия, а ферменты семейства глутатион-S-трансфераз обеспечивают его взаимодействие с различными соединениями.

Это целое семейство генов, среди которых особенно известны **GSTP1** и **GSTA1**. Другие представители семейства могут иметь делеционные варианты — изменения, при которых соответствующий ген отсутствует. Для таких вариантов обычное обозначение одним SNP не подходит.

Белковые продукты GST-генов выполняют сходные биохимические задачи, но отличаются набором веществ, с которыми способны взаимодействовать. Поэтому состояние глутатионовой системы зависит от нескольких ферментов, работающих совместно.

Таблица 5

Ген	rs-номер	Аллель риска	Значение
SOD2	rs4880	T	В отдельных исследованиях связан с менее эффективной митохондриальной антиоксидантной защитой; эффект зависит от условий
NQO1	rs1800566	T	Снижение активности фермента, особенно при TT
GSTP1	rs1695	G	Изменение активности фермента по отношению к определённым веществам
GSTA1	rs3957357	T	В составе определённых регуляторных вариантов связан со сниженной экспрессией фермента

Глутатионовая система представляет интерес для нейропластичности через механизмы клеточной защиты. Некоторые химические соединения и продукты нарушенного обмена способны повреждать нервную ткань, а нормальная работа ферментов биотрансформации помогает организму перерабатывать определённые вещества.

При этом различные GST-ферменты действуют на разные субстраты. Поэтому снижение активности одного из них нельзя автоматически приравнять к ухудшению общей способности организма обезвреживать химические соединения.

Сохранность клеточной среды важна и для BDNF-сигналикации. Нейротрофический фактор участвует в поддержании синаптических изменений, но для реализации его эффектов необходимы нормально функционирующие мембраны, рецепторы и внутриклеточные структуры.

Получается, антиоксидантные и детоксикационные системы влияют на нейропластичность преимущественно через защиту клеток и поддержание их биохимического равновесия.

Гены метилирования и сосудистого обмена

Для нормальной работы мозга необходимо постоянное кровоснабжение. Нейроны чувствительны к нарушениям доставки кислорода и питательных веществ, поэтому состояние сосудистой системы имеет большое значение для сохранения когнитивных функций.

Одним из метаболических процессов, связанных с сосудистым здоровьем, является обмен гомоцистеина.

Гомоцистеин образуется в ходе обмена метионина. В норме он используется в последующих биохимических реакциях, обеспечивающих образование других необходимых организму соединений.

В этих процессах участвуют гены **MTHFR, MTR, MTRR и CBS**.

MTHFR кодирует фермент, необходимый для образования активной формы фолата, которая участвует в реметилировании гомоцистеина.

Ген MTR кодирует метионинсинтазу — фермент, превращающий гомоцистеин в метионин. MTRR участвует в восстановлении активности метионинсинтазы, обеспечивая нормальное протекание соответствующей реакции.

Другой путь обмена гомоцистеина связан с геном CBS. Он кодирует цистатионин-бета-синтазу, которая участвует в превращении гомоцистеина в цистатионин. В дальнейшем этот путь связан с образованием цистеина — аминокислоты, необходимой, в частности, для синтеза глутатиона.

Поэтому фолатный обмен, метилирование и антиоксидантная защита имеют общие биохимические звенья.

Таблица 6

Ген	rs-номер	Аллель риска	Значение
MTHFR	rs1801133	T	Снижение активности фермента, наиболее выраженное при TT
MTHFR	rs1801131	C	Снижение ферментативной активности
MTR	rs1805087	G	Изучается в связи с изменениями метаболизма гомоцистеина; результаты неоднородны
MTRR	rs1801394	G	Связан с особенностями работы фермента; влияние на гомоцистеин зависит от условий
CBS	rs2851391	T	В генетических исследованиях связан с более высокой концентрацией гомоцистеина

Наиболее подробно изучено влияние MTHFR rs1801133. Т-аллель связан со снижением активности фермента, особенно при генотипе ТТ. При этом концентрация гомоцистеина зависит также от поступления фолатов, обеспеченности другими витаминами группы В и состояния обменных процессов [98].

