

В.В. Семченко<sup>1</sup>, С.С. Степанов<sup>3</sup>, Н.Н. Боголепов<sup>2</sup>, С.И. Ерениев<sup>3</sup>

## Постишемическая реорганизация межнейронных синапсов неокортекса млекопитающих

<sup>1</sup> Институт ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВПО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина», 1644122, Омск, ул. Октябрьская, 92

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, 2105064, Москва, пер. Обуха, 5

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, 3644043, Омск, ул. Ленина, 12

*В работе анализируются структурно-функциональные механизмы постишемической реорганизации межнейронных синапсов неокортекса млекопитающих. Обсуждаются основные механизмы адаптации и восстановления межнейронных отношений (неосинаптогенез и различные типы реорганизации функционирующих синапсов). Подчеркивается существование общих механизмов и специфических особенностей реакции синапсов неокортекса на ишемию различного типа. Указывается, что функционально зрелая нейронная сеть обладает очень высоким адаптивным и репаративным потенциалом.*

**Ключевые слова:** неокортекс, синапсы, синаптоархитектоника, репарация, реорганизация

V.V. Semchenko<sup>1</sup>, S.S. Stepanov<sup>3</sup>, N.N. Bogolepov<sup>2</sup>, S.I. Ereniev<sup>3</sup>

## Postischemic reorganization of mammals neocortex interneural synapses

<sup>1</sup> Institute of Veterinary Medicine and Biotechnologies of the Omsk P.A. Stolypin State Agrarian University

<sup>2</sup> Scientific Centre of Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>3</sup> Omsk State Medical Academy

*In work structurally functional mechanisms of postischemic reorganisation of mammals neocortex interneural synapses are analyzed. The basic mechanisms of adaptation and restoration of interneural relations (neo-synaptogenesis and various types of reorganisation functioning synapses) are discussed. Existence of the general mechanisms and specific features of neocortex synapses reaction on an ischemia is underlined. It is underlined, that functionally mature neural network possesses very high adaptive and reparative potential.*

**Key words:** neocortex, synapses, synaptoarchitectonic, reparation, reorganization

Изучение межнейронных взаимоотношений в норме и при патологических состояниях — актуальная проблема современной нейробиологии. В рамках этой проблемы химические синапсы рассматриваются как основные образования коммуникационной системы нейронов. С эволюцией синапсов связано появление высшей нервной деятельности и формирование известной модели нейронной суперсистемы головного мозга млекопитающих [10, 19, 22, 26, 34, 35].

В настоящее время накоплен огромный фактический материал о структурно-функциональной организации нейронов, дендритов и практически всех типов синапсов неокортекса [19, 35, 38, 39]. Успешно изучается молеку-

лярная организация синапсов [30, 39]. Раскрыты базовые механизмы интеграции нейронов, различных этапов неосинаптогенеза, развития и функционирования синапсов [15, 21, 36, 37]. Установлены сигнальные пути воздействия на эти процессы [13, 31], а также механизмы биоэнергетического и биосинтетического их обеспечения [16, 23]. Описаны механизмы межнейронного обмена макромолекулами [20, 33]. Интенсивно изучаются различные типы краткосрочной и долгосрочной синаптической пластичности, а также механизмы их регуляции и структурные проявления [9, 17, 24, 25]. Большое внимание уделяется изучению структурно-функциональных изменений межнейронных синапсов и их составляющих (пре-, постсинаптическая части, синаптическая щель, цитоскелет) при старении, различных воздействиях, патологических состояниях головного мозга экспериментальных животных, а также неврологических и психических заболеваний человека [9, 14, 28, 29, 32, 37, 38]. Нейронные сети головного мозга, функция которых зависит от межнейронных синапсов [12], должны иметь высокий

**Для корреспонденции:** Семченко Валерий Васильевич, д-р мед. наук, проф. каф. анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии ИВМиБ ФГБОУ ВПО ОмГАУ им. П.А. Столыпина, науч. рук. гистологической лаборатории с электронной микроскопией ВНИИБТЖ Россельхозакадемии, рук. лаб. гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского НИЦ СО РАМН. E-mail: ivm\_omgau\_gistology@mail.ru

потенциал сохранения структурного гомеостаза и восстановления межнейронных взаимоотношений. В этой связи одним из фундаментальных направлений нейроморфологии является изучение межнейронных синапсов неокортекса млекопитающих в постинфарктном периоде [1, 6]. Глубокое системное изучение реакции нейронов и межнейронных синапсов головного мозга на ишемию необходимо для теоретического обоснования использования различных методов его защиты в постинфарктном периоде [1, 5, 3, 27].

