

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

Шипики дендритов

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

123993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Мозг осуществляет постоянное и чаще достаточно успешное приспособление организма к меняющимся условиям среды. Важнейшим структурно-функциональным проявлением этой приспособительной реакции мозга является адекватное ситуации изменение числа, внешней формы, внутреннего строения, скорости структурных перестроек, химического состава воспринимающих сигнал элементов синапсов – дендритных шипиков. При болезни Альцгеймера патология шипиков обнаруживается раньше клинических проявлений. Первым ученым, понявшим роль шипиков был Рамон Кахаль.

Ключевые слова: шипики; синапсы; дендриты; цитоскелет; пластичность мозга

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Шипики дендритов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1): 120–126.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.120-126

Участие авторов: концепция и дизайн обзора, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование и обсуждение окончательной версии обзора – Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б.

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.12.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

Spines of dendrites

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Moscow 125315, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

Moscow 125993, Russian Federation

The brain performs constant and often quite successful adaptation to changing environmental conditions. The most important structural and functional manifestation of this adaptive reaction of the brain is an adequate change in the number, external shape, internal structure, speed of structural rearrangements, and the chemical composition of dendritic spines, the elements of synapses that perceive the signal. In Alzheimer's disease, the pathology of spines is detected earlier than the clinical manifestations. The first scientist who understood the role of the dendritic spines was Ramon Cajal.

Keywords: dendritic spines; synapses; dendrites; cytoskeleton; plasticity of the brain

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. Spines of dendrites. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2022; 66(1): 120–126. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.120-126

Author's contribution: review concept and design, text writing, material collection and processing, editing, discussion of the review, final version – Paltsyn A.A., Sviridkina N.B.

For correspondens: Aleksandr A. Paltsyn, doctor of biol. Sciences, Prof., Laureate of the State Prize of the USSR, Ch. scientific collaborator Institute of General Pathology and Pathophysiology, prof. cafe general pathology and pathophysiology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: lrrp@mail.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10.12.2021

Accepted 20.01.2022

Published 15.03.2022

Мозг превращает тело в организм связывая, согласовывая, гармонизируя структуры и функции всех частей тела для выполнения единой для всех систем, органов и даже клеток задачи: жить. На субклеточном уровне организации связь осуществляется через расположенные на шипиках дендритов синапсы. Точнее — постсинапсы, поскольку передающая часть синапса расположена на аксоне. Этим объясняется интерес к механизмам формирования, изменения в процессе функции и элиминации шипиков в различных ситуациях нормальной и нарушенной патологическим процессом работы мозга.

Открыл существование шипиков, ввел в научный словарь это слово (а также слово — синапс), понял значение шипиков в работе мозга и принцип связи нейронов через них — барселонский профессор гистологии и патологической анатомии Сантьяго Рамон-и-Кахаль. За это мы называем его автором нейронной теории [1]. Подобно тому, как это было во многих научных открытиях, важное значение для успеха имела новая техника. Это была окраска нервной ткани нитратом серебра по Гольджи. «Восхитительная», как позже выразится Кахаль, однако, не привлекавшая внимания исследователей более 15 лет после опубликования этой методики (1873). Научная «мода» тех времен не одобряла использование чужих методик. Метод Гольджи до сих пор по непонятной причине удивительно благосклонен к исследователям. Этим методом окрашиваются не все, а лишь часть нейронов в кусочке ткани. Окрашенный нейрон контрастно выделяется на фоне не окрашенных соседей, что способствует отчетливому видению деталей его строения: клеточного тела, аксона, дендритов и шипиков на них.

В конце 19 века наряду с фотографией ещё очень распространенным приемом научной документации были зарисовки учеными увиденного. Интересно, что в рисунках препаратов коры, сделанных в одно и то же время и одинаково окрашенных по Гольджи, сам Гольджи рисовал гладкие дендриты, а Кахаль — бугристые (с шипиками). И даже, как выяснилось когда рисунки дополнились фотографиями, с преувеличенным размером «бугорков» [2].