Повышенный гомоцистеин ассоциирован с неблагоприятными сосудистыми показателями. Поэтому его изучение представляет интерес при оценке факторов, способных влиять на когнитивное здоровье [99].

Нормальное кровоснабжение обеспечивает нервные клетки кислородом и веществами, необходимыми для энергетического обмена. При выраженных сосудистых нарушениях страдают синаптические функции, а вместе с ними память и способность усваивать новую информацию.

Кроме того, фолатный цикл участвует в реакциях метилирования, необходимых для точной регуляции. Метилирование ДНК относится к эпигенетическим механизмам, с помощью которых регулируется активность генов, в том числе в нервной системе.

Для BDNF этот механизм особенно интересен: активность его гена также регулируется эпигенетическими процессами. Правда распространённые варианты MTHFR не позволяют напрямую определить степень метилирования BDNF или предсказать уровень его экспрессии.

Значит, гены фолатного цикла связаны с нейропластичностью через поддержание обменных процессов, сосудистое здоровье и общие механизмы клеточной регуляции.

АРОЕ и когнитивное старение

Среди генов, влияющих на здоровье мозга, особое место занимает **АРОЕ**. Он кодирует аполипопротеин Е — белок, участвующий в транспорте липидов, необходимых для поддержания клеточных мембран и нормальной работы нервной системы.

Наибольшую известность этот ген приобрёл благодаря связи с болезнью Альцгеймера. Один из его вариантов, **ε4**, является наиболее значимым распространённым наследственным фактором риска поздней формы заболевания [100][101].

Но АРОЕ представляет интерес и для нейропластичности. Его работа затрагивает липидный обмен нервной ткани, процессы, связанные с накоплением бета-амилоида, а также особенности иммунной реакции мозга. Эти механизмы влияют на сохранность синаптических контактов при старении.

Здесь возникает важная связь с BDNF. Нейротрофическая сигнализация участвует в поддержании синаптической пластичности, тогда как АРОЕ влияет на процессы, определяющие уязвимость нервной ткани к нейродегенеративным изменениям.

Поэтому исследователей интересует сочетание АРОЕ **ε4** с генетическими особенностями BDNF. Возникает закономерный вопрос: может ли наследственная предрасположенность к нейродегенерации в сочетании с менее эффективной нейротрофической сигнализацией дополнительно влиять на сохранность нервных связей?

Биологические основания для такого взаимодействия существуют. Но конкретное дополнительное повышение риска деменции при сочетании АРОЕ **ε4** и BDNF rs6265 Т пока не подтверждено достаточно убедительно.

Именно АРОЕ позволяет особенно подробно рассмотреть связь наследственности, нейропластичности и возрастного когнитивного снижения. По значению для изучения болезни Альцгеймера этот ген выделяется среди большинства других генетических маркеров.

Поэтому следующая глава будет полностью посвящена АРОЕ: его вариантам, генотипам, механизмам нейродегенерации и тому, какую роль сохранение нейропластичности может играть в поддержании когнитивного здоровья.

Глава 6. АРОЕ: наследственный риск болезни Альцгеймера

Среди генов, связанных с когнитивным старением, особое место занимает АРОЕ. Это наиболее значимый распространённый генетический фактор риска поздней формы болезни Альцгеймера. Его влияние подтверждено многочисленными исследованиями, а некоторые варианты способны увеличивать вероятность заболевания в несколько раз [102].

Первоначально АРОЕ изучали в связи с обменом жиров. Он кодирует аполипопротеин Е — белок, который участвует в переносе липидов между клетками. В головном мозге его производят преимущественно астроциты, обеспечивающие метаболическую поддержку нейронов [103].