*Цель сообщения* — анализ собственных и литературных данных о структурно-функциональном состоянии межнейронных синапсов сенсомоторной коры большого мозга экспериментальных животных и человека после различных ишемических воздействий.

В собственных экспериментальных исследованиях использованы следующие модели ишемии на белых крысах ( $n=180$ ):

- 1) 10-минутное пережатие аорты;
- 2) 6-минутная полная асфиксия;
- 3) 20-минутное пережатие общих сонных артерий;
- 4) массивная кровопотеря из бедренной артерии.

Для данных моделей характерны выраженные вторичные нарушения микроциркуляции в постинфарктном периоде и диффузно-очаговые изменения головного мозга [5, 9]. Головной мозг фиксировали путем перфузии через восходящую часть дуги аорты смеси 4% раствора параформальдегида, 1% раствора глутарового альдегида и 5% раствора сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере ( $pH = 7,4$ ) [9]. Материал для гистологического исследования забирали сразу после ишемического воздействия, через 30 и 90 мин, 6 ч, 1, 3, 7, 14, 30 и 60 сут. постинфарктного периода. Сенсомоторную кору (СМК) большого мозга контрастировали в 1%-ном водном растворе четырехоксида осмия, а также спиртовом растворе фосфорновольфрамовой кислоты (ФВК). ФВК детально выявляет элементы парамембранного цитоскелета синапсов (постсинаптическое уплотнение, плотные проекции пресинаптической части и содержимое синаптической щели) [7, 8, 9], что позволяет дополнительно верифицировать различные типы структурно-функционального состояния синапсов. Ультратонкие (70—100 нм) срезы осмированного материала дополнительно контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

На электронограммах нейропиля слоя I и III СМК оценивали общую численную плотность синапсов, содержание деструктивно измененных синапсов, форму и размеры активной зоны контактов, а также степень сложности пространственной организации синаптических устройств. Для этого определяли следующие морфометрические параметры:

- 1) количество функционально зрелых и незрелых контактов;
- 2) количество мелких, средних и крупных контактов;

3) площадь сечения пресинаптической терминали и постсинаптической зоны (шипика); 4) количество шпиков с шипиковым аппаратом;

5) размеры и форму шипикового аппарата;

6) длину активной зоны синапса;

7) толщину постсинаптического уплотнения;

8) размеры и форму плотных проекций пресинаптической зоны;

9) толщину пре- и постсинаптической мембраны;

10) ширину синаптической щели, размеры и распределение внутрищелевого вещества;

11) характер распределения и количество синаптических пузырьков в пресинаптической зоне;

12) число митохондрий в терминали;

13) размер митохондрий;

14) количество эндо-, экзоцитозных  $\Omega$ -профилей и мультивезикулярных тел;

15) конфигурацию активной зоны (плоская, положительное или отрицательное искривление), степень искривления;

16) наличие перфораций активной зоны;

17) содержание сложных синаптических устройств (дивергентное или конвергентное усложнение);

18) содержание аксосоматических, аксодендритических и аксошипиковых синапсов.

Межнейронные синапсы большого мозга человека изучали на материале, взятом из зоны ишемической полутени (перифокальная зона) при операциях по поводу тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы ( $n=15$ ). Биопсийный материал фиксировали той же смесью фиксатора, но в режиме иммерсии [9].

Аналогичных комплексных систематизирующих морфометрических исследований ультраструктуры синапсов неокортекса после ишемического воздействия в доступных источниках информации не найдено.

В нейропиле СМК контрольных белых крыс преобладали простые неперфорированные синапсы со средним размером (длина — 0,20—0,45 мкм) контакта, пре- (площадь — 0,30—0,62 мкм<sup>2</sup>) и постсинаптической (площадь — 0,22—0,28 мкм<sup>2</sup>) зоны, равномерным распределением синаптических пузырьков, незначительным количеством митохондрий, мультивезикулярных тел, окаймленных везикул, эндо-, экзоцитозных фигур и крупных инвагинаций синаптической мембраны. Все это свидетельствовало о преобладании неактивных синапсов и стабильности синаптоархитектоники половозрелых животных [1, 2, 9, 14, 18]. Содержание синаптических терминалей с признаками очагового и светлого типа деструкции [1] было незначительным (2,8%, 95% ДИ 1,2—4,5%).