Интересный психологический момент. Два лауреата Нобелевской премии позволяли себе, хотя и разнонаправленно, но одинаково субъективно, «подправлять» объективные документы экспериментов (видимые в микроскопе картины) соответственно своим умозрительным представлениям об экспериментальном материале. Гольджи считал шипики артефактом [3] и не изображал их в рисунках (в упор не видел). Кахаль, поняв большое значение шипиков (постсинапти-

ческой части синапса, расширяющей поверхность, принимающую сигнал аксона) преувеличивал, может быть, подсознательно, размер этих структур.

Импульс проходит через соприкосновение отростков нейронов (аксонов и дендритов) без их предметной связи. По Кахалю каждый нейрон абсолютно автономная по структуре и физиологии территория. Аксоны и дендриты соседних нейронов не соединены, но протекание импульсов не затруднено в такой многократно прерываемой, фрагментированной нервной системе. Как могут течь такие токи? Ответ может быть только один: почти так же, как электрический ток проходит через соединение между двумя проводами. Переходит не материал, а заряд. В воспринимающем нейроне не появляется ничего вещественно нового. Меняется расположение, конфигурация того, что содержалось и до импульса.

В конце 19-го века утвердилась нейронная теория. Однако Гольджи, — автор метода окраски, выявляющей принципиально важный, четко структурно оформленный элемент устройства нервной системы: шипики (краеугольный камень нейронной теории) — считал их артефактом собственной методики. Это мнение было поддержано Мейером, красившим мозг метиленовым синим и тоже не обнаружившим шипиков. Но Кахаль, имевший по теме — мозг опыт работы, больший, чем суммарный опыт предыдущих двух исследователей, (и, что не менее важно, талант к размышлениям) показал, что шипики постоянно выявляются обоими методами. Окраска метиленовым синим была им модифицирована. Препараты Кахалья демонстрировали одинаковый вид и локализацию шипиков при любом методе окраски. Этим он окончательно доказал реальное существование шипиков, ныне подтвержденное всем материалом современной нейробиологии.

По общепринятому сегодня мнению, шипики — главный инструмент передачи возбуждения в двигательной активности, а также процессах сознания, обучения и памяти. Шипики — сложные структуры, состоящие из плотной сети цитоскелета, содержащего актин, трансмембранных каркасных молекул, многочисленных рецепторов на поверхности. Дендритные шипики гетерогенны по размеру и форме. Наиболее многочисленные по форме называют дельтаобразными. В них различают 3 зоны. Широкое основание, связанное актиновыми волокнами с сетью микротрубочек в дендрите. Узкую шейку с актиновыми волокнами в центре. И, как пишут луковицеобразную, на наш взгляд, скорее грибообразную головку, контактирующую с аксоном и содержащую плотную сеть актиновых волокон. В зависимости от размера и формы головки

и длины шейки дендритные шипики можно разделить на грибовидные, тонкие, разветвленные и короткие (пенькообразные).

Долговременная потенциация, долговременная депрессия, полярность клеток, обучение, тренировки, запоминание, память и забывание — все эти процессы выражаются изменениями структуры шипиков [4].

Ключевым регулятором синаптической пластичности, влияющим на ниже расположенные в регуляторных цепях молекулы и перестройки актинового цитоскелета считают Rho — семейство малых глутамил-трансфераз (ГТФ-аз) [5]. Убеждение возникло когда выяснилось, что эти белки — ремодуляторы актинового цитоскелета регулируют наиболее известные и обсуждаемые формы синаптической пластичности: долговременную потенциацию (LTP) и долговременную депрессию (LTD) в гиппокампе. Они играют главную роль в образовании и морфологии шипиков, перемещении рецепторов в головке шипика [5]. Полагают, что изучение механизмов Rho-сигналинга позволит понять как нарушается память и даже восстанавливать её.