Липиды необходимы для построения и обновления клеточных мембран. От их обмена зависит нормальная работа синапсов — контактов между нервными клетками, через которые передаётся информация. Аполипопротеин Е участвует в перераспределении этих компонентов, особенно при изменении состояния нервной ткани.

Позднее выяснилось, что разные формы АроЕ по-разному влияют на процессы, связанные с накоплением патологических белков, воспалительной реакцией и повреждением нервных контактов. Именно эти особенности сделали АРОЕ одним из центральных генов в исследованиях болезни Альцгеймера [104].

Генотипы АРОЕ и риск болезни Альцгеймера

У АРОЕ существуют три основные формы: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Один вариант человек наследует от матери, другой — от отца, поэтому в генетическом заключении указывается их сочетание.

Наиболее распространена форма $\epsilon 3$. Её используют как исходный вариант при сравнении наследственных рисков. Форма $\epsilon 2$ в среднем связана с более низкой вероятностью болезни Альцгеймера, тогда как $\epsilon 4$ существенно повышает её.

В генетических исследованиях эти формы определяют по сочетанию двух маркеров — rs429358 и rs7412.

Таблица 7

Форма АРОЕ	rs429358	rs7412	Значение
$\epsilon 2$	T	T	Более низкий риск болезни Альцгеймера
$\epsilon 3$	T	C	Наиболее распространённый вариант
$\epsilon 4$	C	C	Повышенный риск поздней болезни Альцгеймера

При генотипе $\epsilon 3/\epsilon 4$ человек имеет одну копию $\epsilon 4$, а при $\epsilon 4/\epsilon 4$ — две. Количество копий влияет на выраженность наследственного риска.

В исследованиях европейских популяций одна копия $\epsilon 4$ связана приблизительно с двукратным–четырёхкратным повышением относительного риска болезни Альцгеймера по сравнению с $\epsilon 3/\epsilon 3$. При двух копиях повышение может достигать десятикратного уровня и более. Величина эффекта зависит от возраста, пола и популяции [105][106].

Это статистические показатели, а не индивидуальный прогноз. Болезнь Альцгеймера развивается и у людей без $\epsilon 4$, а многие носители этого варианта сохраняют нормальные когнитивные функции до пожилого возраста.