После ишемии в СМК статистически значимо увеличивалось относительное содержание синаптических терминалей, измененных по светлому типу деструкции, и уменьшалась общая численная плотность контактов (ОЧПК). Изменения подобного рода развивались быстро, отмеча-

лись, как правило, на фоне проявлений отека-набухания всех составляющих нейропиля. Через 30—90 мин после ишемии содержание деструктивных измененных синаптических терминалей увеличивалось до 15—30% (95% доверительный интервал), а ОЧПК снижалась на 18—45%. Максимальная гибель (40—45%) синапсов отмечалась после остановки сердца, вызванной асфиксией, а минимальная — при кровопотере (10—15%). Полной элиминации подвергались в основном незрелые (десмосомоподобные), а также мелкие и средние аксодендритические зрелые синапсы, расположенные на дистальных отделах дендритного дерева. Это приводило к увеличению относительного содержания крупных контактов и перераспределению синаптических входов нейрона. Вероятно, что крупные контакты, в силу большей массы парамембранного специализированного цитоскелета и большей площади контакта, обладают высокой структурной устойчивостью к повреждающим факторам ишемии [6, 8, 9, 11].

Таким образом, в остром постишемическом периоде именно крупные синапсы сохраняли стабильность пространственной организации нейронных сетей неокортекса, являясь своеобразными якорными образованиями нейрона. При этом структура сохранившихся синапсов существенно изменялась. В основном это касалось размеров и формы плотных проекций, распределения и количества синаптических пузырьков, степени искривления площади контакта. Превалировали положительно искривленные контакты с истонченным постсинаптическим уплотнением, низкими нечеткими плотными проекциями и высокой парамембранной концентрацией синаптических пузырьков.

Существенный дефицит ОЧПК (20—40%) и явные структурные проявления дисфункции механизмов регуляции водного и ионного гомеостаза (отек-набухание), трансинаптической передачи импульса (агломинация и разрушение синаптических пузырьков, повреждение плотных проекций) [1, 7] сохранялись в значительной части (30—45%) синапсов СМК через 1 и 3 сут. после ишемии. Однако в этот период параллельно с деструкцией и элиминацией синапсов активировались компенсаторно-восстановительные механизмы, обеспечивающие восстановление межнейронных взаимоотношений СМК [5—9]. Через 1 и 3 сут. на фоне низкой общей численной плотности синапсов (дефицит — 20—40%) увеличивалось количество функционально активных (с признаками экзо- и эндоцитоза синаптических пузырьков) крупных (0,45—0,80 мкм) неперфорированных и перфорированных контактов, терминалей с митохондриями, шипиков с активным шипиковым аппаратом и синапсов с крупными инвагинациями синаптической мембраны в зоне перфорации постсинаптического уплотнения.

Вполне вероятно, что появление перфораций в пресинаптической решетке и постсинаптическом уплотнении крупных контактах при ишемии облегчается в результате активации  $Ca^{2+}$ -зависимых механизмов превращения

жесткогелевого конформационного состояния парамембранного цитоскелета, свойственного неактивному синапсу, в золеподобное состояние [7, 8, 9, 11]. Это способствует локальному (в зоне высокой концентрации  $Ca^{2+}$ ) снижению прочности пресинаптической решетки и постсинаптического уплотнения с последующей рекомбинацией их по пути: дискообразные → фенестрированные → подковообразные → полностью сегментированные [9, 11]. Подобные синапсы с перфорированным и сегментированным контактом значительно превосходят по своим размерам и количеству активных зон простые неперфорированные синапсы, а, следовательно, обладают большей эффективностью [8, 9, 11]. Кроме того, в перфорированных синапсах снижаются биомеханические силы поперечного разрыва постсинаптического уплотнения и они становятся более стабильными [11].

Таким образом, перфорированные контакты появляются на месте крупных неперфорированных контактов в результате их высокой функциональной активности, сопровождающейся гипертрофией, расщеплением и рекомбинацией активной зоны. Дальнейшая реорганизация функционирующего синапса связана с образованием в перфорациях разделяющих активные зоны инвагинаций пре- и постсинаптической мембраны. В результате происходит образование сложных синаптических устройств и автономных синапсов. Пластическое обеспечение этого процесса, вероятно, связано с появлением мультивезикулярных тел, увеличением размеров шипикового аппарата, а также увеличением количества митохондрий и дендритных рибосомных комплексов. Все это рассматривается как комплекс взаимосвязанных структурных механизмов избирательной компенсаторной постишемической реорганизации отдельных синаптических входов нейронов с увеличением их эффективности [7—9, 11].

