

Г.Р. Мутовин¹, С.С. Жилина¹, З.Р. Умаханова²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва

²Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

Нейроонтогенез и его нарушения

Нейроонтогенез – это генетически детерминированные структурные и функциональные преобразования нервной ткани с момента рождения до момента смерти организма [1–3]. Нейроонтогенез начинается антенатально, прерывается на время родов, восстанавливается в раннем постнатальном периоде, продолжается и наиболее интенсивно протекает в первом десятилетии жизни. Адаптационный период структурного и функционального созревания нервной ткани под действием факторов среды постепенно переходит к ее оптимальному функционированию и медленно завершается инволюционной стадией. Этот процесс жестко контролирует генная сеть нервной системы, изучение которой продолжается до сих пор [4, 7].

Эволюция генома как основа эволюции нервной системы. На молекулярном уровне специфичность любой соматической клетки, включая нейрон, обеспечена составом белков, формирующих ее функции. Этот последовательно идущий процесс поддерживает экспрессия, или работа генов.

В каждой клетке экспрессируются не все гены, а только небольшая их часть. Обычно для построения любого органа человека требуется экспрессия 3–7% генов его генотипа. Мозг человека – это орган, экспрессирующий наибольшее число генов. Считается, что для формирования мозга требуется работа около 20 тыс. генов, или 50% генотипа, а для его обслуживания – около 70%. Именно гены строят мозг [4–6].

В нейронах одновременно работают не менее 2500 генов [5, 6]. В нейронах филогенетически молодых отделов мозга, например, ассоциированных зон коры больших полушарий, экспрессируется 35,6% генов, а в нейронах проекционных зон – только 30,8% [4, 12]. Эти различия лежат в основе специализации разных отделов мозга на ранних этапах его развития. Например, если у 22-недельного эмбриона в нейронах активны только 8% генов, то у взрослых людей их уже более 25%.

Рассчитав количество экспрессирующихся в нейронах мозга генов, К.В. Анохин попытался определить общий объем «усилий эволюции», затраченных на его создание, и пришел к выводу, что эволюция генома человека в значительной мере направлена на выполнение задач по генетическому обеспечению организации структур и функций его мозга [4]. Такой вывод придает новый смысл высказыванию французского палеонтолога П.Т. де Шардена, сделанному в 1965 году: «История жизни есть по существу развитие сознания, завуалированное морфологией» [14]. Этому ученому удалось отметить одно из главных направлений эволюции мозга – связь с генетической эволюцией [4]. Иными словами, в ходе естественного отбора создаются структуры и формируются функции мозга, увеличивающие возможности организма, направленные на выживаемость и размножение, а также происходят популяционные изменения частот генов [5, 6, 9, 10].

К.В. Анохин отмечает, что не только мозг, но и вообще любой орган (равно как и его функции), возникший в ходе эволюции, должен создаваться внутри эволюционного цикла [4]. Если в качестве примера рассматривать психику (поведение) человека и оценивать ее как функцию динамической организации морфологических структур мозга, то сначала следует ответить на вопрос: каким образом соответствующие структуры мозга возникли в ходе его морфологической эволюции? Понимание этого процесса потребует анализа эволюции эмбрионального развития.

В целом проблема происхождения адаптивных функций психики (поведения) как проблема эволюции нуждается в комплексном подходе с учетом возможностей эмбриологии, морфологии, физиологии, психологии, молекулярной генетики и психогенетики.

По Р.С. Левонтину, регуляция функций мозга могла бы осуществляться в процессах обучения и развития, включая формирование врожденного поведе-

ния [10]. Однако в отличие от генов, контролирующих развитие других органов человека, многие гены мозга могут снова активироваться в ситуациях новизны обучения, но это происходит только после завершения созревания мозга [11, 12]. Созревание и адаптивные модификации функций мозга тесно связаны между собой на уровне механизмов регуляции экспрессии генов, находящихся под воздействием когнитивных (психических) процессов в ходе эволюции [2, 13]. Следовательно, развитие – это многоступенчатый динамический процесс с постоянно меняющимися спектрами экспрессирующихся генов в зависимости от стадии эмбриональной дифференцировки. На разных стадиях дифференцировки формируются многообразные закладки типов специализированных клеток [7]. В 1991 году *S.F. Gilbert* показал [3], что в смене таких закладок вовлечены сотни и тысячи генов, а это предполагает четкую координацию их экспрессии в течение всего онтогенеза, значит, речь идет об общей генетической программе на основе потенциала молекулы ДНК.