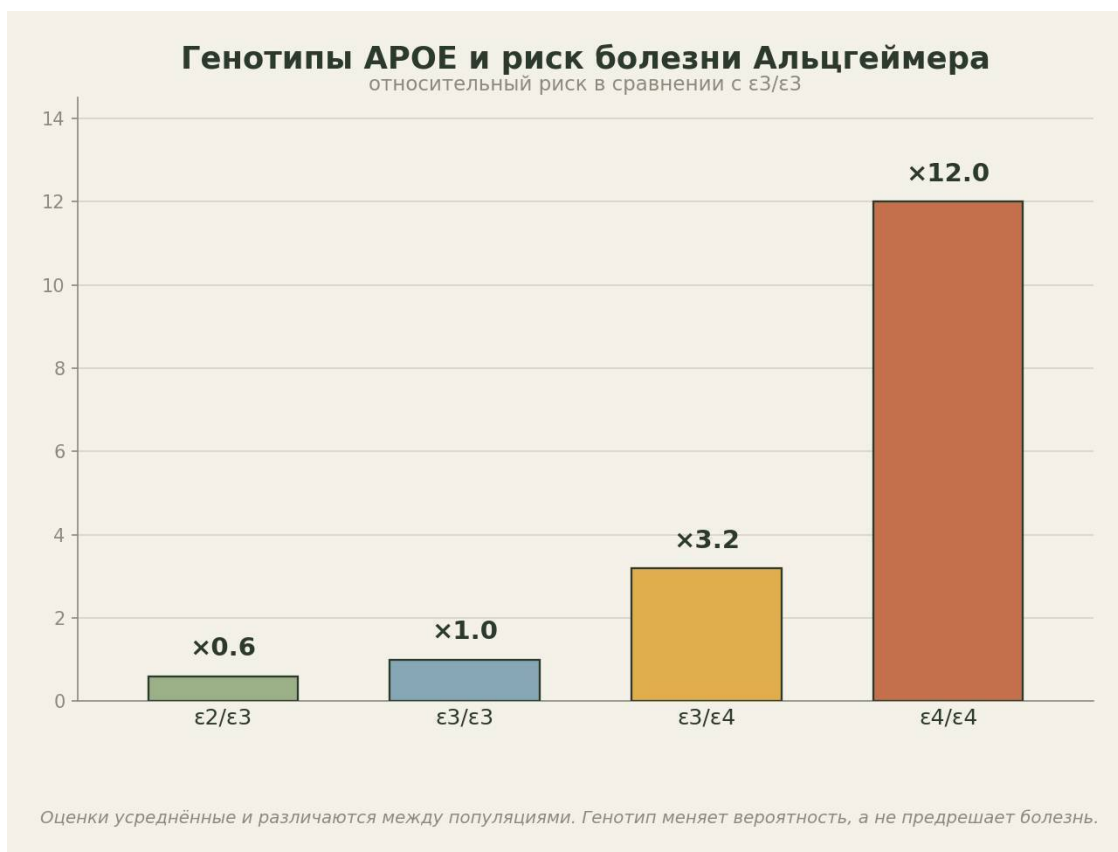


Рисунок 10. Генотипы APOE и наследственный риск болезни Альцгеймера

Чтобы понять, почему APOE оказывает столь выраженное влияние, необходимо рассмотреть биологические процессы, лежащие в основе заболевания.

Один из главных признаков болезни Альцгеймера — накопление бета-амилоида. Этот белковый фрагмент образуется в ходе обычного клеточного обмена, но при нарушении равновесия между его образованием и удалением начинает накапливаться в нервной ткани.

У носителей APOE $\epsilon 4$ амилоидные отложения в среднем возникают раньше и встречаются чаще. Патологические изменения могут развиваться за многие годы до первых заметных нарушений памяти [107].

Постепенно в процесс вовлекается тау-белок, необходимый для нормальной организации внутриклеточных структур нейрона. При болезни Альцгеймера он подвергается патологическим изменениям и формирует скопления, нарушающие работу нервных клеток.

Одновременно изменяется деятельность микроглии — иммунных клеток головного мозга. В норме они участвуют в защите нервной ткани и удалении повреждённых компонентов. При длительной воспалительной активации иммунная реакция способна поддерживать неблагоприятные изменения клеточной среды.

APOE $\epsilon 4$ влияет и на эти процессы. Исследования связывают его с особенностями нейровоспаления, состоянием гематоэнцефалического барьера и повреждением синаптических контактов.

Последнее особенно важно для памяти. Нарушение работы синапсов может возникать задолго до выраженной гибели нейронов. Нервные клетки ещё сохраняются, но передача информации между ними становится менее эффективной. Постепенно страдает согласованная работа нейронных сетей, обеспечивающих обучение и запоминание.

АРОЕ $\epsilon 4$ затрагивает сразу несколько механизмов нейродегенерации, которые способны усиливать друг друга. Именно поэтому его влияние на риск болезни Альцгеймера значительно выраженнее, чем влияние большинства распространённых генетических вариантов.

АРОЕ и BDNF: сочетание генетических рисков

Отдельный интерес представляет сочетание АРОЕ $\epsilon 4$ с аллелем BDNF rs6265 Т.

Функциональные особенности BDNF мы уже подробно разбирали в предыдущих главах. Здесь важно их значение на фоне наследственной предрасположенности к нейродегенерации.

АРОЕ $\epsilon 4$ связан с повышенной вероятностью патологических изменений нервной ткани. BDNF rs6265 Т влияет на активность-зависимое выделение нейротрофического фактора. Сочетание этих вариантов затрагивает два процесса, имеющих непосредственное отношение к состоянию синапсов: их уязвимость к повреждению и механизмы поддержания пластичности.