Следовательно, уменьшение общей численной плотности синапсов после острой ишемии приводило к активации и выраженной реорганизации сохранившихся функционально зрелых синапсов. Прежде всего, изменялись размеры и степень сложности организации синаптических устройств. Через сутки после ишемии статистически значимо увеличивалось относительное содержание положительно искривленных, крупных перфорированных контактов (до 15—35%, норма 8—12%), возрастало значение таких показателей, как площадь терминали (0,55—0,90 мкм<sup>2</sup>), диаметр пресинаптической решетки и постсинаптического уплотнения (0,50—0,80 мкм), число активных зон контакта (3 и более). Увеличивалось содержание синапсов с митохондриями, шипиковым аппаратом, мультивезикулярными телами и инвагинациями синаптических мембран. Создавались условия для усложнения синаптических устройств по конвергентному или дивергентному типу и реорганизации межнейронных отношений с усилением эффективности межнейронной передачи информации [8, 9].

В постишемическом периоде содержание синаптических устройств с дивергентным типом усложнения на 22,4% (95% ДИ 19,8—32,1%) превосходило таковое в контроле, а синаптических устройств с конвергентным типом усложнения — на 14,8% (95% ДИ 8,9—17,4%). Отмечена следующая закономерность: чем больше синапсов необратимо повреждается в раннем постишемическом периоде, тем более радикальным является последующая компенсаторная реорганизация межнейронных взаимоотношений [2, 9]. Происходит своеобразное конкурентное усиление отдельных, преимущественно возбуждающих, синаптических входов. Это, несомненно, приводит к дисбалансу возбуждающих и тормозных систем нейрона, изменениям интегративно-пусковой деятельности СМК, в целом [5, 8, 9].

Предполагается, что активно функционирующие синапсы могут вытеснять неактивные и замещать поврежденные синапсы, существенно изменяя карту синаптических входов и пространственную организацию дендритного дерева нейронов в отдаленном постишемическом периоде [9, 12]. По нашим данным, максимальное образование гипертрофированных синапсов и усложненных синаптических устройств в СМК происходит через 3, 7 и 14 сут. после острой ишемии [8, 9]. Поэтому именно в этот период нейронная сеть с большим количеством высокоэффективных синапсов является потенциально опасной по вероятности формирования независимых патологических систем головного мозга при появлении гиперактивных нейронов [8, 9, 11, 14]. Нами показано появление судорожных пароксизмов в постишемическом периоде на фоне звукового раздражения [2], что подтверждается другими исследователями при иных воздействиях [14]. Следовательно, после острой ишемии снижается порог чувствительности нейронов к эпилептиформному раздражителю и повышается вероятность формирования патологических систем головного мозга [4, 8, 9]. Существенно то, что даже через 30 и 60 сут. после ишемии не происходит восстановления баланса между деструктивно измененными и не измененными, зрелыми и незрелыми, активными и неактивными, крупными и мелкими, простыми и сложными синапсами до контрольного уровня [2, 9]. Поэтому процесс реорганизации межнейронных отношений, запущенный сразу после ишемии, реализуется циклично, длительно и перманентно [6—8].

Таким образом, нейронная сеть СМК после ишемии обладает меньшей, чем в норме, стабильностью пространственной организации и нуждается в постоянной и длительной коррекции межнейронных отношений за счет механизмов синаптической пластичности. Последнее происходит не только путем реорганизации функционально зрелых синапсов, но также за счет активации неосинаптогенеза и ускоренного созревания незрелых контактов [7, 9].