Современные взгляды на молекулярно-генетические механизмы обучения и памяти базируются на учении о кратковременной и долговременной формах хранения молекулярной информации в мозге. В основе этого учения лежит открытие Г. Мюллера и А. Пилзекера, сделанное еще в 1900 году: они обнаружили переход из кратковременной (легко нарушаемой) памяти в долговременную, устойчивую память. Такой переход происходил в течение первого часа после получения новой информации и был назван консолидацией памяти [7]. В середине 1960-х годов было показано, что переход памяти из кратковременной в долговременную форму требует синтеза новых молекул мРНК и белков. Интенсивность синтеза новых белков в нейронах мозга совпадала с периодом консолидации памяти, а химическая блокада экспрессии генов в этот период нарушала долговременную память.

Данный факт хорошо согласовывался с гипотезой об участии механизмов клеточного роста и изменений морфологии синапсов в долговременной памяти [4, 7]. Установлено, что при обучении мозга активируются гены транскрипционных факторов, или гены раннего развития [6, 11, 12]. Индукция транскрипции этих генов происходила, несмотря на введение ингибиторов синтеза белка, то есть строилась на врожденных механизмах памяти, заранее подготавливающих мозг для восприятия экстраклеточных стимулов, что было впоследствии отнесено к феномену геномной памяти [12].

Спустя еще два десятилетия, в середине 1980-х, в мозге обучающихся взрослых экспериментальных животных была обнаружена экспрессия специфического гена *c-fos*. При этом подавление трансляции

мРНК *c-fos* в нейронах соответствующих структур мозга нарушало долговременную, но не кратковременную память при разных моделях обучения у разных видов животных [4]. На молекулярно-генетическом уровне процессы постоянного обучения и развития мозга составляют единый континуум. В нейронах сначала происходит рассогласование текущей ситуации с имеющимся опытом, что запускает активацию каскада генов раннего развития в группах клеток, участвующих в процессе обучения. В свою очередь продукты генов раннего развития индуцируют экспрессию генов позднего развития, или эффекторных генов, в том числе синтезирующих сигнальные молекулы, которые являются ключевыми участниками морфогенеза, контролируемого генами раннего развития [5, 6, 9, 11]. Затем уже эффекторные гены стабилизируют участие нейронов в новой функциональной системе клеток, сложившейся в результате обучения.

Иными словами, основные генетические элементы и этапы молекулярного каскада клеточной дифференцировки чрезвычайно сходны при обучении и развитии [2, 11, 14]. Можно сделать вывод, что на молекулярном уровне процесс обучения мозга – это непрекращающийся процесс его развития. Вместе с тем процессы регуляции экспрессии генов при обучении имеют чрезвычайно важное отличие от сходных процессов в развитии мозга: на системном уровне организации активность генов мозга при обучении переходит под когнитивный контроль [2, 13]. Следовательно, взаимоотношение процессов обучения и развития мозга требует анализа на разных уровнях организации – молекулярно-генетическом и системном. В обоих случаях дифференцировка нейронов зависит от активации в них транскрипционных факторов, часть из которых кодируется генами раннего развития.

Вслед за экспрессией таких факторов наступает вторая волна активации эффекторных генов, белковые продукты которых выполняют различные функции в нервных клетках. Например, молекулы клеточной адгезии и другие синаптические белки изменяют связи нейрона, устанавливая его функциональную специализацию в системе межклеточных отношений [11].

Морфологический и функциональный субстрат нервной ткани. Нервная система интегрирует работу всех систем организма [4, 15, 16]. Нейроны в постнатальном онтогенезе не делятся – их размножение происходит исключительно внутриутробно, к моменту рождения организма создается резерв из 150 млрд нейронов. Подсчитано, что в среднем за 70 лет жизни человека утрачиваются (гибнут) 3% нейронов. Число синапсов, приходящихся на один нейрон, достигает 10^4 , а общее количество синапсов – 10^{14} .

Неполноценные нейроны имеют меньше контактов, поэтому утрачиваются. Их функции дополнительно забирают себе полноценные нейроны, компенсируя эту утрату [2, 15, 16]. Эффективность работы синапсов обширной межнейронной сети зависит от сохранения стабильности молекулярно-генетических механизмов, времени прохождения нервных импульсов и числа контактов у одного нейрона.