Исследования подтверждают, что взаимодействие этих генов может проявляться ещё до возникновения клинических симптомов.

В одном из длительных наблюдений участвовали 114 взрослых людей без выраженных когнитивных нарушений. Исследователи сопоставляли их генотипы с накоплением бета-амилоида и изменениями метаболической активности головного мозга [108].

У носителей АРОЕ $\epsilon 4$, одновременно имевших вариант BDNF Met66, связанный с rs6265 Т, обнаружили более выраженное накопление амилоида и ускоренное снижение метаболической активности в областях мозга, уязвимых при болезни Альцгеймера [109].

Сочетание АРОЕ $\epsilon 4$ и BDNF rs6265 Т связано с неблагоприятными изменениями определённых биомаркеров нейродегенерации ещё до появления заметных нарушений памяти.

Это принципиально важный результат. Наследственные особенности двух разных молекулярных систем проявляются на уровне ранних изменений нервной ткани.

При этом оценка вероятности самой деменции требует других данных: биомаркеры заболевания и клинический исход не являются одним и тем же показателем. В указанном исследовании дополнительного ускорения когнитивного снижения не выявили, а более крупные исследования пока не подтвердили устойчивого увеличения риска болезни Альцгеймера именно за счёт этой комбинации.

Научное значение установленной связи заключается в другом: **АРОЕ и BDNF взаимодействуют на уровне процессов, имеющих отношение к ранним стадиям нейродегенерации.** Их совместное изучение позволяет исследовать, почему патологические изменения у разных людей возникают с неодинаковой скоростью и по-разному отражаются на состоянии мозга.

Материнская линия: особенности наследственного риска

В генетике болезни Альцгеймера особое внимание привлекает семейная история когнитивных нарушений. Причём исследования показывают, что её значение может различаться в зависимости от того, по какой линии наблюдались проблемы с памятью.

В 2024 году в журнале *JAMA Neurology* были опубликованы результаты исследования участников проекта A4. Учёные изучали семейную историю более четырёх тысяч людей без выраженных когнитивных нарушений и сопоставляли её с накоплением бета-амилоида в головном мозге [110].

У участников, сообщавших о нарушениях памяти у матери, в среднем обнаруживали более выраженную амилоидную патологию. Эта связь сохранялась независимо от возраста появления материнских симптомов [111].

Для отцовской линии результаты отличались: связь с накоплением амилоида была заметнее при раннем появлении нарушений памяти у отца [112].

Материнская история когнитивных нарушений оказалась связана с амилоидными изменениями мозга ещё до появления собственных симптомов у потомков [113].

Одним из возможных объяснений является митохондриальное наследование [114].

Митохондриальную ДНК человек получает практически исключительно от матери. Митохондрии обеспечивают энергетические потребности клеток, а головной мозг особенно чувствителен к нарушениям энергетического обмена.

Исследователи также рассматривают эпигенетические механизмы и взаимодействие других наследственных факторов.

При этом важно отличать семейную историю когнитивных нарушений от передачи конкретного варианта APOE. Сам ген расположен в 19-й хромосоме и наследуется от обоих родителей. Поэтому результаты исследования A4 не означают, что полученный от матери $\epsilon 4$ обязательно опаснее такого же варианта, унаследованного от отца.

Эти работы показывают, что для оценки когнитивного старения семейная история может содержать дополнительную информацию, выходящую за пределы отдельного генетического маркера.

APOE и COVID-19: связь с тяжёлым течением инфекции

Во время пандемии COVID-19 APOE привлёк внимание исследователей в новом контексте.

В 2020 году при анализе данных британского биобанка UK Biobank обнаружили, что люди с генотипом APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ чаще получали положительный результат тестирования на SARS-CoV-2 в первую волну пандемии [115].

В дальнейшем у этой группы выявили повышенный риск тяжёлых исходов инфекции, включая смертность. В одном из анализов отношение шансов смерти после положительного теста было приблизительно в четыре раза выше, чем при $\epsilon 3/\epsilon 3$ [116].