Укрепилось представление что грибовидные шипики с большим диаметром головки и тонкой ножкой — результат развития (созревания) тонких шипиков с отсутствующей или малой головкой. J. Bourne и К.М. Harris озаглавили свою статью антропоморфично, но по сути происходящих событий, выразительно и точно, а именно так: «Обучаются ли тонкие шипики, чтобы стать грибовидными шипиками, которые помнят?» [6]. Авторы положительно отвечают на вынесенный в заглавие статьи вопрос, сообщая, что долговременная потенциация превращает тонкие шипики в грибовидные.

Долговременная потенциация, а также обучение и тренировки, приобретение новых навыков индуцируют увеличение размера головок шипиков, а также формирование и стабилизацию новых шипиков. Долговременная депрессия — уменьшает размер головок и число шипиков [4, 7]. Поскольку синаптические связи, сформированные грибовидными шипиками, часто бывают долгоживущими -- такие шипики считают зрелыми «шипиками памяти», хранителями долговременной памяти [6]. Тонкие шипики более динамичны в структурных изменениях, они могут принимать и грибовидную форму, но с маленькой головкой. Их называют «обучающимися шипиками» [6]. Короткие шипики обычно имеют малозаметную шейку и особо многочисленны на ранней стадии постнатального развития. Разветвленные или чашеобразные шипики имеют несколько головок, отходящих от одной шейки. Важно отметить, что такая классифика-

ция шипиков по форме маскирует их пластичность, т. е. часто (наверно, более подходит слово постоянно) совершающиеся изменения формы шипика с течением времени [5].

В недавно опубликованной статье [7] авторы сообщают, что по теме «шипики» опубликовано более 10 000 сообщений и всё же многие молекулярные, клеточные, функциональные характеристики шипиков остаются неизвестными. Например: единый или разные молекулярные механизмы образования и функции разных шипиков? Пока не известно отражается ли на структуре шипиков забывание. Зная как меняются шипики в процессе запоминания, можно предположить, что противоположной направленности изменения будут происходить при забывании. Но фактической информации это не заменяет. Имеющихся сегодня знаний достаточно, чтобы понять, что шипики участвуют во всех событиях совершающихся в мозге, и настал черед конкретизации этого положения в различных условиях жизни и состояниях здоровья. Оказалось, например, что при болезни Альцгеймера сморщивание и исчезновение дендритных шипиков в гиппокампе и коре обнаруживаются до появления таких клинических признаков болезни, как снижение когнитивной способности и памяти [8]. У погибших от болезни Альцгеймера постоянно обнаруживают снижение количества шипиков в гиппокампе и коре [4, 8]. Относительно структурно-функциональных связей шипиков есть сообщения, что самые многочисленные в мозге грибовидные шипики — это поздняя стадия их жизненного цикла.

Связанные с возрастом изменения шипиков исследовали [9] в пирамидах 5-го слоя коры методом световой микроскопии окрашенных по Гольджи препаратов, полученных от крыс в возрасте от 3 до 29.5 мес. Во всех исследованных зонах находили связанную с возрастом прогрессивную утрату от 24 до 40% шипиков. Но отдельные клетки с густым «молодежным» расположением шипиков наблюдали в любом возрасте.

Сегодня многие вопросы, касающиеся молекулярных, клеточных и функциональных свойств шипиков, остаются нерешенными. Например, единым или разными молекулярными механизмами осуществляется образование и функция разных по структуре шипиков? Существуют ли структурные различия шипиков, обеспечивающих разные виды памяти, например: эпизодической, семантической, краткосрочной, долгосрочной? Как структурно выражается забывание? Можно ли улучшить память, изменив структуру нейронов? И какую структуру следует изменить? Эти и многие другие вопросы остаются открытыми. Относительно шипиков наука пока находится на старте пути от морфологии к физио-

логии и патологии. Поразительная морфологическая неоднородность соседних шипиков на одной и той же дендритной ветви и их крошечный размер затрудняют анализ структурно-функциональных перестроек шипиков. Прямым доказательством динамики морфологических изменений являются наблюдения быстрого формирования и элиминации шипиков в культуре нейронов гиппокампа

По сути, интуитивное мнение (озарение) Кахалья о том, что шипик — это постсинаптический участок возбуждающего синапса в мозге млекопитающего, подтвердила электронная микроскопия. Возрастное уменьшение плотности расположения шипиков указывало на вероятность существования предельного числа, прошедших по цепи нейронов возбуждений, а также на вероятность существования онтогенетической динамики их образования-разрушения в мозге взрослых млекопитающих.