Головной мозг – это сверхсистема, объединяющая макросистемы и микросистемы организма, сформированные в ходе эволюции на основе обширной сети межнейронных связей [2, 16]. Макросистемы – это морфофункциональные образования высокого уровня. Основная макросистема – кора больших полушарий головного мозга. Функциональная роль коры мозга огромна. Благодаря ассоциативным связям она интегрирует и контролирует на молекулярном уровне все процессы жизнедеятельности организма, называемые обменом веществ, или метаболизмом. Основные функции мозга: двигательные, интеллектуальные, коммуникативные, перцептивные [2, 13, 16].

Ствол головного мозга включает центры жизненно важных функций, поддерживающих общий тонус и контролирующих потребности и мотивации организма, побуждающие его к действию (голод, жажда, оборона, речь, стресс и др.), а также другие функции. Особая роль в регуляции вегетативных функций и высших поведенческих реакций принадлежит лимбической макросистеме [2, 13, 16].

Спинной мозг как макросистема обеспечивает прохождение нервных импульсов, восходящих к коре головного мозга (афферентные, или центростремительные пути) и нисходящих от него к ядрам спинного мозга (эфферентные, или центробежные пути). Вегетативная нервная система – автономная макросистема, объединяющая две микросистемы – симпатическую и парасимпатическую [2, 15, 16]. Микросистемы регулируют только определенные (отдельные) функции.

К периферической нервной системе относятся чувствительные ганглии и идущие от них нервные стволы, волокна и окончания [15, 16].

Основные события антенатального этапа развития

Для антенатального этапа нейроонтогенеза характерны:

- ▶ миграция нейронов из перивентрикулярной области мозга к местам своего назначения;
- ▶ начало роста аксонов к клеткам-мишеням и образование синапсов;
- ▶ начало роста дендритов и их ветвление; эти процессы наблюдаются за несколько недель до начала родов и останавливаются в случае патологического действия факторов среды;

- ▶ начало миелинизации нервных волокон и окончаний;
- ▶ глиальная дифференцировка, трофическое и иммунное обеспечение структур нервной системы.

Формирование основных структур

Нервная трубка – это эмбриональный зачаток всей нервной системы. Начиная с 25-го дня развития головной конец нервной трубки последовательно проходит стадии трех и пяти мозговых пузырей, из которых на третьем месяце беременности образуются основные структуры мозга: продолговатый, задний (мост и мозжечок), промежуточный (диэнцефальная область) и конечный мозг (ствол головного мозга и кора больших полушарий), а полости мозговых пузырей становятся полостями желудочков мозга. Обращенная к полости внутренняя зона мозговых пузырей вместе с околожелудочковой зоной – это перивентрикулярная область мозга (ПВО) [2, 16]. Утолщение стенок мозговых пузырей обусловлено форсированным размножением нейронов ПВО, их радиальной миграцией и размещением в краевой (наружной) зоне стенок желудочков мозга – будущей коре больших полушарий.

Краевая зона мозга вместе с корковой пластинкой образуют серое вещество мозга – это поверхностные слои коры больших полушарий и коры мозжечка, а также центральные ядра мозжечка и ядра ствола головного мозга в составе чувствительных, ассоциативных и двигательных нейронов. Одновременно с формированием серого вещества между корковой пластинкой с наружной стороны и субвентрикулярной зоной с внутренней стороны желудочков мозга образуется промежуточная зона, в которой постепенно уменьшается количество нейронов, и их место занимают нервные волокна, формирующие белое вещество головного мозга. Нейроны серого вещества спинного мозга развиваются из нейробластов.

В центре продолговатого мозга расположена ретикулярная формация, распространяющаяся до промежуточного мозга и состоящая из мелких мультиполярных нейронов. Ретикулярная формация как макросистема связана с корой больших полушарий, корой мозжечка, гипоталамической областью мозга и спинным мозгом.

Миграция и размещение нейронов. Уникальная особенность нервной системы – высокая точность формирования сети межнейронных связей. Такая точность обеспечивается целенаправленным ростом каждого нейрона только к своей клетке-мишени и созданием синапсов в определенном месте, при этом рост аксона достигает 50 см [3, 11]. В основе столь точного пути – химическое средство, выраженное в

наличии на поверхности клетки-мишени химических меток (хемотоксических ориентиров), позволяющих аксонам узнавать их. В этом процессе важна роль топографических взаимоотношений нейронов и хронологической последовательности созревания их функциональных связей. Миграция молодых нейронов в кору головного мозга осуществляется центростремительно к краевой зоне. Молодые нейроны не имеют аксона и дендритов, но на месте будущего аксона у них есть конус роста, находящийся в постоянном движении, «ощупывая пространство», и определяющий направление миграции. Конус роста аксона имеет аппарат узнавания хемотоксических ориентиров, находящихся в стенках желудочков мозга, – это гликопротеидные факторы. Мигрируя по стволу радиальной глии, молодые нейроны один за другим отправляются к будущей коре больших полушарий, в конце пути собираясь в нейронные модули, или колонки. Чем позже нейрон добрался до своей колонки, тем ближе он к ее поверхности, занимая место над ранее пришедшими нейронами.

Для других отделов нервной трубки, из которых формируются структуры ствола головного и спинного мозга, характерны миграция, размещение и концентрация нейронов не в колонках, а в пластах, располагающихся в краниальных и спинальных ганглиях. Хотя размещение нейронов в строго определенных местах генетически детерминировано, существует возможность формирования аксонами ложных межнейронных связей, тогда неполноценные нейроны, занимающие «не свои места», утрачиваются. Механизмы их гибели – либо некроз, либо апоптоз [3, 11].

Рост аксонов и дендритный спраунинг. Скорость роста аксона к клетке-мишени определяется скоростью перемещения цитоскелета аксона, которая не превышает 2 мм/сут. Одновременно к встрече с конусом роста «готовится» клетка-мишень, формирующая на своей поверхности рецепторное поле для образования точечного контакта при этой встрече [11, 12]. Время роста аксона соответствует времени созревания рецепторного поля – это генетически детерминированный процесс. При образовании точечного контакта щупальца конуса роста с клеткой-мишенью в этом месте формируется терминальное утолщение, участвующее в образовании полноценного синапса.

Дендритный спраунинг – это арборизация (ветвление) дендритов нейронов и образование дендритного дерева [2, 12]. Первые дендритные отростки появляются в начале перинатального периода онтогенеза вскоре после завершения миграции и размещения нейронов в коре и подкорковых структурах мозга. Затем рост дендритов прерывается на период родов и восстанавливается в раннем постнатальном

периоде. В это время расширение дендритной сети идет в основном за счет процесса ветвления. Подтверждением этому служит рост массы головного мозга. Мозг новорожденного весит 350–400 г, в 9 месяцев его масса удваивается, в 3–5 лет – утраивается, в 18–20 лет мозг весит 1500–1600 г, а у взрослого человека его масса достигает 2000 г.

Возобновлением строительства дендритного дерева, формированием нервных окончаний и следующим за ними синаптогенезом мозг начинает последовательно отражать нарастающее действие на него факторов среды и адаптироваться к такому действию.

Миелинизация нервных волокон – это их оболочивание в миелиновые оболочки, состоящие из глиальных (шванновских) клеток, содержащих миелин (жироподобный пигмент из липидов и пептидов) [11, 16]. Начало миелинизации нервных волокон и окончаний приходится на антенатальный этап и завершается в первом десятилетии жизни. Среди причин, нарушающих миелинизацию, выделяют перивентрикулярную энцефалопатию и лейкомалацию, в ходе которых активируются факторы некроза опухолей (ФНО), инициирующие аутоиммунный процесс в белом веществе с дисмиелинизацией и атрофией нервной ткани.

Переход к постнатальному этапу. На антенатальном этапе развития мозг плода благодаря росту аксонов значительно увеличивается в объеме, перед родами его масса составляет 350–400 г. Это обуславливает повышение потребности мозга в кислороде, что приводит к росту физиологической гипоксии плода, которая служит сигналом к завершению внутриутробного этапа развития и вызывает роды.

Непосредственно перед родами в материнском организме повышается концентрация биологически активных веществ пептидной и липидной природы [17]. Этот «материнский коктейль» проникает через плаценту и вызывает в организме плода состояние готовности к рождению: снижение температуры тела, трофики и обмена веществ, замедление нервной, эндокринной и иммунной активности, уменьшение частоты сердечных сокращений, ослабление дыхания и активных движений.

Постнатальный этап. Мозг новорожденного наиболее подготовлен к существованию в постнатальной жизни. Однако это относится не столько к функционированию мозговых структур, сколько к их дальнейшему развитию и адаптации к новым условиям существования. Адаптация начинается с периода первичной настройки жизненно важных функций (дыхание, кровообращение, пищеварение).

Сразу после рождения на мозг обрушивается воздействие факторов среды. В первые секунды включаются старые механизмы дыхания и кровообра-

щения через плаценту и включаются новые механизмы дыхания и кровообращения через легкие. Резко изменяются условия гравитации. Появляются и быстро нарастают потоки афферентной (сенсорной) информации в виде зрительных, слуховых и тактильных раздражителей. В течение первых часов постнатальной жизни нейтрализуется действие «материнского коктейля». К концу первых суток подавляются базовые врожденные автоматизмы (кроме автоматизмов сосания и шагового). Затем исчезают врожденные способности удерживать голову, имитировать движения матери или врача, то есть развивается «феномен обнуления» [2, 9]. Вместе с тем частично сохраняются остаточные функциональные возможности «уходящего» этапа онтогенеза, и на их фоне формируются новые (или обновленные) функции. Например, при сохранении автоматизма сосания развиваются и закрепляются функции захвата материнского соска, активного сосания, жевания и проглатывания.

Долговременный адаптационный период. Мозг ребенка постепенно приспосабливается к новым условиям среды и увеличивается в объеме. Начиная со второй недели жизни возобновляется (после «консервации» на период родов) рост аксонов и дендритов, служащий базой для развития межнейронных сетей (спраунинга). Продолжается миелинизация аксонов и дендритов, идет глиальная дифференцировка, трофическое и иммунное обеспечение нервной ткани.

В первые два месяца жизни начинают ветвиться отростки пространственно отдаленных нейронов, формируя межнейронные сети. В течение 3–18 месяцев жизни идет интенсивное развитие связей сенсорной системы и двигательных навыков ребенка – начинается процесс «обучения» [10], в ходе которого последовательно осваиваются активное видение и слух, навыки держания головы, ползания, сидения, стояния, хождения, понимание обращенной речи, произношение отдельных слов. Благодаря отсроченному и последовательному спраунингу масса каждого нейрона возрастает в 3–5 раз.

Установлено, что в формировании функции зрения участвуют не менее 9 генов, а в формировании обонятельного анализатора описано участие около 100 генов [4].

Апоптоз неполноценных нейронов – это их запрограммированная гибель. Путем апоптоза уничтожаются до 15 млрд нейронов (3%). В апоптозе участвуют ФНО и интерлейкины, выполняющие роль переносчиков информации, или нейротрансмиттеров [7]. С помощью этих цитокинов регулируются метаболические, трофические, иммунные и другие процессы в нейронах.

ФНО продуцируются в перивентрикулярной области и гипоталамусе при участии микроглии и астроцитов. Одновременно они выступают как факторы роста, факторы отторжения и нейроиммунномодуляторы [17], во многих случаях становясь причинами развития патологии мозга. Их высокое содержание вызывает тяжелые нарушения трофики в виде некроза, некротического шока и кахексии, приводит к угнетению (реже – к усилению) пролиферации нейронов [1].

В конце внутриутробного периода ФНО стимулируют синтез простагландинов и могут вызвать преждевременные роды.

Цепь молекулярных событий при апоптозе до конца не ясна. По-видимому, в их основе лежит механизм получения нейроном молекулярной информации о своем несоответствии генетической программе онтогенеза.

Молекулярные механизмы формирования межнейронных связей. Экспрессия генов обуславливает развитие сети межнейронных связей в разных отделах мозга.

Основные механизмы развития этих связей – генерация и проведение нервного импульса, внутриклеточный транспорт элементов цитоплазмы.

Механизм генерации и проведения нервного импульса заключается в появлении и быстром распространении (перемещении) реакции локальной деполяризации мембраны осевого цилиндра по длине нервного волокна. Нервный импульс – это быстрая реакция [16]: для толстых волокон в среднем – 5–120 м/с, для тонких – 1–2 м/с. При передаче импульса через миелиновые волокна скорость выше, чем через безмиелиновые волокна.

Молекулярная организация работы синаптического аппарата сложна. Нейроны, способные выделять в синаптическую щель один и тот же медиатор, объединяются в эргические системы, которые связаны между собой трактами, соединяющими специфические синапсы [2].

Внутриклеточный транспорт – это механизм прохождения молекулярной информации к аксону и дендритам нейрона, или транспорт элементов цитоплазмы [2, 16]. Транспортируемые элементы: лизосомы и пероксисомы; митохондрии; микротрубочки с тубулином, выполняющим роль транспортных путей; синаптические пузырьки с различными медиаторами и регуляторными ферментами; «строительные материалы» белковой, липидной и другой природы; продукты распада молекул.

В отличие от нервного импульса аксональный транспорт – это медленные реакции. Их средняя скорость не превышает 2 мм/сут [2, 16].

Закономерности информационного обеспечения и основное свойство коры больших полушарий мозга

Закономерности обеспечения коры мозга:

- ▶ многоуровневое прохождение молекулярной информации;
- ▶ прерывистость прохождения молекулярной информации в синапсах между этажами;
- ▶ постоянство активности коры мозга (при избытке информации ретикулярная субстанция ее аккумулирует, создавая резервы, а при недостатке – добавляет из резервов);
- ▶ дублирование информационных каналов.