Эти результаты показали, что **APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ связан не только с наследственным риском болезни Альцгеймера, но и с тяжёлыми исходами COVID-19.**

APOE иногда называют «входными воротами» для коронавируса, хотя непосредственным рецептором проникновения SARS-CoV-2 в клетки является ACE2. Связь APOE с инфекцией изучается через другие биологические механизмы, прежде всего липидный обмен и иммунную регуляцию [117].

Особый интерес вызвали неврологические последствия COVID-19. У части пациентов после завершения острой инфекции сохранялись нарушения внимания и памяти. Многие описывали ощущение замедленного мышления, получившее название «мозговой туман [118] [119]».

Исследования постепенно раскрыли биологические механизмы этих изменений.

В 2024 году в журнале *Nature Neuroscience* была опубликована работа, посвящённая состоянию гематоэнцефалического барьера у пациентов с длительными постковидными когнитивными нарушениями [120].

С помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием исследователи обнаружили повышенную проницаемость барьера. Эти изменения сопровождались признаками сохраняющейся воспалительной активности [121].

Гематоэнцефалический барьер поддерживает нормальную среду головного мозга и ограничивает проникновение определённых веществ из крови в нервную ткань. Нарушение его функций способно влиять на работу нейронов и состояние иммунной системы мозга.

Параллельно стали изучать изменения BDNF при COVID-19. В отдельных исследованиях у пациентов обнаруживали более низкие концентрации нейротрофического фактора в крови во время инфекции [122].

Это направление объединило исследования постинфекционного нейровоспаления, нейротрофической сигнализации и когнитивных нарушений.

Полученные данные подтверждают участие сосудистых и иммунных механизмов в части случаев постковидного «мозгового тумана». Для АРОЕ наиболее выраженная генетическая связь с тяжёлыми исходами была выявлена у носителей двух копий $\epsilon 4$, а значение сочетания АРОЕ и BDNF для длительных последствий COVID-19 продолжает изучаться [123].

Моя генетическая история

У моей мамы обнаружен АРОЕ $\epsilon 4$. Этот вариант присутствует и в моём генетическом профиле. Кроме того, у меня выявлен BDNF rs6265 T — аллель, связанный с особенностями активности-зависимого выделения нейротрофического фактора.

Выходит, я являюсь носителем двух генетических вариантов, имеющих отношение к механизмам когнитивного старения. АРОЕ $\epsilon 4$ повышает наследственный риск болезни Альцгеймера, а BDNF rs6265 T влияет на один из механизмов нейротрофической регуляции. Их сочетание уже изучается в связи с ранними амилоидными и метаболическими изменениями головного мозга, хотя само по себе не позволяет предсказать развитие деменции.

Для меня как врача-генетика это гораздо больше, чем результат лабораторного исследования. Семейная история и собственный генетический профиль сделали вопросы когнитивного старения частью моего личного интереса к нейробиологии.

Особенно значимым оказался опыт перенесённого COVID-19.

Инфекция протекала у меня тяжелее, чем у многих людей из моего окружения. При этом наиболее выраженными оказались неврологические симптомы: сильный «мозговой туман», головные боли и заметное снижение энергии.

Моя работа требует постоянной концентрации внимания, анализа научной информации и решения сложных интеллектуальных задач. Во время болезни привычная умственная деятельность стала даваться значительно тяжелее. Даже обычная обработка информации требовала непривычных усилий, а восстановление заняло время.

Этот период изменил моё восприятие нейровоспаления. Раньше я изучала его прежде всего как врач, через результаты исследований и известные молекулярные механизмы. После COVID-19 мне пришлось столкнуться с когнитивными нарушениями лично.

Поэтому публикации о связи АРОЕ с тяжёлыми исходами коронавирусной инфекции и исследования постковидного «мозгового тумана» оказались для меня особенно значимыми.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.