Синаптические белки — молекулы клеточной адгезии такие как кадгеринины, нейрוליрины и нейрексины, выравнивают и смыкают пресинаптическую мембрану аксона с постсинаптической мембраной дендрита. Динамика образования, прочность этой связи, её сохранение и распад — клеточный уровень событий, которые «наверху», на уровне организма, воплощаются в обучение, сознание, память и её утрату.

Поскольку грибовидные синапсы наиболее долго-временно существующая форма, их называют «зрелыми» или «синапсами памяти» [6]. Следует напомнить, что формы шипиков разнообразны, быстро и значительно изменчивы, динамичны с плавными переходами одних в другие [10], поэтому словесная классификация по форме маскирует реальное разнообразие форм. Образование, созревание и пластичность шипиков в высокой степени зависят от ремоделирования актинового цитоскелета.

Структурно-функциональный анализ шипиков осложняется непостоянством их размера и формы, морфологической гетерогенностью рядом расположенных шипиков на одной и той же дендритной ветви [7].

Прямое доказательство упомянутой динамики нашли М. Fischer и соавт. наблюдая (и снимая фильм), быстрое формирование и элиминацию шипиков в культуре нейронов гиппокампа [11]. Такая динамика обуславливает образование, стабилизацию и разрушение шипиков, модулируемые нейрональной активностью и стадией развития организма [12]. Содержание актина в шипиках указывает на возможность их движений. В фильме М. Fischer и соавт. было показано как быстро (секунды!) двигаются шипики, окрашенные зеленым флуоресцентным белком.

В последние годы появилась замечательная возможность исследовать динамику развития (жизненный

цикл и физиологию) шипиков в организме млекопитающего, прижизненно с помощью двухфотонного лазерного микроскопа. Можно продолжительно наблюдать живые шипики, стадии их развития, включающие появление, стабилизацию и исчезновение, модулируемые возрастом животного, «возрастом» шипика и активностью мозга. В работе сотрудников Марсельского университета [12] продолжительным наблюдением на живых нейронах была убедительно показана быстрая динамика образования, стабилизации и исчезновения одних и тех же шипиков. Видится перспектива исследования преобразований шипиков при перестройках нервных цепей, связанных с обучением и нервно-психическими расстройствами [11].

Kalen P. Berry и Elly Nedivi описали динамику «возрастных» преобразований шипиков [13]. Она, по сути, не отличается от описаний Кахалья, только гениальность понимания природы классиком сменилась технологическим совершенством современной науки. Ранние шипики — тонкие, длинные выпячивания клеточной мембраны дендрита со сроком жизни не более нескольких часов. Таких в мозге взрослого млекопитающего 2-3%. Затем, до двухдневного «возраста» шипика, толщина его увеличивается сначала равномерно, а потом, преимущественно в верхней части, формируется головка. Головка расширяется, ножка истончается, шипик приобретает грибовидную форму и остается таким неопределенно долго — известно, что больше года. Их, в мозге взрослого 70-80%. Видя в молодых организмах более высокую плотность расположения шипиков чем во взрослых, Кахаль предположил, что это динамичная (появляющаяся и исчезающая с возрастом) структура, а затем пошел дальше: допустил, что появление и исчезновение отражают не только возраст, но также обучение и память. Современная техника двухфотонной лазерной микроскопии с наблюдениями *in vivo* доказала синаптическую пластичность коры взрослых млекопитающих [14].