В норме нейропил СМК обладает очень высоким синаптогенным потенциалом. Почти 20—25% контактов СМК контрольных животных являются мелкими незрелыми симметричными (десмосомоподобными) образованиями без синаптических пузырьков [9]. Эти контакты равномерно распределены в нейропиле и, вероятно, представляют своеобразный генетически детерминированный резервный пул (провизорный субстрат), предназначенный для быстрой реализации механизмов компенсаторного синаптогенеза и перестройки межнейронных отношений при повреждении мозга [15, 29, 36]. В остром постишемическом периоде равновесие в популяции мелких незрелых контактов, имеющих незначительную термодинамическую устойчивость [11], смещается в сторону их деструкции. Однако молекулярные системы этих контактов на пре- и постсинаптических мембранах, вероятно, сохраняются и обеспечивают быстрое восстановление пула незрелых синапсов при нормализации кровоснабжения головного мозга. В пользу этого свидетельствуют наши данные о скачкообразном увеличении плотности незрелых и смешанных контактов через 3 и 7 суток после ишемии до близкого к контролю уровня (на фоне низкой плотности зрелых синапсов) [5, 9]. Неосинаптогенез и быстрое созревание уже существующих незрелых контактов существенно усиливают возможности восстановления поврежденных нейронных сетей СМК [6]. На фоне компенсаторной реорганизации зрелых синапсов и усиления в результате этого ранее существовавших нейронных цепей, становится возможным образование новых связей и нейронных систем.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что вне зависимости от этиологии ишемии в сенсомоторной коре мозга млекопитающих реализуется комплекс универсальных структурных механизмов постишемической реорганизации синаптоархитектоники. В результате этого восстанавливается интегративно-пусковая деятельность неокортекса. Вместе с тем возрастает вероятность формирования патологических систем мозга на базе реорганизованных нейронных сетей, насыщенных высокоэффективными синапсами, что может служить основой генерации новых нейронных цепей и формирования ими абберантных синаптических связей в зрелом мозге в постишемическом периоде. В связи с этим необходимо учитывать полученные нами данные о закономерностях реорганизации межнейронных отношений в коре большого мозга млекопитающих после перенесенной острой ишемии при разработке способов восстановления функций поврежденного головного мозга. Особое внимание целесообразно уделить дальнейшему изучению структурно-функциональных последствий искусственной стимуляции синапто- и нейрогенеза в постишемическом периоде с помощью различных препаратов, трофических факторов и клеточных технологий.