Рецепторы сети межнейронных связей расположены во всех частях организма. Они воспринимают разную по содержанию и назначению информацию одной направленности. Например, положение тела в пространстве контролируется с помощью потоков информации, поступающей в кору мозга одновременно от зрительного, вестибулярного и слухового анализаторов, а также рецепторов мышц, кровеносных сосудов, рук, ног, туловища и головы. Поэтому в случае ошибок приема и переключения информации кора мозга все-таки получает необходимую информацию и дает правильный ответ.

Указанные закономерности обеспечивают способность коры мозга отражать (запечатлеть) результаты действия факторов среды. В случае нормального нейроонтогенеза это свойство проявляется на морфологическом уровне как специфическая картина зрелой межнейронной сети с особенностями цитоархитектоники и миелоархитектоники. На физиологическом уровне это свойство выражается как проявление обычного сознания и реализация основных нервных и высших психических функций организма. Признаки отражения и адаптации коры к факторам окружающей среды:

- ▶ готовность в критические периоды развития к функциональным переменам и последовательной смене старых функций и навыков на новые;
- ▶ полноценное развитие функций и навыков при минимальных энергетических затратах;
- ▶ восполнение утрачиваемых элементов нервной ткани и выбор наиболее эффективных межнейронных сетей при их интенсивной работе;
- ▶ пластичность (компенсаторность) функционирования структур мозга в изменяющихся условиях среды и одновременно сохранение их автономности.

Нарушения нейроонтогенеза – одна из нерешенных проблем нейрогенетики. Их систематизация представляет значительные трудности, поскольку нервная система участвует практически во всех патологических процессах. Это относится как к наследственной, так и к ненаследственной патологии [18]. Еще во времена С.Н. Давиденкова было известно,

что наиболее жизнеспособные классификации болезней нервной системы – это классификации, основанные на генетических закономерностях.

Поражения нервной системы могут быть не только первичными, но и вторичными на фоне поражения других систем организма либо одновременно с ними в результате общих механизмов.

Классификация и примеры первичных нейрогенетических болезней

Первичные нейрогенетические заболевания (ПНГЗ) подразделяют на две группы [2, 16]. *Первая группа* – болезни нейрона и элементов его цитоплазмы, дефекты которых нарушают механизмы возбуждения и проведения нервного импульса в мембранах нейронов и внутриклеточного транспорта в аксонах и дендритах. *Вторая группа* – болезни клеток нейроглии, нарушающие гематоэнцефалический и ликворо-энцефалический барьеры, а также опорную, трофическую, иммунную и секреторную функции.

По другой молекулярно-генетической классификации [18] к ПНГЗ относятся:

- ▶ болезни метаболизма и катаболизма белков, липидов и углеводов, формирующих клетки-предшественники, сами нейроны и клетки глии;
- ▶ болезни структуры и функционирования лизосом, пероксисом и митохондрий, обеспечивающих хранение и переработку «отходов» и энергоснабжение клетки;
- ▶ болезни структуры и функционирования эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, контролирующих формообразующие, трофические, секреторные, регенеративные и другие процессы, связанные с синтезом, сортировкой и рассылкой разных молекул по назначению («молекулярная почта»).

Вторая классификация ПНГЗ – рабочая, не претендующая на полноту охвата их спектра. Вместе с тем она дает возможность неограниченно дополнять ее новыми группами заболеваний, например, болезнями синаптогенеза, болезнями, связанными с нарушениями переработки внутриклеточных отходов и последующим производством из них «строительных материалов», болезнями рецепции молекулярной информации, болезнями кринирования нейромедиаторов [20].

В последние годы к ПНГЗ отнесли [19]:

- ▶ болезнь Альцгеймера, или старческое слабоумие (4 генокопии: 1q31–q42, 17q11.2, 19q13.2 и 21q21.3–q22.05) и один вариант прионной болезни [6];
- ▶ псевдогипертрофические мышечные дистрофии Дюшенна (МММ:310200) и Бекера (МММ:300376), кардиомиопатия дилатационная X-сцепленная (МММ:310200) – Xp21.2, ген DMD, белок – дистрофин-один из членов спектрин/альфа-актинового

суперсемейства белков цитоскелета, связывающий F-актин с внеклеточным матриксом через дистрофин-ассоциированный комплекс белков; аподин; дистрофин;

■ болезнь центрального стержня (MIM:117000) – 19q13.1, ген RYR, кодирующий белок рецептор 1 рионадина – кальций высвобождающий канал саркоплазматического ретикулула скелетных мышц; миопатия немалиновая 1 (MIM: 609284) – 1q22, ген TRPM3, кодирующий тропомиозин 3 – главный белковый компонент латеральных Z-дисков;

■ центронуклеарная или миотубулярная миопатия 1, X-сцепленная (MIM: 310400) – Xq 28, ген MTM, кодирующий миотубулярин – мышечная тирозин-серин-фосфатаза, участвующая в дифференцировке мышечных клеток;

■ аксональные полиневропатии: тип 2A1 (MIM: 1182109) – 1p36.2, ген KIF2B, кодирующий кинесин-1B – моторный белок N – терминального типа, участвующий в дифференцировке белков нервной системы; тип 2A2 (MIM: 609260) – 1p36.2, ген MNF2, кодирующий митофузин – ГТФаза, участвующая в биогенезе и слиянии митохондрий; тип 2B1 (MIM: 605588) – 1q21.2-q21.3, ген LMNA, кодирующий ламин A/C, относящийся к классу промежуточных филамент, структурный белок ядерной ламина; тип 2D (MIM:601472) – 7p15, ген GARS, кодирующий глицил-тРНК-синтазу – фермент аминоацилирования тРНК, тип 2F (MIM:606595) – 7q11–q21, ген HSPB1, кодирующий 27 кД белок-1 теплового шока, содержащий кристаллиновый домен – супрессор полиглутамин-опосредуемой клеточной гибели; тип 2L (MIM:608673) – 12q24, ген HSPB8, кодирующий эстроген индуцируемый 22-кД белок-8 теплового шока, содержащий кристаллиновый домен; тип 2K (MIM:607831) – 8q21, ген GDAP1, кодирующий ганглиозид – индуцируемый белок, участвующий в дифференцировке тканей мозга;

■ болезни трех рецепторов соединительной ткани, включая: дефекты фактора роста фибробластов – синдромы Апера, Бира-Стивенсона (10q25.3–q26), MIM:101200, 101400, Пфайффера (8p12), MIM:101600, ахондроплазию (MIM:100800), танатоформную дисплазию и изолированный краниостеноз (4p16.3);

■ болезни рецепторов андрогенов (Xq11–q12), включая синдром тестикулярной феминизации Морриса, синдром Ренфайнштейна с мужским псевдогермафродитизмом (MIM:300068, MIM:312300), спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (MIM:313200);

■ болезни глюкокортикоидных рецепторов (5q31), включая гомозиготный вариант болезни Аддисона с отсутствием реакции на АКТГ (18p11.2);

■ болезни ацетилхолиновых рецепторов мышц, объединенных общим названием – миастения.

К ПНГЗ следует также отнести гликогенозы, мукополисахаридозы, муколипидозы, сфинголипидозы, болезни, связанные с нарушениями трансмембранного транспорта ионов, включая гипокалиемический (1q31–q32) и гиперкалиемический (17q23.1–q25.3) периодический паралич, парамитонию Эйленбурга (тот же локус – 17q23.1–q25.3), врожденную миотонию Томсена (MIM:160800) – 7q35, ген CLC1, контролирующий хлорный канал скелетных мышц и др.

В свою очередь к болезням нейроглии относится синдром Картагенера (MIM:244400) -9p21–p13; ген DNAH1, DNAH5 (5p15–p14); DNAH11 (7p21). Другие примеры заболеваний этого класса – различные типы моторно-сенсорных нейропатий, в частности, нейропатия X-сцепленная (MIM: 302800) – Xq13–q21, в основе которой лежат множественные мутации гена CX32, контролирующего синтез бета-коннексина 32, участвующего в образовании щелевых соединений и ионных каналов в леммоцитах миелиновых оболочек.

Кроме перечисленных нозологий в качестве причин поражения мозга выделены транзиторные ишемии с дистрофическими изменениями нейронов, а также макро- и микроглии. Оказалось, что транзиторные ишемии глиальных элементов могут компенсироваться и не вызывать отрицательных последствий, а могут привести к запуску пролиферации клеток, усилению активности макрофагов и других гуморальных реакций, приводящих к тяжелым изменениям, вплоть до расширения желудочков мозга, атрофии коры больших полушарий, червя и коры мозжечка, а также ствола мозга.