Связанная с возрастом когнитивная недостаточность, в частности, нарушение пространственной памяти, выражается деструкцией шипиков в областях CA1 и зубчатой извилине гиппокампа. При сравнении препаратов мышей C57/Bl6 взрослых (возраст 6-7 мес) и старых (21-22 мес) обнаружено значительное уменьшение числа и размера шипиков в гиппокампе старых животных. Структурные изменения сочетались с гиппокамповозависимой когнитивной недостаточностью по испытанию в водном лабиринте Морриса [15]. Отчетливо определилась важность понимания того, как на различных этапах жизни регулируется динамика преобразований шипиков: формирование, созревание,

пластичность, соответствующая синопситу состоянию среды. В списке регуляторов важная роль принадлежит BDNF, его сигналингу через рецепторы-антагонисты: TrkB и p75NTR. BDNF увеличивает плотность расположения шипиков на дендритах в культуре пирамидальных нейронов гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка и ускоряет «взросление» культуры – повышает содержание грибовидных шипиков. Регулирует стадии развития: формирование дендритных шипиков, созревание, пластические изменения форм [16]. Снижение уровня BDNF уменьшает плотность расположения шипиков в гиппокампе, замедляет нейрогенез, способствует развитию депрессии [17].

Сегодня есть основания утверждать, что пластичность шипиков обеспечивает нормальное развитие, функцию и старение мозга, но будучи нарушенной, превращается в механизм возникновения нервно-психических и нейродегенеративных расстройств.

Вероятно самое сложное явление природы – жизнь, сложно и на многих уровнях регулируется. Шипиковый, ультраструктурный, внутриклеточный уровень регуляции дополняется (корректируется) тоже внутриклеточным, но относящимся к более крупным структурам – уровнем синапсов. Это события, протекающие в клетках – в нейронах. Следующий уровень регуляции – межклеточные взаимодействия. На этом уровне микроглия вмешивается в регуляцию тем, что удаляет менее активные синапсы [18].

Прошло более полувека после электронно-микроскопического подтверждения представлений Кахала о шипиках дендритов как постсинаптических структурах мозга млекопитающих. Обнаружено возрастное снижение численности синапсов. Около 10 лет назад образование, стабилизация и исчезновение шипиков, модулируемые активностью и возрастом животного было доказано методом двухфотонной микроскопии и повторным исследованием одной группы шипиков [12].

Электронно-микроскопическим исследованием биопсий коры (поле Бродмана 9) восьми пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружили значительное уменьшение числа синапсов сравнительно с посмертными 9 образцами того же участка коры, соответствующего по возрасту контроля (умершие от других болезней) [19]. По таким результатам нельзя определить причиной или следствием болезни Альцгеймера является уменьшение числа синапсов, но стоит признать заслуживающими внимания факт исследования прироста увеличения синаптической пластичности у людей. Вышесказанное дает основания заключить, что динамика изменений шипиков есть следствие условий

жизни и стимул к изменению этих условий в благоприятном для здоровья направлении. Наиболее эффективным образом действий видится создание, так называемой обогащенной среды, включающей адекватные состоянию человека разумно дозированные физические и ментальные нагрузки, режим жизни и питания.

В Нидерландах создан пищевой продукт для лечения болезни Альцгеймера – Fortasyn Connect (FC) [20]. Препарат представляет интерес для нашей темы, поскольку, по мнению авторов, механизм действия FC – сохранение и восстановление нейрональных мембран – синапсов, разрушаемых болезнью Альцгеймера. Содержащаяся в FC комбинация нутриентов и кофакторов (сообщаемый авторами список не полный) включает: уридин, докозагексаеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, холин, фосфолипиды, фолевую кислоту, витамины: B₁₂, B₆, C, E, селен – продукты, рекомендуемые для питания на ранних стадиях болезни Альцгеймера. Была выдвинута гипотеза, что FC противодействует потере синапсов и уменьшает патологию, связанную с мембранами при болезни Альцгеймера, обеспечивая организм пищевыми предшественниками и кофакторами, которые, будучи объединенными в комплекс, поддерживают формирование и функцию нейронных мембран. Доклинические исследования легли в основу этой гипотезы, которая проверяется в рамках широкой программы клинических исследований, изучающих потенциал этой комбинации питательных веществ при болезни Альцгеймера. Дисфункция памяти – одно из ключевых ранних проявлений болезни Альцгеймера, связанное с потерей синапсов. Клинические исследования, проведенные до настоящего времени, показывают, что пища, содержащая FC, улучшает память и сохраняет когнитивную способность при легкой степени болезни Альцгеймера по сравнению с контролем не принимавшим FC. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что FC противодействует синаптической дисфункции. Авторы представили обзор фундаментальных научных исследований, которые привели к созданию FC, и обнаружили его действие в различных доклинических моделях.