## Список литературы

1. **Боголепов Н.Н.** Ультраструктура мозга при гипоксии. — М.: Медицина, 1979. — 167 с.
2. **Грицаенко О.С., Семченко В.В.** Экспериментальное обоснование использования препарата церебро в отдаленном постшемическом периоде на фоне хронического стресса // Медицинская наука и образование Урала. — 2009. — Т. 3, № 59. — С. 7–9.
3. **Гусев Е.И., Скворцова В.И.** Ишемия головного мозга. — 2001. — 328 с.
4. **Ерешев С.И., Семченко В.В., Генне Р.И., Маковецкий К.К.** Порог чувствительности к эпилептиформному раздражителю при внутримозговой аллотрансплантации эмбриональной нервной ткани различной эргичности // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — Т. 115, №1. — С. 71–74.
5. **Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В.** Постаноксическая энцефалопатия. — Омск, 1999. — 448 с.
6. **Семченко В.В., Боголепов Н.Н., Степанов С.С.** и др. Синаптическая пластичность неокортекса белых крыс при диффузно-очаговых повреждениях головного мозга // Морфология. — 2005. — Т. 128, №4. — С. 76–81.
7. **Семченко В.В., Степанов С.С.** Структурная организация синапсов как детерминирующий фактор избирательной чувствительности и пластичности нейронов мозга в postanоксическом периоде // Вестн. Рос. АМН. — 1999. — №7. — С. 36–40.
8. **Семченко В.В., Степанов С.С., Десятниченко А.К.** Гипертрофия синапсов как фактор формирования устойчивых патологических систем мозга в позднем постренимационном периоде // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т. 129, №5. — С. 449–451.
9. **Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н.** Синаптическая пластичность головного мозга. — Омск: Омская областная типография, 2008. — 408 с.
10. **Сотников О.С.** Статика и структурная кинетика живых асинаптических дендритов. — СПб.: Наука. Санкт-Петербургское отделение, 2008. — 397 с.
11. **Степанов С.С., Семченко В.В.** Структурные основы изменения термодинамической устойчивости синапсов коры большого мозга белых крыс в постасфиксическом периоде // Морфология. — 1998. — Т. 113, №1. — С. 58–61.
12. **Anderson B.J.** Plasticity of gray matter volume: the cellular and synaptic plasticity that underlies volumetric change // Dev. Psychobiol. — 2011. — Vol. 53, №5. — P. 456–465.
13. **Ch'ng T.H., Martin K.C.** Synapse-to-nucleus signaling // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — Vol. 21, №2. — P. 345–352.
14. **Christoffel D.J., Golden S.A., Russo S.J.** Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders // Rev. Neurosci. — 2011. — Vol. 22, №5. — P. 535–549.
15. **Cline H.** Synaptogenesis: a balancing act between excitation and inhibition // Curr. Biol. — 2005. — Vol. 15, №6. — P. 203–205.
16. **Doyle M., Kiebler M.A.** Mechanisms of dendritic mRNA transport and its role in synaptic tagging // EMBO J. — 2011. — Vol. 30, №17. — P. 3540–3552.
17. **Feldman D.E.** Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex // Annu. Rev. Neurosci. — 2009. — Vol. 32. — P. 33–55.
18. **Fu M., Zuo Y.** Experience-dependent structural plasticity in the cortex // Trends Neurosci. — 2011. — Vol. 34, №4. — P. 177–187.
19. **Fukuda T.** Structural organization of the gap junction network in the cerebral cortex // Neuroscientist. — 2007. — Vol. 13, №3. — P. 199–207.
20. **Kennedy M.J., Ehlers M.D.** Mechanisms and function of dendritic exocytosis // Neuron. — 2011. — Vol. 69, №5. — P. 856–875.
21. **Kokaia M.** Seizure-induced neurogenesis in the adult brain // Eur. J. Neurosci. — 2011. — Vol. 33, №6. — P. 1133–1138.
22. **Krubitzer L.** In search of a unifying theory of complex brain evolution // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2009. — Vol. 1156. — P. 44–67.
23. **Liu-Yesucevitz L., Bassell G.J., Gitler A.D.** et al. Local RNA translation at the synapse and in disease // J. Neurosci. — 2011. — Vol. 31, №45. — P. 16086–16093.
24. **MacLeod K.M.** Short-term synaptic plasticity and intensity coding // Hear Res. — 2011. — Vol. 279, №1–2. — P. 13–21.
25. **Maffei A.** The many forms and functions of long term plasticity at GABAergic synapses // Neural Plast. — 2011. — Vol. 2011. — P. 1–9.
26. **Marder E.** Variability, compensation, and modulation in neurons and circuits // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — P. 15542–15548.
27. **Markus H.S.** Cerebral perfusion and stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — Vol. 75, №3. — P. 353–361.
28. **Melom J.E., Littleton J.T.** Synapse development in health and disease // Curr. Opin. Genet. Dev. — 2011. — Vol. 21, №3. — P. 256–261.
29. **Nathan P.J., Cobb S.R., Lu B.** et al. Studying synaptic plasticity in the human brain and opportunities for drug discovery // Curr. Opin. Pharmacol. — 2011. — Vol. 11, №5. — P. 540–548.
30. **Ovsepian S.V., Dolly J.O.** Dendritic SNAREs add a new twist to the old neuron theory // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108, №48. — P. 19113–19120.
31. **Patterson M., Yasuda R.** Signalling pathways underlying structural plasticity of dendritic spines // Br. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 163, №8. — P. 1626–1638.
32. **Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A.** et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders // Nat. Neurosci. — 2011. — Vol. 14, №3. — P. 285–293.
33. **Rusakov D.A., Zheng K., Henneberger C.** Astrocytes as regulators of synaptic function: a quest for the Ca<sup>2+</sup> master key // Neuroscientist. — 2011. — Vol. 17, №5. — P. 513–523.
34. **Schubert D., Kotter R., Staiger J.F.** Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits // Brain Struct. Funct. — 2007. — Vol. 212, №2. — P. 107–119.
35. **Spruston N.** Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration // Nat. Rev. Neurosci. — 2008. — Vol. 9, №3. — P. 206–221.
36. **Toni N., Sultan S.** Synapse formation on adult-born hippocampal neurons // Eur. J. Neurosci. — 2011. — Vol. 33, №6. — P. 1062–1068.
37. **Waites C.L., Garner C.C.** Presynaptic function in health and disease // Trends Neurosci. — 2011. — Vol. 34, №6. — P. 326–337.
38. **Yuste R.** Dendritic spines and distributed circuits // Neuron. — 2011. — Vol. 71, №5. — P. 772–781.
39. **Zheng C.Y., Seabold G.K., Horak M., Petralia R.S.** MAGUKs, synaptic development, and synaptic plasticity // Neuroscientist. — 2011. — Vol. 17, №5. — P. 493–512.

Поступила 10.09.12

## Сведения об авторах:

**Степанов Сергей Степанович**, д-р мед. наук, науч. сотр. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «ОмГМА» Минздравсоцразвития, науч. сотр. лаб. гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского НИЦ СО РАМН

**Боголепов Николай Николаевич**, акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ультраструктуры и цитохимии мозга ФГБУ «НЦН» РАМН

**Ерешев Степан Иванович**, д-р мед. наук, проф. каф. медицины труда и профессиональных заболеваний «ОГМА», врач невролог высшей категории, научный сотрудник лаборатории гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского НИЦ СО РАМН