ВЫВОДЫ

Развитие и функционирование нервной системы, реализация высших психических и основных нервных функций человека базируются на особенностях строения и функционирования его генома. Однако идентификация части генов, участвующих в нейроонтогенезе, не дает полного представления о физиологии и патологии развивающегося мозга, поэтому невозможен глубокий молекулярный анализ нарушений развития психоневрологических функций.

Вместе с тем имеются определенные успехи в изучении способности нейрона генерировать нервный импульс. Большое достижение молекулярной медицины – открытие генетически детерминированной химической специализации нейронов. Если учесть, что число всех синапсов у человека составляет 10^{14} , а генов в геноме только 40 тыс., то химическая (медиаторная) специализация нейронов,

по-видимому, каждый раз кодируется каким-то одним или несколькими генами, тогда как целенаправленный рост аксона нейрона к своей клетке-мишени обусловлен общими регуляторными механизмами.

Медиаторная специализация нейронов проявляется в строении их секреторного аппарата, обеспечивающего синтез белков-ферментов, соответствующей поступающей к ним молекулярной информации. Соотношения медиаторов в разных нейронах в разные периоды нейроонтогенеза определяет время экспрессии нейрональных генов. Важную роль играет избыточность (резерв) нейронов. При этом гибель нейронов исключает дальнейший постнатальный рост их числа. Избыточность и элиминация нейронов – это два сопряженных механизма функционирования коры мозга. Интенсивный и избыточный синаптогенез происходит в течение первых 10–15 лет жизни. Параллельно (по мере «выбраковки» неполноценных нейронов) уменьшается общее количество контактов между ними, достигая типичного для взрослого организма количества. Причем сохраняются только те контакты, которые были непосредственно вовлечены в проведение молекулярной информации, – это прямой результат отражения корой мозга опыта взаимодействия со средой, или результат ее обучения (адаптации) такому взаимодействию.

Избыточность межнейронных контактов особенно заметна у детей, наиболее приспособленных к обучению. Именно поэтому следует учитывать компенсаторные возможности головного мозга детей при назначении им корректирующей терапии разных психоневрологических нарушений.

Таким образом, развитие структур мозга, их созревание и адаптация к действию факторов среды базируются на молекулярно-генетических и биохимических механизмах, составляющих сущность современной эволюционной неврологии.

Литература

- Егорова М.С., Марютина Т.М. Онтогенетика индивидуальности человека // Вопросы психологии, 1990, №3.
- Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения). – М.: Тривола, 2000, 208 с.
- Gilbert S.F. Developmental biology. 3rd ed. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Association; 1991.
- Анохин К.В. Психофизиология и молекулярная генетика мозга. Основы психофизиологии (Под ред. Ю.И. Александрова). – СПб., 2001.
- Конюхов Б.В. Генетика развития позвоночных. – М., 1980, 320 с.
- Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. – М., 1984.
- Вайсман Н.Я. Генный и хромосомный уровни контроля развития (Yandex-http://www.maps.su/hlm/846.htm).
- Де Шарден П.Т. Феномен человека. – М., 1965.
- Иорданский Н.Н. Эволюция жизни. – М.: Академия, 2001, 425 с.
- Левонтин Р. Человеческая индивидуальность: наследственность и среда (Пер. с англ.). – М., 1993.
- Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология (Учеб. пособ. для вузов). Пер. с англ. (Под ред. А.И. Арчакова). – М.: Наука/Интерпериодика, 2002, 444 с.
- Plotkin H. Evolution in mind. An introduction to evolutionary psychology. London: 1997.
- Ревич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. Учебник для вузов (Под ред. И.В. Ревич-Щербо). – М.: Аспект-пресс, 2000, 448 с.
- Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. – М., 1983.
- Гистология. Учебник для вузов (Под ред. В.Г. Елисеева и др.). – М.: Медицина, 1972, 616 с.
- Бадалян Л.О. Невропатология. Учебник для вузов. – М.: Просвещение, 1982, 352 с.
- Lemke H., Tanasa R.I., Trad A., Lange H. Плюсы и минусы материнского иммунного импринтинга / В кн.: Иммунофизиология. – М., 2008, с.121–131.
- Селиванова Е.А. и др. Врожденные и наследственные заболевания нервной системы у детей (систематизация, диагностика, реабилитация). Учебно-методическое пособие РГМУ (Под ред. И.А. Скворцова, Г.Р. Мутовина). – М.: ИРИК Тривола, 1998, 54 с.
- McKusick V.A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorders – OMIM (http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/).
- Шварцман А.Л. Болезнь Альцгеймера и современные подходы к ее коррекции / В кн.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. – Новосибирск: Альфа Виста, 2005, с. 29–38.