В 2019 г. опубликованы результаты двухлетних клинических испытаний действия FC [21]. Автор сообщил о положительном эффекте действия FC на когнитивные функции на ранних стадиях болезни Альцгеймера, отсутствии побочных эффектов и хорошем сочетании с другими лекарствами.

В целом, эти исследования подчеркивают текущее направление основных усилий во всем мире по попыткам понять роль дендритных шипиков, крохотных, но чрезвычайно важных нейрональных органелл,

в регуляции функций мозга. С годами и трудами выяснилось, что эта крошечная система является чрезвычайно сложной органеллой, где более 500 различных типов молекул сочетаются и взаимодействуют, регулируя ее структуру и функции. Остаются многие проблемы, включая огромную неоднородность соседних шипиков на одном и том же дендрите, высокую скорость оборота шипиков в разных поведенческих состояниях и кардинальный вопрос о том, является ли данный шипик локусом памяти. Эти и многие другие вопросы должны быть рассмотрены в будущих исследованиях с использованием более совершенных молекулярных инструментов.

В заключение, об актуальности исследований по теме: шипики дендритов. По современным представлениям патологией с главным деструктивным фактором — нарушением динамики развития шипиков, является болезнь Альцгеймера. Мозг содержит около 100 триллионов синапсов. Одно из главных патогенетических проявлений болезни Альцгеймера — бета-амилоидные бляшки, которые образуются с наружной стороны клетки и перекрывают шипики, нарушая связи. Аккумуляция избыточно образуемого и неправильно собираемого белка между нейронами и скопления тау-клубков внутри клеток (оба вида патологии белкового обмена) нарушают главную функцию нейронов — связи. Бета-амилоидные бляшки и меньшие скопления бета-амилоида, называемые олигомерами, блокируют передачу импульса между нейронами. Тау-белок блокирует внутри клетки транспорт питательных веществ и других молекул, необходимых для нормального выживания и функции нейрона — образования импульса [22]. Болезнь Альцгеймера распространена во всем мире. Для иллюстрации наносимого человечеству этой болезнью ущерба мы взяли недавние (2021) сведения по США. Число больных среди американцев в возрасте 65 лет и старше — 6,2 млн. Прогноз на 2060 г. — 13,8 млн. Между 2000 и 2019 гг. смертность от инсульта, патологии сердца и ВИЧ-инфекции снижалась, а смертность от болезни Альцгеймера увеличилась на 145%. Она особенно возросла в 2020 г. По мнению авторов -- в связи с пандемией COVID-19. Неоплачиваемый уход за больными в 2020 г. оценивался в 256,7 млрд долларов. Однако в этой оценке не учтен моральный, материальный, эмоциональный и физический ущерб членам семьи с вполне вероятным и реально часто встречающимся у них развитием нервно-психических расстройств. Отчетливо проявляющаяся связь болезни Альцгеймера со старением людей обеспечивает профилактическое значение всех антивозрастных медицинских технологий [23, 24].

Заключение

Дендритные шипики представляют собой небольшие, специализированные образования на дендритах нейронов. Они содержат сеть каркасных молекул цитоскелета и многочисленные поверхностные рецепторы. В процессе синаптической активности количество и форма дендритных шипиков существенно изменяются. Индукция долговременной потенциации способствует увеличению головок шипиков, а также формированию и стабилизации новых шипиков. Длительная депрессия приводит к уменьшению размера головок, сморщиванию и ретракции шипиков. Прямым доказательством динамики морфологических изменений являются наблюдения быстрого формирования и элиминации шипиков в культуре нейронов гиппокампа.

Понимание того, что мозг — главный орган приспособления к среде сформировалось всем материалом старой и современной биологии. Оно очень важно, но, подобно многим великим идеям, не имеет автора. Это — результат работы многих ученых. А открытие того факта, что обеспечивающая возможность жить приспособляемость мозга к среде, создается пластическими перестройками шипиков на дендритах имеет единственного и бесспорного автора. Его имя: Сантьяго Рамон-и-Кахаль.

Литература

(п.п. 1-22 см. References)

23. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаление — старение, как звенья одной цепи. *Патогенез*. 2020; 18(1): 82–94.
24. Соловьева Н.В, Чаусова С.В., Кичук И.В., Макарова Е.В. Влияние кальциевой сигнализации на развитие расстройств аутистического спектра. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 106–117.

References

1. Javier DeFelipe. The dendritic spine story: an intriguing process of discovery. *Front Neuroanat*. 2015; 9: 14.
2. Garcia-Lopez Pablo, Garcia-Marin Virginia, Freire Miguel The histological slides and drawings of cajal. *Front Neuroanat*. 2010; Mar 10; 4: 9.
3. Yuste Rafael. The discovery of dendritic spines by Cajal. *Front Neuroanat*. 2015; 9: 18.
4. Saravana Babu Chidambarama, A.G. Rathiprya et al Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; Jun 8; 92: 161–93.
5. Zhang Haorui, Youssif Ben Zablah, et al. Rho Signaling in Synaptic Plasticity, Memory, and Brain Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 729076.

6. Bourne J, Harris K.M. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr Opin Neurobiol.* 2007; Jun; 17(3): 381–6.
7. Martine Ammassari-Teule, Carlo Sala, Menahem Segal. Editorial: Dendritic Spines: From Biophysics to Neuropathology. *Front Synaptic Neurosci.* 2021; 13: 652117.
8. Boros B.D., Greathouse K.M., et al. Dendritic spines provide cognitive resilience against Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2017; 82: 602–14.
9. Feldman M.L., Dowd C. Loss of dendritic spines in aging cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl).* 1975; Dec 31; 148(3): 279–301.
10. Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dendritic Spines Shape Analysis-Classification or Clusterization? Perspective. *Front Synaptic Neurosci.* 2020; 30(12): 31.
11. Fischer M, Kaech S et al. Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron.* 1998; May; 20(5): 847–54.
12. Runge Karen, Cardoso Carlos, et al. Dendritic Spine Plasticity: Function and Mechanisms. *Front Synaptic Neurosci.* 2020; 12: 36.
13. Kalen P. Berry, Elly Nediv. Spine dynamics: Are they all the same? *Neuron.* 2017; Sep 27; 96(1): 43–55.
14. Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature.* 2002; Dec 19–26; 20(6917): 788–94.
15. O von Bohlen und Halbach, C Zacher, et al. Age-related alterations in hippocampal spines and deficiencies in spatial memory in mice. *J Neurosci Res.* 2006; Mar; 83(4): 525–31.
16. Zagrebelsky M, Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology.* 2014; Jan; 76 Pt C: 628–38.
17. Zagrebelsky Marta, Charlotte Tacke, Martin Korte. BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell Tissue Res.* 2020; Oct; 382(1): 185–99.
18. Phi T Nguyen, Leah C Dorman, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity. *Cell.* 2020; 182: 388–403.
19. DeKosky Steven, Scheff Stephen. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol.* 1990; May; 27(5): 457–64.
20. Nick van Wijk, Laus M Broersen et.al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis.* 2014; 38(3): 459–79.
21. Jill Rasmussen. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 1481–92.
22. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021; Mar; 17(3): 327–406.
23. Yakovlev M.Y. Intestinal endotoxin: immunity – inflammation – aging, as links of one chain. *Pathogenesis.* 2020; 18(1): 82–94.
24. Solovyova N.V., Chaova S.V., Kichuk I.V., Makarova E.V. The effect of calcium signaling on the development of autism spectrum disorders. *Pathologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2020; 64(4): 106–17.

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО;
Свиридкина Надежда Борисовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП.